

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
KLİNİĞİ

*ACINETOBACTER SPP.*'NİN DİRENÇ PROFİLİNİN  
DEĞİŞİMİ VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi  
Dr. Recep BALIK

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL

İZMİR  
MAYIS 2017



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
KLİNİĞİ

*ACINETOBACTER SPP.*'NİN DİRENÇ PROFİLİNİN  
DEĞİŞİMİ VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi  
Dr. Recep BALIK

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL

İZMİR  
MAYIS 2017

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde kişiliği, mesleki deneyimi, bilgi birikimi ve hayat tecrübesi ile daima yanımda olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a;

Eğitimim esnasında çalışma fırsatı bulduğum ve bu dönemde klinik bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili Uzm. Dr. Seral URAL ve İlknur VARDAR'a

Eđitimimin katkıları olan, bilgi birikimini bütün asistan hekimleriyle tüm samimiyetiyle paylaşan, idari sorumlumuz Sayın Uzm.Dr. Nurbanu SEZAK'a

Asistanlığım süresince eğitimimize büyük katkıları olan, hoşgörü ve sabırla bize destek olan başasistanlarımız Sayın Doç. Dr Figen KAPTAN, Sayın Doç. Dr Nesrin TÜRKER, Sayın Uzm Dr. Sibel El'e

Uzmanlık eğitimim boyunca laboratuvar uygulama ve becerileri ile her zaman yardım ve desteği ile yanımda olan Sayın Doç. Dr. İlhan AFŐAR'a

Mesleki bilgi ve tecrübelerini tüm samimiyetiyle bizimle paylaşan kliniğimiz uzman doktorlarına; asistanlığım boyunca zorlukları beraberce aştığımız, pek çok anı paylaştığımız, desteklerini hep yanı başımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma;

Her zaman desteklerini arkamda hissettiğim sevgili aileme, eşim Yelda'ya ve varlığı ile bana daima güç veren oğlum Kerem'e

Sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimi sunarım

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
KISALTMALAR .....	ii
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ .....	iii
<b>1-GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
Yoğun Bakımın Doğuşu.....	1
Yoğun Bakım ve Enfeksiyonlar .....	1
Yoğun Bakım Ünitelerinde Enfeksiyonların Sık Görülmesinin Nedenleri ..	2
Enfeksiyonların Maliyeti ve Mortaliteye Etkisi .....	3
Yıllara Göre Değişen ÇİD Epidemiyolojisi.....	3
Antibiyotik Kullanımı.....	5
Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi .....	6
<b>2-GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
Acinetobacterlerin Mikrobiyolojisi .....	7
Patojenite faktörleri.....	9
Acinetobacter Türlerinin Etken Olduğu Enfeksiyonlar .....	10
Direnç Mekanizmaları.....	12
<b>3-GEREÇ ve YÖNTEM: .....</b>	<b>16</b>
İstatistik Analiz .....	18
<b>4-BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
Mikrobiyolojik Veriler .....	19
Antibiyotik Kullanım Verileri .....	20
Antibiyotik Kullanımı İle Direnç İlişkisi .....	26
<b>5-TARTIŞMA .....</b>	<b>28</b>
<b>6-SONUÇLAR .....</b>	<b>39</b>
<b>7-ÖZET .....</b>	<b>40</b>
<b>8-SUMMARY .....</b>	<b>42</b>
<b>9-KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>

## **KISALTMALAR**

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli

HIV: Human Immunodeficiency Virus

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus aureus

VRE: Vancomycin Resistant Enterococcus

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz

KSE: Karbapenem Salgılayan Enterobactericea

CDDEP: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy

ECDC: European Center for Disease prevention Control

DDD: Defined Daily Dose

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DHFR: Dehidrofolat Redüktaz

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

WHO: World Health Organization

## TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Yıllara göre toplam yatış günü	20
Şekil 2: Yıllara göre <i>Acinetobacter spp</i> insidansı	21
Şekil 3: Etkenlerin izole edildiği bölgeler	22
Şekil 4: Antibiyotik kullanım oranları	22
Şekil 5: Yıllara göre antibiyotik kullanım miktarları	23
Tablo 1: Yıllara göre antibiyotik direnci yüzdesi	24
Tablo 2: Direnç ile kullanımı arasında korelasyon saptanan antibiyotikler	26



## 1-GİRİŞ

### Yoğun Bakımın Doğuşu

Hastaları klinik tablolarının ciddiyetlerine göre sınıflandırarak takip etme yaklaşımı yaklaşık 100 yıldır gündemedir. Bu görüş 1950’li yıllara kadar kabul görmemiştir. İkinci dünya savaşı sonrasında yaralı askerlerin temel yaşam desteği ve tedavisinin yapılması için şok odaları kurulmuştur. Şok odalarında elde edilen başarılar 1950’li yıllarda travma ve yanık ünitelerinin kurulmasını teşvik etmiştir (1,2). Devam eden süreçte şok odaları model alınarak hastanelerde yoğun bakım üniteleri (YBÜ) kurulmaya başlanmıştır. Bu dönemde yaşam destek teknolojisinin gelişmesiyle birlikte kritik hastaların yoğun bakımdaki takibinin konusunda uzmanlaşmış kişilerce yönetilmesi fikri öne çıkmıştır. Dünyanın ilk YBÜ kabul edilen birimi, Bjorn Ibsen tarafından 1953 yılında Danimarka’da kurulmuştur. Bu birim 24 saat esaslı ile çalışması ve kendine ait personeli olması ile şok odalarından ayrılmıştır. Bu ünite hastanedeki diğer tüm birimlerden hasta kabul etmiş, öncelikli olarak hastaların vital bulgularını stabilize etmeyi hedeflemiştir. Bu YBÜ’nin ünü Danimarka’da meydana gelen polio salgınında 12 yaşında bir kız çocuğunun manuel ventilasyon ile tedavi edilmesi sonucunda tüm ülkeye yayılmıştır. Böylece polio hastalığında mortalite %25’e kadar düşürülmüş solunum yetmezliği olan hastaların farklı klinikler yerine bu birimde tedavi edilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür (3). Devam eden dönemde YBÜ ayrı bir disiplin olarak anılmaya başlanmıştır. Günümüzde yılda Amerikada yaklaşık olarak 5,7 milyon hasta YBÜ’nde tedavi görmektedir. Bu ülkede günde yaklaşık 55,000 hastaya hizmet veren YBÜ’lerinin sayısı 2006-2010 yılları arasında %15 artmıştır (4).

### Yoğun Bakım ve Enfeksiyonlar

Yoğun bakımda üniteleri bir çok hastanede yatak sayısının %5-10’unu oluşturmasına rağmen, hastane kaynaklı enfeksiyonların %20’ sinden sorumludur



(5). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde kabul anında enfeksiyon olduğu saptanmıştır (6,7). Amerika'da ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Sürveyans (NNIS) sistemine göre yılda 1,7 milyon nozokomiyal enfeksiyon meydana gelmektedir. Bu enfeksiyonların %24'ü yoğun bakımlarda görülürken enfeksiyon dansitesi 13/1000 hasta günü olarak hesaplanmıştır (8). Yoğun bakımlardaki enfeksiyon oranlarının hastanedeki diğer bölümlere kıyasla 5-10 kat daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (4). Türkiye'de prevelans çalışmasında bazı hastanelerde nozokomiyal enfeksiyon prevelansı %10 - %13,4 arasında değişmektedir (9). Ülkemizde 22 üniversite hastanesinden 56 yoğun bakım ünitesinin katıldığı tek günlük bir prevelans çalışmasında ise hastaların %48,7'sinde yoğun bakım ilişkili nozokomiyal enfeksiyon saptanmıştır (10). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise hastaların %39'unda nozokomiyal enfeksiyon saptanmış olup, insidansı 34,3/1000 hasta günü olarak saptanmıştır (11).

### **Yoğun Bakım Ünitelerinde Enfeksiyonların Sık Görülmesinin Nedenleri**

Kritik hastaların tedavisinde çığır açan bu ünitelerde hem hasta profili hem de yoğun bakımdan kaynaklanan riskler nedeniyle enfeksiyon kontrolü oldukça zordur. Bu nedenle YBÜ'leri hastane kaynaklı enfeksiyonların da merkezi durumuna gelmektedir (2,12). Bu birimlerde takip edilen hastaların enfeksiyonlara yatkın olmalarının en önemli nedenlerinden biri, özellikle immün sistemin ve mukozal bariyerlerin bozulmasıdır. Bu durum "immün paralizi" olarak adlandırılmaktadır (13). Cilt ve mukoza bariyerlerinin bozulmasına en çok katkı sağlayan etmenler; geçici veya kalıcı damar içi kataterler, invaziv monitorizasyon ve idrar sondalarıdır. Solunum yolları için en önemli defans mekanizmaları olan mukosilier klirens ve öksürük, endotreakeal entübasyon sonucunda by-pass edilmektedir (14-16). Bu girişimlerin uygulanması sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmaması da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (17). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde kullanılan immün supresif ilaçlar hücresel ve humoral immün sistemi baskılamaları sonucunda enfeksiyona yatkınlığa neden olabilirler (18). Enfeksiyon riskini arttıran bir diğer etmen ise, yoğun bakımda tedavi gören hastaların komorbiditeleridir (19). YBÜ'nde kullanılan cihazlarda ve

sağlık çalışanlarının ellerinde ve önlüklerinde bulunabilen bu patojenlerin hastalarda da kolonize olması enfeksiyon gelişimine katkı sağlamaktadır (20). YBÜ’de kullanılan parolitik ve sedatif ajanlar, kortikosteroidler, stress ülser profilaksisi ve kan transfüzyonu gibi birçok tedavi de enfeksiyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir (19,21–27). Bütün bu nedenler sonucunda özellikle yoğun bakımda uzun süre yatan hastalar dirençli bakteriler ile kolonizasyona açık hale gelmektedirler. Kullanılan antibiyotikler sonucunda hastaların normal floraları dirençli patojen mikroorganizmalar ile yer değiştirerek dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonlara açık hale gelmektedirler (16).

### **Enfeksiyonların Maliyeti ve Mortaliteye Etkisi**

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar morbidite, mortalite, kaynak kullanımında artış ve hastane yatış süresinde uzamaya neden olmaktadır (28–30). Avrupa birliği ülkelerinde yılda 25,000 hasta ÇİD (çoklu ilaca dirençli) mikroorganizmalar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu enfeksiyonların sağlık sistemine maliyeti yıllık yaklaşık 1,5 milyar Euro’dur (31). Hastane kaynaklı enfeksiyonlar YBÜ’nde kardiyak sebepler dışındaki mortalite nedenleri arasında birinci sıradadır. Avrupa’da 94,000 kişi metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile enfekte olmakta, bu hastaların 19,000’i hayatını kaybetmektedir. Bu sayı ABD’de HIV/AIDS, parkinson, amfizem ve intihar nedeniyle hayatını kaybeden kişi sayının toplamından daha fazladır (32). ABD’de nozokomiyal enfeksiyonların yıllık maliyetinin yaklaşık olarak 9,8 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (33). Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda maliyetin yaklaşık 5 katına kadar çıktığı, hasta başına maliyetin ise 15000-23000 TL arasında arttığı hesaplanmıştır (34). ÇİD enfeksiyonlar mortalitede, yoğun bakım ihtiyacında artışa ve yoğun bakımdaki yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır (35,36).

### **Yıllara Göre Değişen ÇİD Epidemiyolojisi**

Antibiyotik kullanımı ile ÇİD bakterilerin ortaya çıkması arasındaki ilişki karmaşıktır. Kanıtlanmış nedenlerden birisi antibiyotik kullanımının sonucunda dirençli suşların seçilmesidir. Bir çok çalışmada antibiyotik kullanımının hem ulusal, hem de hastane bazında ÇİD bakterilerin orada çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (37,38). Yoğun bakımda takip edilen hastalarda uygun antimikrobiyal tedavinin zamanında başlanması çok önemlidir. Ancak ÇİD patojenlerin ampirik tedavide ilk tercih edilen ilaçlara sıklıkla dirençli olması nedeniyle uygun tedavinin başlanmasında gecikmeler yaşanmakta, bunun sonucunda mortalitede artış meydana gelmektedir (39,40).

1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesi pek çok komplike invaziv işlemlerin yapılmasına olanak sağlamıştır. Ancak biliyoruz ki antibiyotik direnci neredeyse antibiyotikler ile yaşıttır. Penisilin kullanıma girmesinden sadece bir yıl sonra penisilin dirençli *S.aureus* suşları saptanmıştır (41). Ardından 1950-1960 yılları arasında *S. aureus*'un neden olduğu bir pandemi yaşanmıştır. 1970'li yıllarda dirençli gram negatif bakteriler en sık nozokomiyal enfeksiyon etkeni haline gelirken, 1980'lerde ise metisiline dirençli staphylococcus problem olarak ortaya çıkmış, bir diğer gram pozitif etken olan enterokoklar da önem kazanmaya başlamıştır (41). 1990'lı yıllarda gelindiğinde ise özellikle YBÜ'nde ÇİD bakteriler görülmeye başlanmıştır (42). YBÜ'nde giderek artan oranda izole edilen bu etkenlere örnek olarak metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), Vankomisine dirençli enterokok (VRE), *Acinetobacter baumannii*, genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) veya karbapenemaz salgılayan Enterobacteriaceae (KSE), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* verilebilir (43,44). Bu yıllardan 2000'li yıllara gelirken antibiyotik direnci farklı etkenlerde farklı hızlarda olsa bile, artan bir trend izlemiştir. *Klebisella spp.* suşlarında 3. kuşak sefalosporin direncinin 10 yılda yaklaşık olarak 5 kat artması bu direncin en çarpıcı örneklerinden biridir (45).

Günümüzde bir diğer problem, karbapenem direncidir. Karbapenem direnci 1986-1990 yılları arasında yaklaşık %2 civarındadır. Bu yıllarda ciddi bir problem oluşturmayan karbapenem direnci 1991'de IMP karbapenemazların bildirilmesi ile

birlikte farklı bir boyut kazanmaya başlamıştır (46). Yaklaşık 10 yıl sonra ABD’de çeşitli karbapenemazlar salgılayan karbapenem dirençli *Kebsiella spp.*’de bildirilmeye başlanmıştır (47,48). Bu gelişmeler sonucunda *Kebsiella spp.* 2004 yılında %0,6 oranında saptanan karbapenem direnci 2008 yılında %5,6-%10,8’e yükselirken bu dönemde karbapenem dirençli *E.coli* ise %4’e yükselmiştir. Bu oranlar bölgelere göre değişmektedir (49,50). Aynı periyotta *Pseudomonas spp.* karbapenem direnci %25 olarak saptanmış olup ülkeler bazında Yunanistan %45 oranı ile başı çekmektedir (51). Beş yılı kapsayan bir çalışmada 2005 yılında %20 oranında görülen karbapenem direnci 2010 yılına gelindiğinde %50’ye kadar çıkmıştır (52). Bir başka çalışmada ise 1989 yılında imipenem direnci görülmeyen *Acinetobacter* izolatlarında 2000’li yıllara gelindiğinde %25’in üzerinde direnç saptanmıştır (53). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise karbapenem direncinin %95 seviyesine kadar yükseldiği görülmüştür (54). Hastane kökenli pnömoni etkenlerinin incelendiği bir çalışmada ise *Acinetobacter* izolatlarının karbapenem duyarlılığı yaklaşık %20 olarak saptanmıştır (55). Dünya sağlık örgütünün raporlarına göre karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının en sık görüldüğü ülkelerden birisi de Türkiye’dir (56). Dünyada antibiyotik kullanımının değerlendirildiği CDDEP (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) verilerine göre karbapenem kullanımı 2000 yılında 8 DDD/hasta günü olan antibiyotik kullanımı 2014 yılına gelindiğinde ise 58 DDD/hasta gününe yükselmiştir. Yine aynı grubun verilerine göre ülkemizde 2010-2014 yılları arasında polimiksin kullanımı beş kat artış göstermiştir (57). Avrupa hastalıkları önleme ve kontrol merkezinin (ECDC) 2015 yılı sürveyans raporlarına göre karbapenem dirençli *Acinetobacter* oranları ülkeden ülkeye değişmektedir (%0 Belçika, %93,5 Yunanistan). Yine aynı raporda kolistin direnci ortalama 4.1 % olarak saptanmış olup, bu izolatların % 47.3’ü Yunanistan ve İtalya’dan bildirilmiştir (58).

### **Antibiyotik Kullanımı**

Dünya genelinde antibiyotik kullanımı yıldan yıla artmaktadır. Dünya çapında 71 ülkenin dahil edildiği 2001-2010 yılları arasını kapsayan bir araştırmada

antibiyotik kullanımında %36 oranında artış gözlemlenmiştir. Bu artış karbapenemlerde %45, polimiksinde ise %13 olarak gerçekleşmiştir (59). Ülkemizde 2002 yılında yapılan çok merkezli bir nokta prevalans çalışmasında hastaneden yatan hastaların %30'unun antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Bu oran yoğun bakım ünitelerinde %50-80'e yükselmektedir (60). Ülkemizin de yer aldığı uluslararası çok merkezli ARMed projesi kapsamında 2005 yılında yapılan bir çalışmada, Türkiye'de antibiyotik kullanımı 30-80 DDD /100 hasta günü arasında saptanmış, en sık kullanılan antibiyotik grubu ise penisilin kombinasyonları olmuştur (61). Ülkemizde 2016 yılında yayınlanan çok merkezli bir tek nokta prevalans çalışmasında ise, hastanede yatan hastaların %44,8'nin antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Aynı çalışmada karbapenem kullanımının 45,7 DDD/1000 olduğu bulunmuştur (62). Antibiyotik kullanımı ilgili çeşitli ülkelerin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastanede antibiyotik kullanımı 586 (540-632) DDD/1000 hasta günü, yalnızca yoğun bakım ünitelerinde ise 1563 (1472-1653) DDD/1000 hasta günü olduğu görülmüştür (63).

### **Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi**

Antibiyotik kullanımı ve bakteriyel direnç arasındaki ilişki uzun süreden beri üzerinde araştırmalar yapılan bir konudur. Bu etkileşimin hem hastane düzeyinde hem de toplum düzeyinde meydana geldiği çalışmalar ile gösterilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada *Acinetobacter spp.* ve *P.aeruginosa* izolatlarında görülen imipenem direncinin, karbapenem kullanımı ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* izolatlarında görülen amikasin direncinin de bu antibiyotiğin kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (65). Bir başka çalışmada ise *P.aeruginosa* izolatlarında piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı ile bu ajanlara karşı direnç arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada *Acinetobacter* izolatlarında meropenem ve imipenem kullanımı ile karbapenem direnci arasında ilişki olduğu bulunmuştur (66). Buna karşın başka bir çalışmada *Acinetobacter* izolatlarında karbapenem kullanımı ile imipenem direnci arasında bir korelasyon saptanmamıştır (67). Ülkemizde yürürlüğe giren antibiyotik

kısıtlama politikası sonrasında karbapenem kullanımında azalma görülmüş olup, karbapenem dirençli *Acinetobacter* sayısında da düşüş saptanmıştır (68).

Bu bilgiler ışığında özellikle son 10 yılda Avrupa'da ÇİD bakterilerin epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur (18,69). Mevcut tedavilerin ÇİD patojenlere karşı etkilerinin sınırlı olması, bu enfeksiyonların tedavisi için yeni stratejilerin ortaya konmasını zorunlu kılmaktadır (70,71). Direnç oranları ve mekanizmaları her bölgeye hatta hastaneye göre değişim gösterebilmektedir. Bu nedenle bölgesel, hatta hastane bazlı direnç profillerinin bilinmesi çok önemlidir (72). Bu çalışma yoğun bakımda takip edilen hastalardan izole ÇİD *Acinetobacter spp.*'nin direnç profilinin yıllar içinde gösterdiği değişimler ve direncin antibiyotik kullanımıyla ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## **2-GENEL BİLGİLER**

### **Acinetobacterlerin Mikrobiyolojisi**

*Acinetobacter*ler ilk olarak 1911 yılında tanımlanmışlardır. *Acinetobacter spp.* aerobik, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram negatif, indol negatif, glukozu fermante etmeyen, nitratı indirgemeyen bakterilerdir. Bu bakteriler dinlenme fazında basil olarak gözlenirken hızlı üreme fazında ise kokobasil yapıdadırlar (73). *Acinetobacter spp.* suda, toprakta eklem bacaklılarda, evcil hayvanların florasında yer almaktadırlar (74,75). *Acinetobacter spp.* ayrıca insanlarda ciltte, yaralarda solunum ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmektedir (76). Aynı zamanda oral biyofilm içinde yer alarak aspirasyon sonrası gelişen pnömoniye neden olabilmektedir (77,78). Doğada yaygın olarak rastlanılan *Acinetobacter spp.*'nin 30'un üzerinde türü tanımlanmıştır (79,80). Ancak bu türlerin çoğu insanda hastalığa neden olmazlar. En sık hastalık yapan *Acinetobacter spp.* ise *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii*'dir. *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex (ACB) terminolojisi genellikle *Acinetobacter spp.*'nin fenotipik olarak ayrılamadığı zamanlarda kullanılmaktadır (81). *Acinetobacter baumannii* *A. pittii* ve *A. nasocomialis* ile benzerlik gösterir ve fenotipik olarak ayırt edilemezler. *Acinetobacter lwoffii* ve *A. radioresistans* insan cildinde kolonoze olup immun

düşkün kişilerde hastalığa yol açarlar. *A. calcoaceticus* ve *A. johnsonii suda* ve toprakta yaygın olarak bulunurken, *A. baylyi* ise genellikle kanalizasyon sistemlerinden izole edilmektedir (82–84). *A. lwoffii* sıklıkla kan ve intravasküler kataterlerden etken olarak izole edilmiştir.

ÇİD *A.baumannii* spp'nde saptansa bile *A.pittii*, *A.nosocomialis* ve *A.ursingii* gibi *Acinetobacter* spp.'nde karbapenemler dahil bir çok antibiyotiğe direnç saptanabilir (85,86). *Acinetobacter* spp. zor koşullarda yaşama ve hızla direnç geliştirme kabiliyetlere sahip olmaları nedeniyle sıklıkla hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (87). Örneğin *A.baumannii* spp. direnç geliştirme konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahiptir. Klinik kullanımda olan tüm antimikrobiyallere karşı dirençli olabilirler. Artan oranda görülen karbapenem direnci sonucunda tek tedavi seçeneği kolistin olmaktadır (88,89). Bazı *Acinetobacter* spp. kuru yüzeylerde dahi haftalarca canlılığını koruyabilmektedir. Bu nedenle hastanelerde kolonizasyon ve bulaş artmakta ve nozokomiyal enfeksiyonlar meydana gelmektedir (73). El hijyenine uyumsuzluk ve medikal aletlerin dezenfeksiyonundaki hatalar sonucunda *Acinetobacter*lerin bulaşı artmaktadır (90). Özellikle yanlış dezenfeksiyon uygulamaları sonrasında çevresel kontaminasyonda artış nedeniyle hasta kolonizasyonu ve *Acinetobacter* enfeksiyonuna neden olmaktadır (91). Ayrıca havadaki partiküllerin *Acinetobacter* bulaşında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (92). Bakım evinde yaşamak, uzun süre yoğun bakımda kalmak, üçüncü kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem tedavisi almış olmak, geçirilmiş cerrahi, trakeostomi, mekanik ventilasyon, santral vasküler katater *A.baumannii* kolonizasyonu açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (84,93–96). *Acinetobacter* cilt, yara, ve solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmeleri nedeni ile kolonizasyon enfeksiyon ayırımı iyi yapılmalıdır (76). Buna ek olarak yaz aylarında *Acinetobacter* enfeksiyonlarında artış gözlenebilmekte, bunun nedeninin kontamine havalandırma sistemleri olduğu öne sürülmektedir (97). *Acinetobacter* spp.'nin bir diğer özelliği ise doğal afet, savaş durumlarında ve hastanelerde salgınlara neden olmasıdır (98–100). Bunun en çarpıcı örneklerinden biri ise ülkemizde Marmara bölgesinde 1999 yılında meydana gelen depremin ardından ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde en sık rastlanan nozokomiyal enfeksiyon

etkeninin *Acinetobacter* olmasıdır (101). Bir diğerk örnek ise çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yakın zamanda patlak veren ABD-Irak savaşında meydana gelen travmatik yaralanmalar sonrasında sıklığının artmasıdır (102). Bu enfeksiyonların nedeninin yaralanma sırasında çevresel kontaminasyon veya sağlık bakımını ile ilişkisi olduğu düşünölmüştür (103).

## **Patojenite faktörleri**

### **Biofilm**

*Acinetobacter spp.* biofilm formasyonu ve pilileri ile adezyonu sonucunda çevresel kolonizasyonu arttırmaktadır (104). Biofilmin sentezlenmesi, sürdürölmesi ve matürasyonu için biofilm ilişkili protein (BAP) salgılamak zorundadırlar. Bu protein aynı zamanda hücrelere adezyonu artırarak kolonizasyona katkıda bulunmaktadır. Yüksek miktarda biofilm üreten bakteriler antibiyotiklere karşı daha dirençlidirler. Bu nedenle biofilm formasyonu özellikle kuru çevrelerde *Acinetobacter spp.*'nin yaşayabilmesi için hayati öneme sahiptir (105).

### **OMP-A**

Dış zar proteini olarak adlandırılan OmpA intakt biofilm oluşumu için çok önemlidir (105). Bu protein aynı zamanda *Acinetobacter spp.*'nin epitelial hücrelere tutunmasında rol oynamaktadır. Bu protein hücre içine girerek, sitokrom c ve apoptoz indükleyici faktörü aktive ederek, hücre apoptozunu başlatır. OmpA aynı zamanda alternatif kompleman yolunda bulunan faktör H'ye bağlanarak onu inhibe eder (105).

### **Kapsül**

*Acinetobacter spp.*'nin üçte biri polisakkarid bir kapsül proteinin salgılamaktadır. Bu kapsül proteinleri kompleman aktivasyonuna ve bakterinin fagositozuna engel olmaktadır (106).



## Siderofor

*Acinetobacter spp.* acinetobactin olarak adlandırılan bir siderofor sayesinde konaktan demir sekestrasyonu yaparak az demir bulunan ortamlarda uzun süre yaşamını sürdürebilmektedir (107) .

## Fimbria

Fimbrialar *Acinetobacter spp.* yüzeye tutunmasına ve biyolojik yüzeylerde örnek olarak bronşial epitel hücrelerde kolonize olmasına katkı sağlamaktadır (108).

## Acinetobacter Türlerinin Etken Olduğu Enfeksiyonlar

### Pnömoni

*Acinetobacter spp.* en sık ventilator ilişkili pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (109). Özellikle son 20 yılda *A.baumannii*'nin etken olduğu sağlık bakım ilişkili pnömonide artış gözlemlenmekte olup vakaların %3-%7'sinden sorumlu tutulmaktadır (110). Avrupa'dan dokuz ülke ve 27 yoğun bakım ünitesinin yer aldığı bir prospektif çalışmada *A.baumannii* nozokomiyal pnömoni nedeni olarak ülkemizde ve Yunanistan'da en sık etken olarak izole edilmişlerdir (111).

### Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

*Acinetobacter spp.* kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1-2'sinden sorumlu tutulmaktadır. Tür düzeyinde bu enfeksiyonların %63'ünden *A.baumannii*, %20'sinden *A.nosocomialis* ve %8'inden ise *A.pittii* sorumludur (112). Kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörleri; mekanik ventilasyon, cerrahi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü, travma, yanık, malignite, santral venöz kateter, invaziv işlemler ve uzun süre hastanede kalma olarak tanımlanmıştır (113–115). Bu hastaların üçte birinde sepsis gelişmiş olup, mortalite ise oranları %20-60 arasında saptanmıştır (114).

### Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner kateter bulunan hastalarda *Acinetobacter* üriner sistemde kolonize olabilmektedir (116). Ancak bu oran çok düşük olup, *Acinetobacter spp.* üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %1'inden sorumlu tutulmaktadır (117).

### Menenjit

*A. baumannii*'nin etken olduğu bir diğer önemli enfeksiyon ise nozokomiyal menenjit olup (118) cerrahi girişim yapılmayan, toplum kaynaklı menenjit vakalarında nadiren rastlanmaktadır (119). Nozokimiyal menenjit için risk faktörleri BOS kaçağı, intrakraniyal kanama ve antibiyotik kullanım öyküsü olarak tanımlanmıştır (120).

### Endokardit

*Acinetobacter spp.* endokarditlerin nadir etkenleri arasındadır. Bu türler hem normal hem de prostetik kalp kapağında endokardite neden olabilirler (121). Tipik olarak akut başlangıçlı ve agresif seyirli bir klinik tabloya yol açarlar. Normal kapak endokarditlerinde mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (122).

### Yumuşak Doku ve Kemik Enfeksiyonları

*Acinetobacter spp.* cerrahi veya travmatik yaraları kontaminasyonu sonucunda ciddi yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilirler. Bazen bu enfeksiyonlar progrese olarak osteomyelite neden olabilirler (103). *Acinetobacter*'e bağlı cerrahi alan enfeksiyonları ise genellikle prostetik materyal ilişkili olup tedavide geniş debritleme gerekmektedir (123,124).

### Keratit

*Acinetobacter spp.* kontakt lens kullanan kişilerde kolonizasyon veya enfeksiyona neden olabilmektedir. Bunlar arasında korneal ülserler, endoftalmit, periorbital selülit ve travma sonrası meydana gelen enfeksiyonlar sayılabilir.

## Sinüzit

*Acinetobacter spp.* aynı zamanda nozokomiyal sinüzit etkeni olarak da karşımıza çıkmaktadır. Nozokomiyal sinüziti için en önemli predispozan faktör mekanik ventilasyondur (125). Ayrıca sinüzit; enfeksiyonun alt solunum yollarına disseminasyonu ve pnömoni gelişimi açısından rezervuar görevi görmektedir (126).

## Peritonit

Son olarak periton diyalizi yapan hastalarda *Acinetobacter spp.*'e bağlı peritonit vakaları bildirilmiştir (127).

## Direnç Mekanizmaları

*Acinetobacter spp.* antimikrobiyal direncinde artış ve bazı *Acinetobacter spp.*'nin neredeyse kullanılan tüm antibiyotiklere dirençli olması nedeni ile dikkatleri üzerlerine çekmiştir (128). Bu nedenle *Acinetobacter spp.* modern sağlık bakımında en önemli patojen haline gelmiştir (129). Bu mikroorganizma aminopenisilinler, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve kloramfenikol gibi sıklıkla kullanılan antibiyotiklere genellikle intrensek dirençlidir (130,131). *Acinetobacter spp.* genomunda 45 geni içeren çok büyük bir direnç adası barındırmaktadır (132,133). *Acinetobacter spp.* diğer gram negatif patojenler kıyasla plazmid, transpozon ve integronlar aracılığı ile yeni direnç mekanizmalarını daha kolay edinebilmektedir. Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter spp.* genomlarında bulunan yabancı DNA molekülleri ile eksojen DNA molekülleri arasında yüksek oranlarda işbirliği yapabilme kabiliyetine sahip olması nedeniyle bu patojenler arasında sıklıkla horizontal gen transferi meydana geldiği gösterilmiştir (134–136). Bu hızlı transfer yeteneği sonucunda bu bakteriler tedavi esnasında kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirebilirler (137). Ayrıca kanda en çok bulunan protein olan albümin *Acinetobacter spp.* bu doğal yeteneğine katkıda bulunmaktadır (138). Bu mikroorganizmalar enzimatik hidroliz, hedef bölge değişiklikleri, porin kaybı ve efflüks pompası gibi birçok direnç mekanizmalarına sahiptirler. Diğer gram negatif bakterilerin aksine ÇİD *Acinetobacter spp.* bu mekanizmalar genellikle kombine olarak görev yapmaktadırlar (139). Birçok

direnç mekanizmasının *Acinetobacter spp*'nde toplanması nedeniyle *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilir tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır (140). Bilindiği üzere mutasyonlar sonucunda meydana gelen antibiyotik direnci bakterilerde metabolik bir yük meydana getirirler bu nedenle “anti-virülans” faktör olarak değerlendirilebilirler. Yapılan bir çalışmaya göre yüksek düzeyde antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter spp.*'nin virülansında azalma olmaktadır (141). Ancak bahsedilen virülans azalması düşük bir miktarda gelişmektedir. Bu görüşü kanıtlamak amacı ile yapılan bir çalışmada dirence neden olan mutant suşlarla enfekte edilen farelerde ölümcül enfeksiyon gelişmesini birkaç gün geciktirmiştir ancak sonuç olarak dirençli bakteri inokülasyonu yapılan tüm fareler ölmüştür (141). *Acinetobacter spp.* bahsedilen direnç mekanizmaları sonucunda geniş spektrumlu beta-laktamlar, aminoglikozitler, flourokinolonlar, ve tetrasiklinlere direnç kazanabilirler (142).

Beta-laktamazları sınıflandırmak için Ambler (AMB) ve Bush-Jacoby adında 2 ana sınıflandırma sistemi bulunmaktadır (143). Ambler sınıflandırma sistemi beta-laktamazları aminoasit sekanslarının benzerliğine göre A'dan D'ye 4 ayrı sınıfa ayırır. Sınıf A, C, D serin beta-laktamazlar iken, B grubu beta-laktamazlar ise aktivitesi için bir veya iki çinko atomuna ihtiyaç duyan metallobeta-laktamazlardır (144). *Acinetobacter spp.* TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC, and CARB gibi birçok sınıf A beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimlerden bazıları örneğin; TEM-1, CARB-4, and SCO-1 dar spektrumlu iken diğer enzimler ise (ör; PER-1, TEM-92, CARB-10, SHV-5, PER-2, CTX-M-2, CTX-M-15, VEB-1, GES-14, and PER-7) genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlardır. Ayrıca GES-14 ve KPC-2 gibi karbapenemazlar da *Acinetobacter spp.* 'nde saptanmıştır (145,146). Bu enzimlerden en sık görülenleri PER ve GES tipleridir. GES tipi enzimler GSBL türünde olup, seftazidim ve aztreonama karşı direnç gelişiminde rol oynar (147). Grup B beta-laktamazlardan olan metallobeta-laktamazların karbapenemler ve diğer betalaktamlara direnç gelişimine neden olurken, beta laktamaz inhibitörleri ile de aktivitelerini kaybetmezler. Ancak bu enzimler monobaktamları parçalayamazlar (144). En sık saptanan metallobeta-laktamazlar IMP, VIM, SIM ve NDM enzimleridir (148). Sınıf C beta-

laktamazlar ise sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan), penisilinler, sefalosporinler beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına direnç gelişmesine neden olurlar. Bu enzimler klavulanik asitle, sulbaktam, tazobaktam ve avibactamla da inhibe olmazlar (145). Sınıf D beta laktamazlar oksasilini benzatil penisiline göre çok daha hızlı parçalaması nedeni ile oksasilinazlar (OXA) adını almıştır (144). Oksasilinazların 400'den fazla türü saptanmış olup, bu enzimlerin birçoğu karbapenemleri hidroliz etmektedirler. Karbapenemleri hidrolize eden OXA alt gruplarına *Acinetobacter spp.* sıklıkla rastlanmaktadır (149). Bu enzimlerde en sık saptanan alt tipi OXA-23 olup bu enzim tüm kıtalarda saptanmıştır (148).

Bir diğer direnç mekanizması olan efflüks pompaları imipenem, tigesiklin, aminoglikozitler, flourokinolonlar, tetrasiklinler ve trimetoprim'e karşı direnç gelişmesinde rol alırlar (150–154). Bu pompalarından en önemlisi AdeABC olarak adlandırılan aminoglikozitler (154), flourokinolon dışı antibiyotikler (155) ve tigesikline (151) karşı dirence neden olmaktadır. Subinhibitör antibiyotik konsantrasyonları *Acinetobacter spp.* biyofilm üretiminde artışa yol açmaktadır (156). AdeFGH eflüks pompasının aktivasyonu sonucunda bakteriye ulaşan antibiyotik dozlarının azalması sonucund biyofilm yapımı uyarılmaktadır (157). AbeM adlı pompa ise imipenem ve flourokinolonlara direnç gelişmesine neden olmaktadır (158).

Porinler; gram negatif bakterilerin dış membranlarında bulunan moleküllerin hücre içine geçişinde regülatör olarak görev yapan yapılardır. Bakterilerde görülen azalmış porin üretimi permeabilitede azalmaya yol açarak, antibiyotiklerin hücre içine gelişinde azalmasına neden olur. Hücre içine daha az konsantrasyonlarda antibiyotik ulaşması nedeni ile antibiyotiğe direnç gözlenir. *Acinetobacter* türlerinde hücre içine antibiyotik girişi başlı başına bir sorundur. Örneğin *Acinetobacter spp.* sefalosporinlerin hücre içine geçişi *Pseudomonas spp.*'ne göre yedi kat daha azdır (159). Ayrıca *Acinetobacter spp.* CarO ve OMP olarak adlandırılan porinlerin azalmış ekspresyonu sonucunda yukarıda anlatılan mekanizma aracılığıyla antibiyotiklerin hücre içine geçisi daha da azalmaktadır (160,161). OmpA ve CarO porinlerinin OXA-23 ile fiziksel olarak etkileşime

geçerek antibiyotik direncinde artışa neden olduğu saptanmıştır (162).

*Acinetobacter spp.* ayrıca, kabaca asetiltransferaz, adeniltransferaz, fosfotransferaz olarak gruplandırılan aminoglikozit modifiye edici enzimler aracılığıyla aminoglikozitlere karşı direnç gösterirler. Bu enzimler hareketli gen yapıları içinde yer almakta olup bakteriler arasında transfer edilebilirler (129,163,164). Birçok çalışmada ÇİD *Acinetobacter spp.* bir çok aminoglikozit modifiye edici enzimlerin gen bölgesini taşıdığı ve bu enzimleri salgıladığı gösterilmiştir (165–167).

Antibiyotiklerin hedef alındığı bölgenin bakteriler tarafından değiştirilmesi bilinen bir antibiyotik direnç mekanizmasıdır. *Acinetobacter spp.* PBP (penisilin bağlayan proteinler) değişikliğe yol açarak imipenemin bu bölgeye bağlanmasına engel olarak imipenem direncine neden olabilmektedir (168). Ayrıca DNA giraz enziminin alt ünitesi olan GyrA ve topoizomeraz enziminin alt ünitesi olan ParC gibi yapıların değişikliğe uğraması sonucunda kinolonlara karşı direnç gelişmektedir (169). *Acinetobacter spp.* TetM *S.aureus*'ta bulunan TetM ile %100 homoloji göstermekte olup bu yapının ribozomal yapıları değiştirmesi sonucunda *Acinetobacter spp.* tetrasiklin direnci gelişmektedir (170). Trimetoprim direncine neden olan dehidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi diğer patojen bakterilere benzer şekilde ÇİD *A.baumannii*'de de saptanmıştır (170). *Acinetobacter spp.*'nin hücre zarındaki bulunan lipopolisakkarit yapının lipid-A komponentinde değişiklikler meydana gelmesi (171), lipopolisakkarit üretiminin tamamen durması (172) gibi mekanizmalar sonucunda sonucunda kolistine karşı direnç görülmektedir. Rifampisin direnci ise genellikle rpoB geninde görülen mutasyon sonucunda hedef proteindeki aminoasit değişimi mekanizması aracılığı ile gelişmektedir (173).

*Acinetobacter spp.* ayrıca RecA'nın majör regülatör rol oynadığı, DNA hasarı sırasında indüklenen ve DNA hasarı durumunda antibiyotik direncinin edinmesine yol açan bir mekanizma mevcuttur (174–176). Bu mekanizma ile RecA *Acinetobacter spp.* patojenitesine katkı sağlamaktadır (147).

### 3-GEREÇ ve YÖNTEM:

Hastanemiz toplam 1000 servis yatağı ve içinde 30 yataklı anestezi YBÜ bulunduran 3. basamak sağlık kuruluşudur. Çalışmada retrospektif olarak anestezi YBÜ'ne ait 2007-2016 arasında saptanan *Acinetobacter spp.* üremeleri ve 2006-2015 yıllarına ait antibiyotik kullanım verileri araştırıldı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurulundan 16.11.2016 tarihli, 290 no'lu etik kurul onayı ve verilerin temini için hastane idaresinden gerekli izin alındı. Mikrobiyolojik verinin ait olduğu yıl ve bir yıl öncesindeki antibiyotik kullanım miktarları arasındaki ilişki araştırıldı.

YBÜ'nde 2006-2016 yılları arasında tedavi alan en az bir kültür örneğinde *Acinetobacter spp.* üremesi saptanan 18 yaş ve üzerinde, en az iki gündür hastanede yatan ve kültür alınma tarihi yatış tarihinden en az 2 gün sonra olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bakteriyel kültür sonuçları hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi. Aynı hastada alınan örneklerde invaziv kültürlerde ( BOS, kan) 14, diğer kültürlerde ise 30 gün içerisinde aynı etken ve direnç profiline sahip mikroorganizma izole edildiğinde örneklerden sadece biri çalışmaya alındı (177). Çalışmaya kan, balgam, trakeal aspirat, yara, operasyon materyali, idrar, katater ucu kültürü dahil edildi. Etkenlerin identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Phoneix 100 BD (ABD) tam otomatize sistem kullanılarak yapıldı.

Dirençli izolat oranı; aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$\text{Dirençli izolat oranı} = \frac{\text{Antibiyotiğe dirençli bakteri toplamı}}{\text{Antibiyotiğe dirençli + duyarlı bakteri toplamı}}$$

Yoğun bakımda takip edilen hastalar ve antibiyotik kullanımı hasta günü ve ATC/DDD metodolojisi ile değerlendirildi. ATC (The Anatomical Therapeutic Chemical) ilaçları terapotik farmakolojik, kimyasal özelliklerine ve etki ettiği organ veya sistemlere göre gruplandırılan bir sınıflandırma sistemidir. DDD (Defined

Daily Dose) belirli bir endikasyonda kullanılan ilacın ortalama idame dozu olarak tanımlanmıştır. Bu dozlar dünya sağlık örgütünün ATC sınıflaması ve DDD saptama kılavuzunda yer almaktadır. ATC (The Anatomical Therapeutic Chemical) sınıflandırma sistemi ve DDD (Defined Daily Dose) metodolojisi Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilaç kullanım çalışmalarında uygulanması tavsiye edilen bir ölçüm sistemidir (178). Anestezi YBÜ’de kullanılan antibiyotikler etken madde ve kutu bazında yıllık olarak ayrı ayrı kaydedildi. Kutu bazında hesaplanan antibiyotik miktarları kutu içeriğindeki etken madde miktarı baz alınarak yıllara göre ayrı ayrı gram veya miligram cinsine çevrildi. Çalışmaya dahil edilen süre boyunca anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yatış süreleri yıllara göre ayrı ayrı toplanarak yıllık hasta günü elde edildi.

Yıllık antibiyotik tüketim miktarı aşağıdaki formül aracılığıyla hesaplandı (178);

$$\frac{\text{Belirli bir etken maddenin aynı yıl içinde kullanılan toplam dozu} \times 1000}{\text{DDD} \times \text{Toplam yatış günü}}$$

Örneğin gentamisin 2016 yılında toplam 7620 mg kullanılmış. Gentamisinin WHO klavuzunda yer alan DDD dozu 240 miligramdır. 2016 yılındaki toplam hasta günü ise 6723 gün olarak hesaplanmıştır. Bu durumda yıllık gentamisin tüketim miktarı =  $\frac{7520(\text{Toplam Doz}) \times 1000}{240(\text{DDD}) \times 6723(\text{Hasta Günü})} = 4,66 \text{ DDD} / 1000 \text{ Hasta Günü(HG)}$  olmaktadır.

Çalışmamıza ATC klavuzunda yer alan kodları ile amoksisilin klavulonat (J01CR02), amikasin (J01GB06), amoksisilin (J01CA04), ampisilin (J01CA01), doksisisiklin (J01AA02), doripenem (J01DH04), gentamisin (J01GB03), imipenem (J01DH51), kolistin (J01XB01), levofloksasin (J01MA12), meropenem (J01DH02), moksifloksasin (J01MA14), netilmisin (J01GB07) piperasilin tazobaktam (J01CR05), ampisilin/sulbaktam parenteral (J01CR01), ampisilin sulbaktam enteral (J01CR04) sefalekssin (J01DB01), sefazolin (J01DB04), sefepim (J01DE01), sefoperazon (J01DD62), sefoperazon sulbaktam (J01DD62),



sefotaksim (J01DD01), seftazidim (J01DD02), seftizoksim (J01DD07), seftriakson (J01DD04), sefuroksim (J01DC02), siprofloksasin (J01MA02), sulbaktam (J01CG01), trimetoprim/sulfametoksazol (J01EE01) antibiyotiklerinin kullanım miktarları dahil edildi. Yıllık ve kümülatif antibiyotik kullanım oranları hem etken madde, hem de ATC sınıflandırması gruplarına göre hesaplandı.

### **İstatistik Analiz**

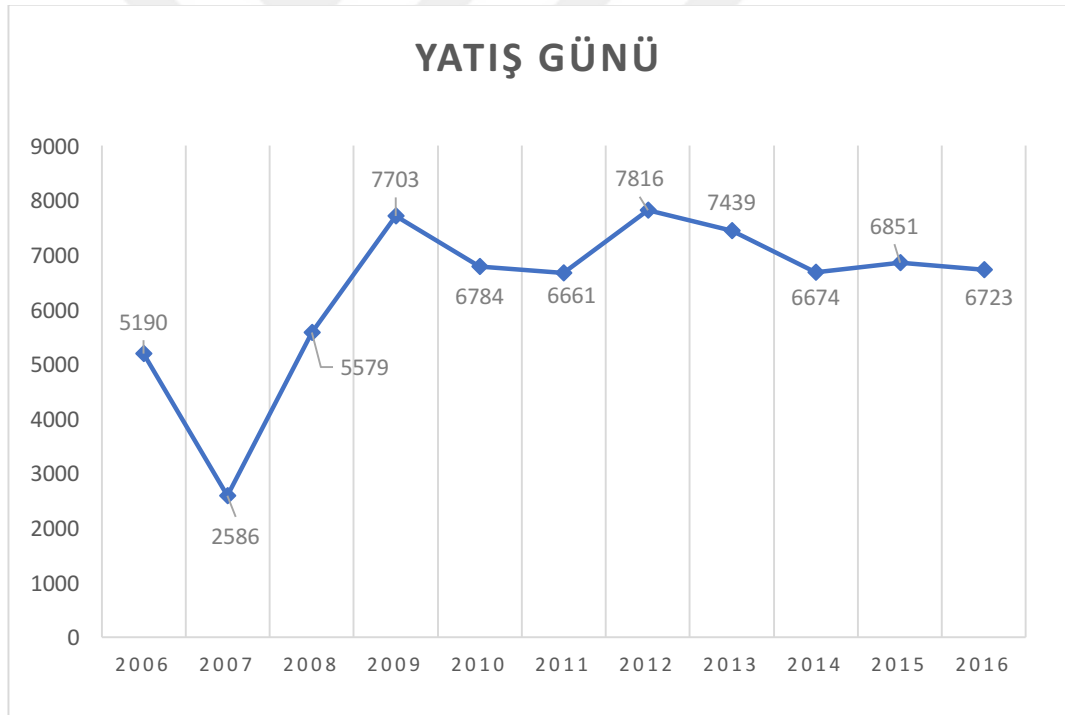
İstatistiksel değerlendirme SPSS 21 (Statistics Package for the Social Sciences) paket programı aracılığı ile yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testi aracılığı ile incelendi. Yıllık antibiyotik tüketim ve antibiyotik direnç trendleri linear regresyon testi ile analiz edildi. Antimikrobiyal direnç oranları ile bir önceki yıla ait antibiyotik kullanım miktarları karşılaştırıldı. Antibiyotik kullanımı ve direnç arasındaki ilişki normal dağılıma uyan parametrelerde Pearson, normal dağılıma uymayan parametrelerde ise Spearman korelasyon katsayısı (r) ile hesaplandı. Tüm istatistiklerde  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4-BULGULAR

Çalışmamızın yapıldığı yoğun bakım ünitesine 2006-2016 yılları arasında toplam 7191 hasta kabul edilmişti. Hastaların yatış süreleri ortalama  $6 \pm 4$  (min 1, max 291) gündü. Yıllık toplam yatış günü aynı yıl içinde takip edilen hastaların yatış süreleri toplanarak hesaplandı ve  $6364 \pm 1485$  bulundu.

### Mikrobiyolojik Veriler

Bu dönemde yoğun bakım ünitesinde takip edilen 750 hastadan toplam 1149 adet *Acinetobacter spp.* üremesi saptandı bunlardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 1057 izolat çalışmaya alındı.

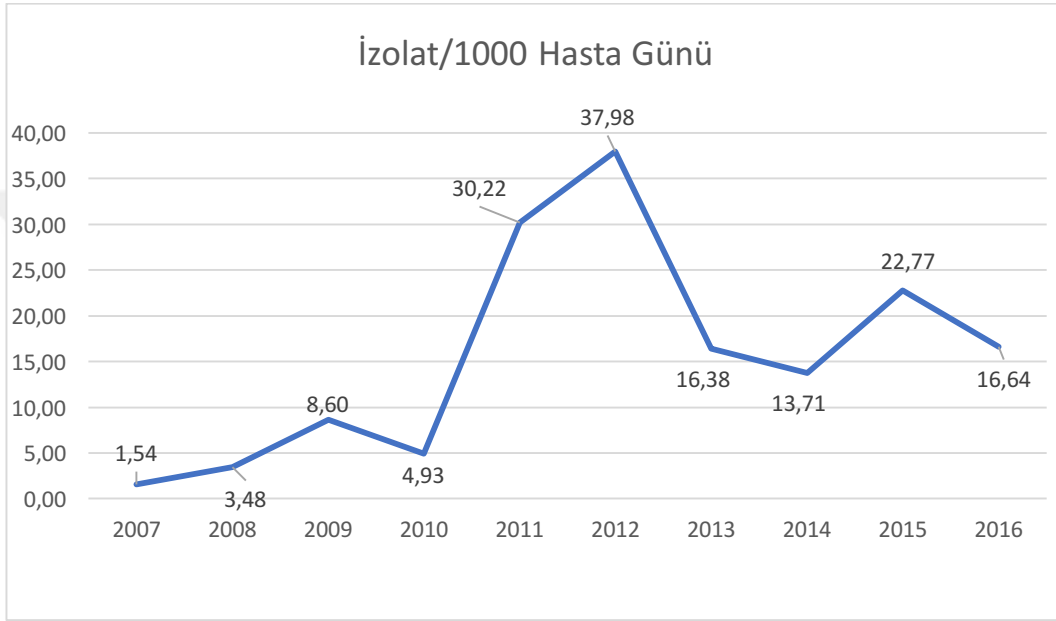


Şekil 1: Yıllara göre toplam yatış günü

*Acinetobacter* “izolasyonu insidansı” aşağıda belirtilen formüle göre hesaplandı (52).

$$\frac{\text{Aynı yıl içinde saptanan Acinetobacter izolat sayısı} \times 1000}{\text{O yıla ait toplam hasta günü}}$$

*Acinetobacter*'in insidansı 2007 yılından 2012 yılına kadar artış göstererek 2012 yılında en yüksek seviyesi olan 40 izolat/1000 hasta gününe yükselmiştir. Daha sonraki yıllarda *Acinetobacter spp* insidansında düşüş vardı ve 2016 yılında 16,64/1000 hasta günü saptandı. Toplam antibiyotik kullanımı ile insidans hızı arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile araştırıldı, ancak istatistiki ilişki bulunmadı ( $p=0,921$ ).

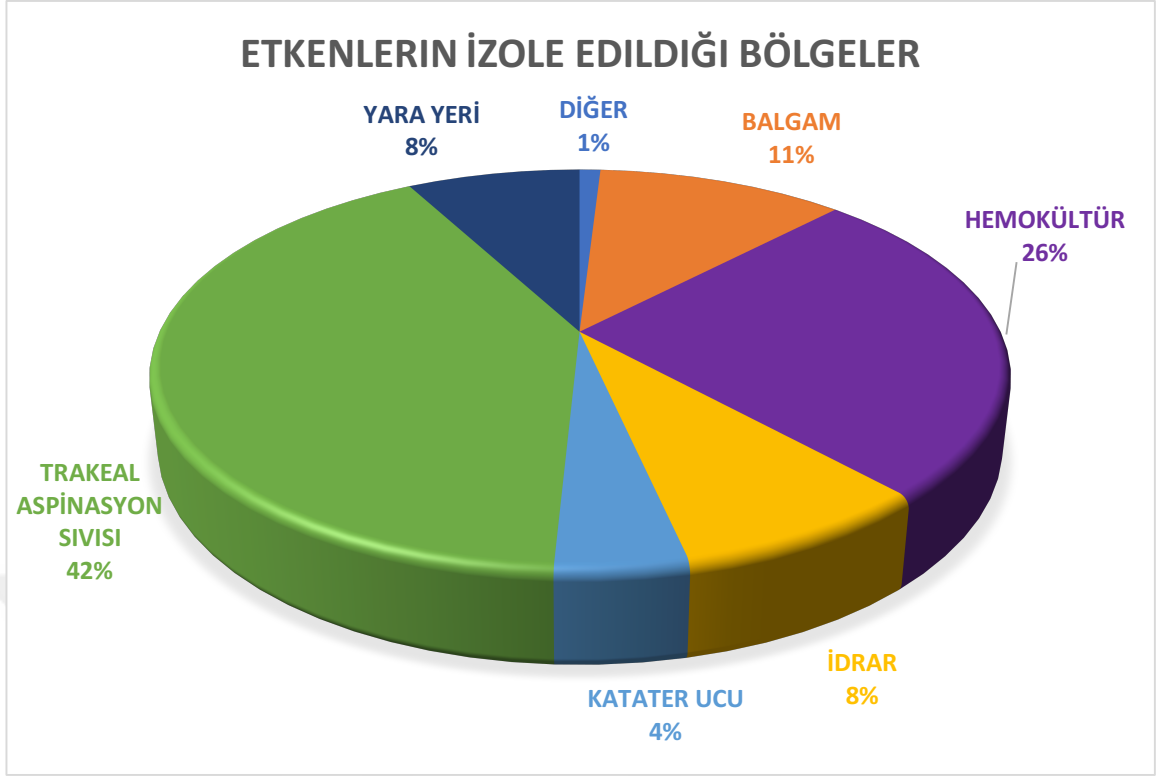


Şekil 2: Yıllara göre *Acinetobacter spp* insidansı

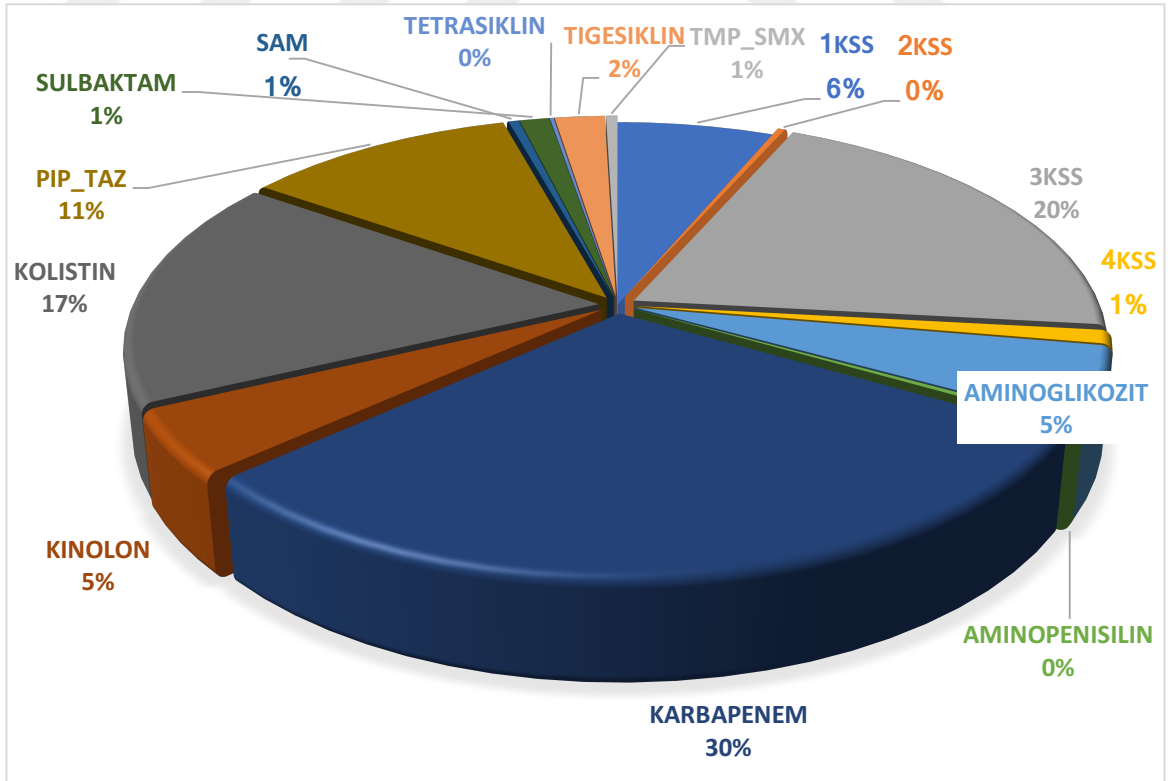
İzolatların elde edildiği bölgelere göre dağılımı; trakeal aspirasyon sıvısı (TAK) %42 (n:437), hemokültür %26 (n:275), balgam %11(n:119), idrar %8 (n:88), yara yeri %8 (n:83), diğer bölgeler %1 (n:10) şeklindeydi (Şekil 3).

### Antibiyotik Kullanım Verileri

Çalışmaya dahil edilen 10 yıllık sürede yıllık tüketim miktarı DDD/1000 hasta günü bazında en sık kullanılan antibiyotik grubu karbapenem olarak saptandı (%30,53). Karbapenemleri sırasıyla 3. kuşak sefalosporinler (%20), kolistin (%17), piperasilin/tazobaktam (%11) izledi.

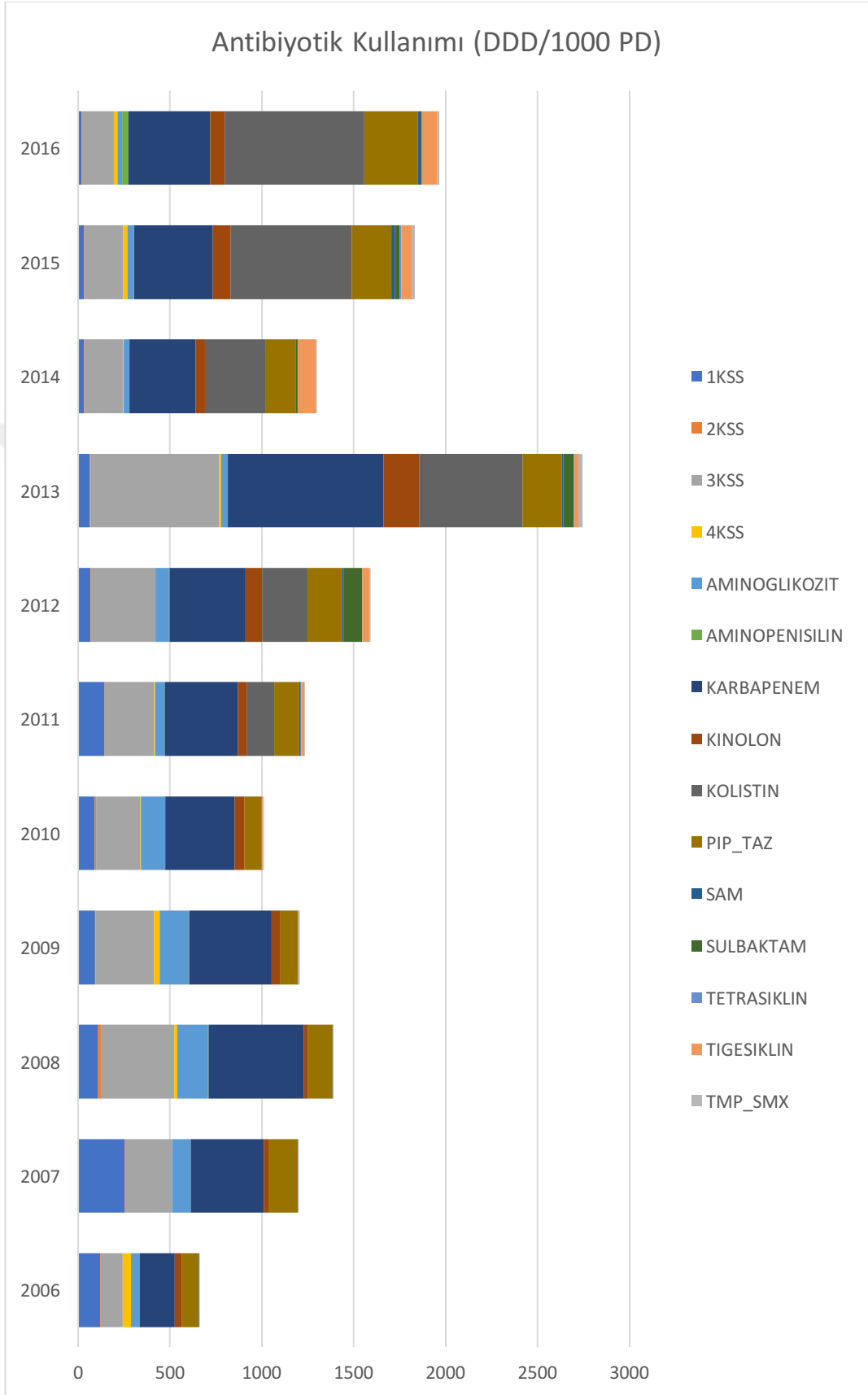


Şekil 3: Etkenlerin izole edildiği bölgeler



Şekil 4: Antibiyotik kullanım oranları

## Antibiyotik Kullanımı (DDD/1000 PD)



Şekil 5: Yıllara göre antibiyotik kullanım miktarları (DDD/1000 Hasta Günü)

Yoğun bakımda son 10 yıllık dönemde kümülatif antibiyotik kullanımında 2,98 kat artış saptandı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,12$ ). Antibiyotik kullanımı 2013 yılında 2743 DDD/1000 hasta günü ile en yüksek seviyedeydi. Bu dönemde de sırası ile karbapenem 846, üçüncü kuşak sefalosporin 700, kolistin 559 DDD/1000 hasta günü olarak en sık kullanılan antibiyotiklerdi.

Çalışmamızın kapsadığı 2006-2015 yılları antibiyotik gruplarının kullanımı incelendiğinde 2006-2015 yılları arasında karbapenem kullanımında 2,3 kat ( $p=0,310$ ), kinolon kullanımında 2,3 kat ( $p=0,67$ ), üçüncü kuşak sefalosporin kullanımında 1,4 kat artış gözlemlendi ( $p=0,826$ ), ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşın antibiyotikler tek tek incelendiğinde, en çok dikkati çeken bulgu trimetoprim/sulfametoksazol kullanımının 236 kat artış göstermesi oldu. Trimetoprim/sulfametoksazol kullanımındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,006$ ). Bu artışı sırasıyla tigesiklin kullanımı 16 ( $p=0,009$ ), seftazidim kullanımı 8 ( $p=0,001$ ), ampisilin/sulbaktam kullanımı 7 kat ( $p=0,006$ ), 2011 yılında hastanemizde kullanılmaya başlanan kolistin kullanımı 5 ( $p=0,017$ ), meropenem kullanımı 3,8 ( $p=0,003$ ), piperasilin/tazobaktam kullanımı 3 kat ( $p=0,004$ ) artışla izledi. Çalışma periyodu boyunca bazı antibiyotiklerin kullanımında ise azalma gözlemlendi. Bu antibiyotikler; sulbaktam kullanımı 30, 1.kuşak sefalosporin kullanımında 7 ( $p=0,005$ ) aminoglikozit kullanımında 2 ( $p=0,039$ ) ve amikasin kullanımında 0,4 kat ( $p=0,032$ ) düşüş vardı.

On yıllık dönemde *Acinetobacter spp*'nin direnç verileri incelendiğinde kolistin'e ortalama %1,54 oranda direnç saptandı. Kolistini sırası ile tigesiklin %3,95, netilmisin %38,28 oranıyla izledi. *Acinetobacter spp.*'nin en dirençli olduğu antibiyotik ise %98,42 oran ile aztreonam oldu. Bunu %92,8 ile seftazidim, %91,72 ile siprofloksasin izledi.

Antibiyotik direncinin trendinin yıllar içindeki değişimi incelendiğinde ise imipenem direnci 2007 yılında %66,7 oranında gözlenirken, bu oran 2016 yılında ise %95,6'ya çıkmıştır ( $p=0,001$ ). Meropenem direnci ise 2006 yılında %50

oranında iken 2016 yılında ise %94,4'e tırmanmıştır ( $p=0,009$ ). Piperasilin/tazobaktam direnci 2007 yılında %85,7'den 2016 yılında %92,9'a kadar yükselmiştir ( $p=0,028$ ). Bu süreçte sefepim direnci %50'den %100'e ( $p=0,030$ ) ve tigesiklin direnci ise %0'dan %14'e kadar yükselmiştir ( $p=0,012$ ) (Tablo 1).



Tablo 1: Yıllara göre antibiyotik direnci yüzdesi

Antibiyotikler	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Trend
Amikasin	42,9%	50,0%	77,3%	52,8%	27,4%	42,6%	63,5%	42,4%	74,0%	83,9%	
Aztreonam					100,0%	100,0%	99,6%	98,1%	92,9%	100,0%	
Gentamisin	100,0%	80,0%	83,7%	69,4%	76,0%	82,6%	59,0%	57,4%	67,1%	61,3%	
İmipenem	66,7%	66,7%	73,3%	86,8%	90,2%	94,8%	90,5%	90,9%	95,4%	95,6%	
Kolistin				0,0%	2,2%	1,9%	0,0%	1,0%	1,4%	4,4%	
Levofloksasin			80,0%	84,4%	84,5%	87,7%	87,4%	80,7%	87,3%	87,0%	
Meropenem	50,0%	75,0%	79,4%	90,0%	91,1%	96,7%	86,5%	90,2%	95,3%	94,4%	
Netilmisin	100,0%	0,0%	47,1%	39,4%	33,3%	13,0%	2,0%	7,7%	73,7%	66,7%	
Pip/Taz	85,7%	55,6%	68,1%	71,1%	94,0%	96,4%	94,4%	90,7%	98,0%	92,9%	
SAM		100,0%	93,5%	94,6%	85,8%	91,1%	68,7%	86,2%	85,7%	85,7%	
Sefepim	50,0%	77,8%	91,5%	94,7%	88,1%	94,2%	84,8%	86,6%	96,4%	100,0%	
Sef/Sulb	0,0%	44,4%	36,4%		100,0%	26,3%	36,0%	87,3%	88,0%		
Seftazidim	85,7%	88,9%	95,7%	97,4%	92,5%	96,4%	92,7%	92,1%	96,5%	90,0%	
Siprofloksasin	100,0%	75,0%	88,9%	97,4%	88,9%	91,5%	88,3%	91,8%	96,3%	98,9%	
Tigesiklin		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,3%	0,0%	5,9%	9,1%	14,3%	
Tmp/Smx	100,0%	62,5%	73,3%	94,6%	85,1%	75,6%	63,4%	51,5%	65,5%	65,7%	
Tobramisin	75,0%	25,0%	70,7%	25,7%	28,9%	93,9%	14,3%	7,1%	60,0%		

(Pip/Taz: Piperasilin/Tazobaktam, SAM: Ampislin/Sulbaktam, Sef/Sulb: Sefoperazon Sulbaktam, Tmp/Smx: Trimetoprim/Sulfametaksazol)



## Antibiyotik Kullanımı İle Direnç İlişkisi

Çalışmamızda ayrıca 2006-2015 arasındaki antibiyotik kullanım verileri ile 2007-2016 arasında izole edilen *Acinetobacter spp'nin* antimikrobiyal direnci arasındaki ilişki araştırıldı. Bu karşılaştırmada direnç oranları ile hem antibiyotik grupları hem de etken bazında antibiyotik kullanım miktarları karşılaştırıldı.

Amoksisilin/klavulonat kullanımı ile tobramisin direnci arasında ( $r= 0.985$ ,  $p=0.015$ ) ilişki saptandı.

Amikasin direnci ile; ampisilin ( $r= 0.857$ ,  $p=0.029$ ), doksisiklin ( $r= 0.985$ ,  $p=0.015$ ) ve tigesiklin kullanımı ( $r=0.769$   $p=0.043$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Ayrıca siprofloksasin direnci ile doksisiklin ( $r= 0.987$ ,  $p=0.013$ ) ve sefepim ( $0.746$   $p=0.021$ ) kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Aynı zamanda netilmisin kullanımı ile seftazidim direnci arasında ( $r=0.712$   $p=0.048$ ) anlamlı ilişki mevcuttu.

Ek olarak sefoperazon sulbaktam direnci ile sefoperazon kullanımı arasında ( $r=0.779$ ,  $p=0.023$ ), ilişki saptandı.

Ayrıca ampisilin sulbaktam kullanımı ile imipenem direnci arasında ( $r=0.790$   $p=0.007$ ) ve imipenem kullanımı ile ampisilin sulbaktam direnci arasında ( $r= 0.753$   $p=0.019$ ) anlamlı ilişki saptandı.

İmipenem direnci ile seftazidim ( $r= 0.790$   $p=0.007$ ), meropenem ( $r= 0.778$   $p=0.008$ ) ve kinolon grubu ( $r= 0.693$   $p=0.026$ ) kullanımı arasında ilişki saptandı.

Ayrıca seftazidim kullanımı ile tigesiklin direnci ( $r= 0.774$   $p=0.024$ ) arasında ilişki saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Direnç ile antibiyotik kullanımı arasında korelasyon saptanan antibiyotikler

Kullanılan AB	Direnç Gelişen AB	Korelasyon katsayısı ( <i>r</i> )	<i>p</i> değeri
Amoksisilin/Klavulonat	Tobramisin	0,985	0,015
Ampisilin	Amikasin	0,857	0,029
Doksisiklin	Amikasin	0,985	0,015
Tigesiklin	Amikasin	0,769	0,043
Doksisiklin	Siprofloksasin	0,987	0,013
Sefepim	Siprofloksasin	0,746	0,021
Netilmisin	Seftazidim	0,712	0,048
Sefoperazon	Sefopeazon/Sulbaktam	0,779	0,023
Ampisilin/Sulbaktam	İmipenem	0,790	0,007
İmipenem	Ampisilin/Sulbaktam	0,753	0,019
Seftazidim	İmipenem	0,790	0,007
Meropenem	İmipenem	0,778	0,008
Kinolon	İmipenem	0,693	0,026
Seftazidim	Tigesiklin	0,774	0,024

## 5-TARTIŞMA

Acinetobacterlerin en dikkat çeken özelliği bir çok farklı mekanizma ile direnç genlerini edinmesi sonucunda antibiyotiklere direnç geliştirmesidir (109). *Acinetobacter spp.* özellikle son 30 yılda sağlık bakımı ile ilişkili pnömonilerde artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Amerikan ulusal nozokomiyal enfeksiyonlar sürveyans sistemine göre, *Acinetobacter spp.* etken olduğu nozokomiyal pnömoni oranı 1986 yılında %4 iken, 2003 yılında %7'ye ulaşmıştır (45). *Acinetobacter spp.* ayrıca katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkabilmektedir (179).

Çalışmamızın sonuçlarına göre *Acinetobacter spp.* insidansında 2012 yılına kadar artış, bu yıldan sonra ise azalma görüldü. Ortalama 16 izolat/1000 hasta günü olarak seyretti. Yoğun bakım ünitesinde konu alan bir çalışmada *Acinetobacter spp.* insidansı 22,8/1000 hasta günü olarak saptanmıştır (180). Bu oran bizim çalışmamızda saptanan son 5 yıllık *Acinetobacter spp.* insidansı ile benzer orandadır. İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada ise 2008 yılında 20,4 olan *Acinetobacter spp.* insidansı 2013 yılında 58,1'e tırmanmıştır (181). Ancak yazalar bu çalışmada hastanede görülen salgınları göz önüne almaduklarını o nedenle sonuçların etkilenebileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda *Acinetobacter spp.* en sık %42 oran ile en sık trakeal aspirat kültürü (TAK) daha sonra sırasıyla kan ve balgam kültüründen izole edilmiştir. Bir çalışmada en sık izole edildiği bölgenin üriner sistem olduğu görülmüştür. (95). Bir diğer çalışmada ise *Acinetobacter spp.* en sık pürülan materyalden daha sonra sırası ile TAK ve idrardan izole edilmiştir (182). *Acinetobacter spp.* neden olduğu enfeksiyonların incelendiği bir çalışmada 10 yıllık dönemde bu etkenlerin en sık solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açtığı saptanmıştır (183). *Acinetobacter spp.* insanlarda solunum sisteminde kolonize olabilmektedir (76). Ayrıca *Acinetobacter spp.* solunum yolları için kullanılan medikal aletlerde kontamine ederek solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açabilir Hastanemizde de nozokomiyal pnömoninin

daha yaygın olması nedeniyle en sık izole edilen klinik örneğin TAK olması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda antibiyotik kullanım miktarı 2013 yılında 2743 DDD/hasta günü ile en yüksek değere ulaşmıştır. Ancak son 11 yıllık antibiyotik tüketim ortalaması 1465 DDD/hasta günü olup literatürdeki veriler ile benzerlik göstermektedir. Antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi amacı ile yapılan 1997-2013 yılları arasını kapsayan 3130 hastanenin verilerinin yayınlandığı bir derlemede (63) YBÜ'nde antibiyotik kullanımı ortalama 1563 DDD/hasta günü saptanmıştır. Bu makalede yazarlar verilerin elde edildiği bölgeler arasında antibiyotik kullanımının farklılıklar gösterdiğini belirtmişler. Antibiyotik kullanımının Doğu Avrupa, Ortadoğu ve Akdeniz bölgesinde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ülkemizde ve Doğu Avrupa'da antibiyotik direncinin Batı Avrupa ülkelerine göre daha yüksek bulunması olasılıkla antibiyotik kullanımının da daha fazla olmasındandır. Bunun nedeni kayıt dışı antibiyotik kullanımının engellenmemesi ve antibiyotik kısıtlama mekanizmalarının işlememesidir (184).

Çalışmamızda 2006-2015 yılları arasında kinolon ve karbapenem kullanımı 2,3 kat, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı ise 1,4 kat artış gösterdi. Beş yıllık dönemde antibiyotik kullanımı ile ventilatör ilişkili pnömoninin (VİP) araştırıldığı bir çalışmada (185) bu periyotta kinolon kullanımında 2 kat, üçüncü kuşak sefalosporin kullanımında 1,7 kat, karbapenem kullanımında bir kat artış gözlenmiştir. Bahsedilen çalışmanın 10 yıllık periyodu kapsamaması ve tüm VİP etkenleri çalışmaya dahil edilmesine karşın bizim çalışmamızda sadece *Acinetobacter spp.*'ni kapsamaması daha yüksek oran bulmamızın açıklaması olabilir.

Bizim çalışmamızda karbapenem kullanımı 2,3 kat artmıştı, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. VİP etkenleri ve antibiyotik kullanımının araştırıldığı bir çalışmada karbapenem kullanımında 1,4 kat artış saptanmıştır (186). Bu çalışma 15 ayı kapsamaktadır, bu nedenle karbapenem kullanımındaki artış çalışmamıza göre daha az bir oranda saptanmış olabilir.

Gram negatif bakterilerde görülen direncin antibiyotik kullanımı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada dokuz yıllık takip periyodu içerisinde aminoglikozit ve 1. kuşak sefalosporin kullanımında azalma saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda ise 2007 yılında pik yapan 1. kuşak sefalosporin kullanımı çalışma süresi boyunca 7 kat azalma göstermiş. YBÜ’nde genellikle dirençli etkenlerin izole edilmesi nedeni ile birinci kuşak sefalosporinler tedavi seçeneği olmaktan çok uzaktadır. Post-op cerrahi hastaların takip edildiği YBÜ’nde birinci kuşak sefalosporinlerin kullanılmasının nedeni cerrahi profilaksinin sonlandırılmamasıdır. Bu azalmanın özellikle cerrahi profilaksinin etkin bir şekilde uygun zamanda sonlandırılması sonucunda meydana geldiğini düşünmekteyiz. Aynı zamana rastlayan aminoglikozit kullanımındaki azalmanın sebebinin yıllar içerisinde görülen aminoglikozit direncinde artış ve daha az toksik antibiyotiklerin tercih edilmesiyle ilişkili olduğu söylenebilir.

Antibiyotik kullanım verilerimize göre toplam antibiyotik tüketiminin %5’ini oluşturan kinolonların son 10 yılda 2,3 kat arttığı görüldü. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Avrupa’da yapılan bir çalışmada en sık kullanılan dördüncü antibiyotik grubu olarak kinolonlar bulunmuş, beş yılda 21 ülkenin 10’unda kullanımların yaklaşık %15 arttığı tespit edilmiştir (187). Ayrıca çalışmamızda 10 yıllık periyotta kinolon tüketimi 68 DDD / 1000 hasta günü olarak hesaplandı. Antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise kinolon kullanımı 47,05 DDD/1000 hasta günü olarak saptanmıştır (188). Çalışmamızın yoğun bakımla sınırlı olması nedeniyle antibiyotik kullanım miktarını daha yüksek saptanmış olabileceğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda en sık kullanılan antibiyotik grubu karbapenem olarak saptandı. Karbapenem dirençli-*Acinetobacter spp*’de direncin antibiyotik kullanımıyla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada en sık kullanılan antibiyotik flourokinolon grubu olarak saptanmıştır (52). Ayrıca YBÜ’de yapılan başka bir çalışmada ise karbapenemler geniş spektrumlu sefalosporinlerden sonra en sık kullanılan antibiyotik grubu olarak saptanmıştır (186). Ancak bizim çalışmamız

sadece YBÜ'ni kapsaması ve burada direnç oranlarının yüksek olması karbapenem tüketimini öne çıkarmış olabilir.

On yıllık çalışma periyodumuzda tigesiklin kullanımının 2009 yılında 4,5 DDD/hasta günü iken 2016 yılında 80,84 DDD/ 1000 hasta günü düzeyine ulaşarak 16 kat artış gösterdiğini gözlemledik. Çoklu ilaca dirençli etkenlerin ve antibiyotik kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada beş yıllık periyotta tigesiklin 239 DDD/1000 hasta gününden 123 DDD/100 hasta gününe gerilediği gözlenmiştir (189). Bahsedilen çalışmada tigesiklin kullanımı toplam antibiyotik kullanımının %5,6'sını oluştururken, hastanemizde 2008 yılından beri kullanılan bu ilacın antibiyotik tüketimi içerisindeki yüzdesi %2 olarak saptandı. Tigesiklin özellikle çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kolistinin olmadığı dönemde neredeyse tek seçenek olarak kullanılmıştır. Kolistinin ülkemize gelmesiyle birlikte tigesiklin sadece zorunlu hallerde (kolistinin toksisitesi v.s.) nedenleriyle *Acinetobacter spp.* için tercih edilir olmuştur. Hastanemizde tigesiklin kullanımının azalması olasılıkla bu faktöre bağlıdır.

Çalışmamızda sefepim kullanımında azalma ( $p=0,198$ ), seftazidim ( $p=0,001$ ), piperasilin/tazobaktam ( $p=0,004$ ) ve levofloksasin kullanımında ise artış saptandı ( $p=0,238$ ). Antibiyotik kullanımı ile ilgili benzer bir çalışmada ise 10 yıllık periyod içinde seftazidim piperasilin/tazobaktam, sefepim ve levofloksasin kullanımında artış saptanmış (67). Bahsedilen çalışma 2500 yataklı 3. basamak bir hastanede yapılmış antibiyotik kullanımı ile nozokomiyal etkenlerin antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin araştırıldığı tüm hastaneyi kapsayan bir çalışmadır.

Çalışmamızda 10 yıllık periyotta DDD bazında trimetoprim/sulfametaksazol kullanımında 236 kat artış saptandı. Ancak bazındaki artış ise sınırlıydı, 2006 yılında kullanım miktarı 0,048 DDD/hasta günü iken bu sayı 2008 yılında 3,8 DDD/hasta gününe, 2016 yılında ise 11,4 DDD/hasta gününe ulaştı. Antibiyotik kullanımının irdelendiği bir çalışmada 10 yıllık periyotta trimetoprim/sulfametoksazol kullanımında azalma saptanmış (67). Bu artışın

nedeninin, son yıllarda yoğun bakım ünitesinde giderek artan oranda izole edilen *Stenotrophomonas spp.* enfeksiyonlarının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda aminoglikozit kullanımında azalma saptadık, ancak ampisilin/sulbaktam kullanımında 7 kat artış, sulbaktam kullanımında azalma saptandı. Otuz aylık süreyi kapsayan antibiyotik kullanımının bakteriyel direnç trendi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada yoğun bakımda ampisilin/sulbaktam ve aminoglikozit kullanımında azalma saptanmıştır (190). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* ile ilgili bir çalışmada 5 yıllık periyotta sulbaktam kullanımının stabil seyrettiği saptanmıştır (52). Bu artışın nedeni sulbaktam'ın *Acinetobacter spp.*'ne karşı etkin olması hastanemizde bu amaçla kullanılması, hastane eczanesine alınmaması nedeni ile sulbaktam formunun bulunamadığı dönemlerde ise yerine ampisilin/sulbaktam kullanılmasına bağladık.

Çalışmamızda karbapenem kullanımında artış, sefepim kullanımında azalma gözlemledik ( $p=0,198$ ). Ayrıca 6 yıllık periyotta kolistin kullanımı beş kat artış gösterdi ( $p=0,017$ ). Antibiyotik kullanımı ile karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae spp.* arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada beş yıllık çalışma süresi boyunca karbapenem kullanımında artış, sefepim kullanımında azalma ve kolistin kullanımında sabitlik saptanmıştır (191). Öncelikle çalışmamızın daha uzun bir periyodu kapsaması nedeni ile antibiyotik kullanımındaki artışın daha iyi gözlenebileceğini düşünüyoruz. Ayrıca ilgili çalışmada yalnızca 55 adet karbapenem dirençli izolat saptanması nedeni ile kolistin kullanımında artış saptanmadığı söylenebilir.

Yunanistan'da yapılan ÇİD etkenlerin izole edildiği kan dolaşımı enfeksiyonlarının irdelendiği bir çalışmada ise kolistin kullanımının dört yıllık periyotta anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (189). Yunanistan'ın ülkemize benzer şekilde antibiyotik kullanım oranlarının ve karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyon insidansının yüksek olması nedeniyle kolistin kullanım verisi çalışmamızdaki verilerle örtüşmektedir.

Bulgularımızda 10 yıllık periyotta *Acinetobacter spp.*'nin imipenem ( $p=0,001$ ), meropenem ( $p=0,009$ ), piperasilin tazobaktam ( $p=0,028$ ), sefepim ( $p=0,030$ ) ve tigesiklin ( $p=0,012$ ) direncinin anlamlı olarak yükseldiğini gözlemledik. Ancak kinolonların ve aminoglikozit direncinde anlamlı artış gözlemlenmedi. Çalışmamızda antibiyotik duyarlılık testleri yapılan üç adet aminoglikozit vardı (amikasin netilmisin, gentamisin). Çalışmamız boyunca netilmisin direncinde dalgalanmalar varken, gentamisin direncinde azalma saptandı. Amikasin direncinde ise dalgalanmalar izlenmekle birlikte 2007 yılında %42,86 olan direnç oranı 2016 yılına geldiğinde %83,9'a yükselmişti, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,237$ ). Kinolonlar ele alındığında ise 2009 yılında %80 olan levofloksasin direnci 2016 yılında %84,86'ya yükselirken, siprofloksasin direnci ile %100'den %91,72'ye geriledi. Zaten çok yüksek oranlarda görülen *Acinetobacter spp.*'ndeki kinolon direnci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmemesi yıllık dalgalanmalara bağlı olarak gerçekleşmiştir. Antibiyotik direnç trendinin incelendiği bir çalışmada *Acinetobacter spp.*'nin dokuz yıllık süre zarfında aztreonam, seftazidim, piperasilin tazobaktam, sefepim, levofloksasin, imipenem ve meropenem'e karşı gösterdiği direnç oranlarında anlamlı artış görülmüştür (192). Beş yıllık hastane kökenli enfeksiyonların irdelendiği bir başka çalışmada ise imipenem dirençli *Acinetobacter* insidansının beş yıllık periyotta anlamlı olarak artış gösterirken, amikasin, seftazidim, siprofloksasin direnç oranları sabit seyretmiştir (52). On yılı kapsayan bir diğer çalışmada ise bu dönemde aminoglikozit, karbapenem ve kinolon dirençli *Acinetobacter spp.* oranında anlamlı artışlar gözlenmiştir (37). Lee ve ark. tarafından yapılan gram negatif etkenlerin direnç trendinin ele alındığı bir çalışmada ise dokuz yıllık periyotta imipenem ve meropenem dirençli *Pseudomonas spp.* insidansında artış gözlenmiştir (66). Yedi yılı kapsayan bir başka çalışmada ise karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.*'nin etken olduğu hastane kökenli enfeksiyonlarda yıllar içinde anlamlı artış görülmüştür (193). Singapur'da yapılan üç yıllık direnç verilerinin yer aldığı bir çalışmada kan kültürlerinde izole edilen *Acinetobacter spp.* imipenem direnci çalışma süresi boyunca anlamlı artış göstermiş (194). Yoğun bakım ünitesinde hastane kökenli enfeksiyonların ele alındığı bir çalışmada ise 30 aylık periyotta meropenem dirençli *Acinetobacter spp.*



oranında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır (190). Lai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Acinetobacter spp.* piperasilin tazobaktam ve meropenem karşı gösterdikleri direncin sekiz yıllık dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (67). ECDC'nin 2017 yılında yayınladığı 2012-2015 yılları arasındaki antimikrobiyal direnç verilerinin yer aldığı raporda kinolon dirençli *Acinetobacter spp.* oranlarında Portekiz ve Macaristan'da düşüş saptanırken, Slovenya, Kıbrıs ve Polonya'da anlamlı artış gözlenmiştir (58). Slovenya, Bulgaristan, Kıbrıs ve Yunanistan'da aminoglikozit dirençli *Acinetobacter spp.* oranlarında artış gözlenmiştir (58). Kıbrıs, Yunanistan, Bulgaristan, Polonya ve Norveç'te karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* oranında artış gözlenirken, sadece Portekiz'de düşüş gözlenmiştir (58). Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise *Acinetobacter* enfeksiyonu nedeni ile tigesiklin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası antimikrobiyal direnç araştırılmıştır. Tedavi öncesi *Acinetobacter spp.*'nde tigesiklin duyarlılığı tedavi öncesi %84 iken tedavi sonrası bu oran %56'ya gerilemiştir (195). Bahsedilen çalışmaların bazı verileri birbirinden farklı olmasına rağmen ortak bulgu özellikle karbapenem direncinin yıllar içinde yükselmesidir. Bulgularımızda bu çalışmalara benzer şekilde 10 yıllık periyotta *Acinetobacter spp.*'nin imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam, sefepim ve tigesiklin direncinin anlamlı olarak yükseldiğini gözlemledik. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de *Acinetobacter spp.*'nde başta karbapenem olmak üzere antibiyotik direncinde artış gözlenmektedir. Yoğun antibiyotik maruziyeti sonucunda meydana gelen kolonizasyon baskısı nedeni ile dirençli *Acinetobacter spp.* mutantlarında artış görülmektedir (196). Bu mutant suşlarda artış görülmesine bağlı olarak antibiyotik direncinde de artış meydana gelmiş, bunun bir sonucu olarak da antibiyotik kullanım oranlarında artış saptanmıştır. Özellikle hastanede yatan hastalarda olmak üzere deride kolonize *Acinetobacter radioresistens* ve *Acinetobacter baumannii spp.* arasında karbapenemin seçici baskısı altında Bla OXA-23 geninin transfer olduğu düşünülmektedir (197–199). Sonuç olarak *Acinetobacter baumannii* yüksek düzeyde karbapenem direnci edinebilmektedir (196). *Acinetobacter spp.*'nde tigesiklin direncine neden olan mekanizmalardan biri ise AdeABC olarak adlandırılan eflüks pompasıdır (154). Yoğun antibiyotik kullanımı nedeni ile meydana gelen selektif

baskı sonucunda bu efflüks pompasında upregülasyon meydana gelir. Bahsedilen genin upregülasyonu sonucunda tigesiklin MİK değerinde artış gözlenmiştir (151). AdeABC pompasını kodlayan genin inaktivasyonu sonrasında *Acinetobacter spp.* tigesiklin MİK değerinde 8 katlık bir azalma gözlenmiştir (150). Bu mekanizma büyük olasılıkla tigesiklin direncinde yıllar içinde meydana gelen artışı açıklamaktadır.

Çalışmamızda imipenem direnci ile kinolon ( $r=0,693$ ,  $p=0,026$ ), seftazidim ( $r=0,790$ ,  $p=0,007$ ), meropenem ( $r=0,778$ ,  $p=0,008$ ) ve ampisilin/sulbaktam ( $r=0,790$ ,  $p=0,007$ ) kullanımı arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca aminopenisilinlerin kullanımı ile meropenem direnci arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,857$ ) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,070$ ). Cao ve arkadaşları tarafından yapılan, *Acinetobacter spp.*'nin karbapenem direnci ile karbapenem kullanımı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada; imipenem ve meropenem direnci ile piperasilin tazobaktam, seftazidim, sefotaksim, sefepim, levofloksasin kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanırken aynı zamanda imipenem direnci ile total kinolon ve total karbapenem kullanımı arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (192). Tayvan'da sekiz yıllık periyodu kapsayan bir çalışmada karbapenem dirençli *Acinetobacter* oranı ile karbapenem, geniş spektrumlu sefalosporinler, kinolonlar aminopenisilin/betalaktamaz inhibitörü ve piperasilin tazobaktam kullanımı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamıza benzer bir şekilde kinolon kullanımı ile *Pseudomonas spp.*'inde imipenem direnci arasındaki ilişki Mohr ve arkadaşları tarafından yapılan sekiz yılı kapsayan bir çalışmada gösterilmiştir (200). Beş yıllık dönemdeki VIP etkenlerinin ve antibiyotik kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada amoksisilin/klavulonat, seftazidim, sefepim, karbapenem kullanımı ile Amp-C üreten enterobacteriaceae insidansında artış saptanmıştır (185). Fransa'da ülke çapında antibiyotik kullanımı ve direnci ile ilgili yapılan bir çalışmada ise seftazidim kullanımı ile imipenem dirençli *Pseudomonas spp.* insidansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (201). Tayvan'da yapılan benzer bir çalışmada ise karbapenem ve geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı ile *Acinetobacter spp.*'nin meropenem direnci arasında pozitif korelasyon saptanmış olup bu veriler çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur

(202). Hindistan’da yapılan 10 yılı kapsayan bir antibiyotik kullanımı ve direnç trendi ile ilgili bir çalışmada karbapenem kullanımı ile karbapenem dirençli *Acinetobacter* arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (37). Singapur’da yapılan benzer bir çalışmada meropenem kullanımı ile imipenem direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (194). *Acinetobacter spp*’nin gösterdiği direnç oranları ülkemize yakın olan Yunanistan’da yapılan bir çalışmada karbapenem kullanımı ile imipenem direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (65). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan dokuz yılı kapsayan bir trend çalışmasında da benzer şekilde karbapenem kullanımı ile imipenem ve meropenem direncine yol açtığı görülmüştür (66). Sırbistan’da yapılan 10 yılı kapsayan bir diğer bir çalışmada ise karbapenem kullanımı ile imipenem ve meropenem direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (203). Ancak bu korelasyon sadece imipenem direncinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmipenem dirençli *Acinetobacter spp.*’nin etken olduğu sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada da karbapenem ve kinolon kullanımı ile imipenem dirençli *Acinetobacter spp.* insidansı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak kullanılan kinolonlar ve karbapenemlerin korelasyon ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır (52). Ülkemizde yürürlüğe konulan antibiyotik kısıtlaması sonrası dönemde yapılan bir çalışmada ise karbapenem kullanımının azalması ile karbapenem dirençli *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* insidansında azalma saptanmıştır (68).

Çalışmamızda total karbapenem kullanımı ile imipenem veya meropenem direnci arasında korelasyon saptanmazken, meropenem kullanımı ile imipenem direnci arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,778$ ,  $p=0,008$ ). Ancak meropenem direnci ile antibiyotik kullanımı arasında korelasyon saptanmadı. Yıllar içinde imipenem kullanımının azalması, meropenem kullanımının artması buna karşın total karbapenem kullanımının dalgalanma göstermesi, yıllar içerisinde meropenem ve imipenem direncinin anlamlı oranda artması nedeniyle bu veriler arasında korelasyon saptanmadığını düşünüyoruz. *Acinetobacter spp.*’nde direnç gelişimi genellikle kombine mekanizmalar ile meydana gelmektedir. Bu nedenle bir grup antibiyotiğin kullanılması sonucunda seçilen dirençli izolatlar diğer

antibiyotiklere de direnç saptanmasına yol açmaktadır. Ayrıca dirençli bakterilerdeki direnç genlerinin horizontal transferi sonucunda çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar daha sıklıkla saptanmaktadır (37). *Acinetobacter spp.* arasında direnç geni alışverişi integron yapıları aracılığı ile oluşmaktadır. Bu yapılar birden fazla direnç genini içinde barındırarak ÇİD suşların ortaya çıkmasına katkı sağlarlar (204,205). Yapılan bir çalışmada bu integronları taşıyan *Acinetobacter spp.* 'nde ÇİD oranı %98 iken taşımayanlarda %12 olarak saptanmıştır (206). Yoğun antibiyotik kullanımı sonucunda bu genetik yapıların ekspresyonunda artışa neden olduğu düşünülmektedir (88). Bu durum tedavi esnasında kullanılan antibiyotik dışında diğer antibiyotik gruplarına da direnç gelişmesini kısmen açıklamaktadır.

Çalışmamızda sefoperazon kullanımı ile sefoperazon direnci arasında korelasyon saptandı ( $r=0,779$ ,  $p=0,023$ ). Sefoperazon/sulbaktam kullanımı ve gram negatif etkenlerin bu ajana karşı ortaya çıkan direncin analiz edildiği bir çalışmada sefoperazon/sulbaktam kullanımı ile bu ajana karşı ortaya çıkan direnç arasında korelasyon saptanmıştır. Ancak karbapenem kullanımı ile karbapenem direnci arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (207). Bu çalışmadaki sonuçlar baz alındığında *Acinetobacter spp.* 'ndeki antimikrobiyal direncin bölgesel faktörlere göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Örneğin tüm dünyada *Acinetobacter* türlerinde dokuz adet IMP alt grubu saptanmıştır (208–212), ancak Seul karbapenemazı olarak adlandırılan SIM-1 ise sadece Güney Kore ve Çin'de saptanmıştır (213,214). Yine *Acinetobacter spp.* 'nde görülen NDM-1 ve NDM-2 karbapenemazlar sıklıkla Çin, Avrupa, Afrika ve Orta Doğu'da bildirilmiştir (215)

Çalışma süresimiz boyunca kolistin direnci %0'dan, %4'e yükseldi. Ancak bu direnç trendi ile herhangi bir grup antibiyotik tüketimi ile arasında korelasyon saptanmamıştır. Antibiyotik kullanımı ile kolistin dirençli enterobacteriaceae arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada antibiyotik kullanımı ile kolistine dirençli bakteri izolasyonu oranı arasında ilişki saptanmamıştır (216). *Acinetobacter spp.* 'nde kolistin direnci gelişebilmesi için lipopolisakkarit yapıda değişiklik olması gerekmektedir. Ayrıca lipopolisakkarit yapıda meydana gelen

değişimlere rağmen kolistin direnci klinik olarak saptanamayabilir. Bu nedenle kolistin direncindeki artışın sınırlı kaldığını düşünmekteyiz (171).

Antimikrobiyal direnç gelişimine ve dirençli bakterilerin yayılmasının antibiyotik kullanımı dışında birçok nedeni vardır. Bu duruma el hijyeni uyumu, hastanedeki değişiklik, inşaat, tadilatlar gibi birçok faktör neden olabilir. Bu bilgiler göze alındığında dirençli enfeksiyonların meydana gelmesinde antibiyotik kullanımı birçok nedenden sadece biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde küçük farklılıklar ile gözlenen sonuçlar bu şekilde okunabilir. Ayrıca çalışmamız sadece bir epidemiyolojik surveyans çalışmasıdır. Çalışmamızda antibiyotik kullanım süresinin veya bakterilerin klonal dağılımının dirençli etken izolasyonu üzerine etkisi araştırılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

## 6-SONUÇLAR

*Acinetobacter spp.* nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan, yaygın görülen bir etkidir. Yıllar içinde gelişen direnç nedeniyle birlikte bu enfeksiyonlarında tedavisindeki seçenekler oldukça sınırlıdır. Elimizde kalan bu sınırlı seçeneklere yıllar içerisinde direnç gelişmesi, korkutucu boyutlara ulaşmakta olup hastaların tedavisiz kalma ihtimalleri gündeme gelebilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotikler yaygın olarak tüketilmekte ve bu antibiyotiklerin ise bir kısmı uygunsuz olabilmektedir. Uygunsuz kullanılan antibiyotikler hastalarda yan etki, ilaç-ilaç etkileşimlerine ve maliyet artışına da neden olabilmektedir. Bunun dışında istenmeyen belki de en önemli bir etkisi de ilaç direncine yol açmasıdır. Antibiyotikler sadece kendi gruplarına değil, aynı zamanda diğer antibiyotik gruplarının da direnç kazanmasına neden olabilmektedir. On yıllık verileri kapsayan çalışma periyodumuzda trimetoprim/sulfametoksazol, seftazidim, tigesiklin, ampisilin/sulbaktam, kolistin, meropenem ve piperasilin tazobaktam kullanımında artış saptadık. Yine bu süreçte *Acinetobacter spp.*'nin imipenem, meropenem, piperasilin tazobaktam, sefepim ve tigesikline direnç oranlarında anlamlı artışlar saptandı. *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisinde önemli bir yer tutan karbapenemlerden imipenem direnci ile, ampisilin/sulbaktam, seftazidim, meropenem, kinolon kullanımı ile anlamlı oranda korelasyon saptandı. *Acinetobacter spp.*'nde yıllar içinde artan antibiyotik direncinin antimikrobiyal kullanımı ile arasındaki ilişkiyi saptadık. Elimizde bu patojenlere karşı sadece birkaç etkili ajan kalmıştır. Bu ajanların direnç gelişimden korunması büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle başta yoğun bakımlarda olmak üzere sağlık hizmetinin verildiği tüm alanlarda uygunsuz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Uygun endikasyonda, uygun dozda, uygun sürede antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, yeni antimikrobiallerin geliştirilmesi *Acinetobacter* enfeksiyonları ile mücadelenin temelini oluşturmaktadır.

## 7-ÖZET

*Acinetobacter spp.* suda ve doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca insanlarda ciltte, yaralarda, solunum ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmektedir. Doğada 30'un üzerinde türü tanımlanmıştır. Ancak sadece birkaçı insanda enfeksiyon etkenidir. Bakım evinde yaşamak, uzun süre yoğun bakımda kalmak, 3. kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem tedavisi almış olmak, geçirilmiş cerrahi, trakeostomi, mekanik ventilasyon, santral vasküler kateter *A.baumannii* kolonizasyonu açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. *Acinetobacter spp.* bilinen antimikrobiyallere hızla direnç geliştirebilmektedirler. Artan oranda görülen karbapenem direnci sonucunda tek tedavi seçeneği kolistin olmaktadır

Bu araştırmada hastanemiz anestezi yoğun bakım ünitesinde 2007-2016 yılları arasında saptanan *Acinetobacter spp.*'nin antibiyotik direnci ve 2006-2015 yılları arasında kullanılan antimikrobiyal kullanımı ile arasında ilişki araştırıldı.

Çalışmamıza 750 hastaya ait 1057 izolat dahil edildi. *Acinetobacter* izolasyon insidansı on yıllık sürede 1,54/1000 hasta gününden 16,64'e yükselmişti. Çalışma süresi boyunca en sık kullanılan antibiyotikler sırası ile karbapenemler, 3. kuşak sefalosporinler, kolistin ve piperasilin/tazobaktam olarak saptandı. Toplam antibiyotik kullanımı çalışma süresince 2,98 kat artış göstermişti. Trimetoprim/sulfametoksazol, tigesiklin, seftazidim, ampisilin/sulbaktam, kolistin, meropenem, piperasilin/tazobaktam kullanımı çalışma süresi boyunca anlamlı oranda artış göstermişti.

*Acinetobacter spp.*'deki imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, tigesiklin direncinde on yıllık dönemde anlamlı oranda artış saptandı.

Çalışmamızda tobramisin direnci ile amoksisilin kullanımı; amikasin direnci ile ampisilin, doksisisiklin ve tigesiklin kullanımı; siprofloksasin direnci ile doksisisiklin, sefepim kullanımı; sefoperazon sulbaktam direnci ile sefoperazon kullanımı; imipenem direnci ile ampisilin/sulbaktam, seftazidim, meropenem ve

kinolon kullanımı; ampisilin/sulbaktam direnci ile imipenem kullanımı; tigesiklin direnci ile seftazidim kullanımı arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızda yıllar içerisinde antibiyotiklere karşı artan oranda direnç saptadık. Ayrıca antibiyotik kullanımı sonucunda sadece aynı grup değil farklı antibiyotik gruplarında da direnç geliştiğini gözlemledik. Bu nedenle doğru antibiyotik kullanımının önemini tekrar vurgulamak gerektiğini düşünüyoruz. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ve bu konuda yeni stratejiler geliştirilmesi ve uygun antibiyotik kullanım konusunda hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.





## 8-SUMMARY

*Acinetobacter spp.* is common bacteria exist in environment and water. Also, it can colonize in human skin, wound, respiratory tract and gut. More than 30 *Acinetobacter* species were defined. But only a few of them are considering as pathogen. There are several risk factors defined *Acinetobacter* colonization such as; living in a nursing home resident, exposure to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin, fluoroquinolones, carbapenemes, recent surgery, central vascular catheterization, mechanical ventilation, tracheotomy. *Acinetobacter spp.* can develop resistance rapidly to all known antimicrobials. Colistin remains only therapy option because of increasing rate of carbapenem resistance. *Acinetobacter spp.* has ability to survive on dry surfaces for several weeks. Because of this ability there is an increasing rate of colonization, spread and nosocomial infections. *Acinetobacter* strains have pathogenic factors like biofilm, OMP-A, capsule, siderophor and fimbria. These stains can cause blood stream, urinary tract, soft tissue and bone infections, pneumonia, ceratitis, sinusitis, peritonitis, meningitis and endocarditis.

In our study, we investigated relationship between incidence of *Acinetobacter* in 2007-2016 and antimicrobial usage between 2006-2015. There were 750 patients, 1057 isolates met our inclusion criteria. *Acinetobacter* incidence rise from 1,54/1000 patient days to 16,64 in study period. Most common antimicrobials prescribed were carbapenems, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins, colistin, piperacillin/tazobactam. There was a 2,98-fold increase in total antibiotic consumption. significant increase in usage of trimetophrim/sulfametaxazole, tigecyclin, ceftazidime, ampicillin/sulbaktam, colistin, meropenem and piperacillin/tazobaktam observed in our study period. According to antibiotic susceptibility tests imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, cefepime, tigecycline resistance increased significantly in our study period. There was a significant correlation between tobramisin resistance and amoxicillin consumption, amikacin resistance and ampicillin, doxycycline and tigecycline consumption, ciprofloxacin resistance and doxycycline cefepime consumption, cephalperazone sulbactam resistance and cephalperazone consumption, imipenem resistance and

ampicillin/sulbaktam, ceftazidime, meropenem, quinolone consumption, ampicillin/sulbactam resistance and imipenem consumption, tigecycline resistance and ceftazidime consumption respectively.

**Conclusion:**

In our study, we assessed increased proportion of resistance in Acinetobacter isolates. We observed not only a significant correlation between consumption and resistance in same group of antibiotics also in different groups of antibiotics. In conclusion antibiotic stewardship, strict infection control measures, developing new strategies for preventing nosocomial infections is crucial.



## 9-KAYNAKLAR

1. Berenson RA. Intensive Care Units (ICUs): Clinical Outcomes, Costs, and Decisionmaking. 1984. 11-12 p.
2. Patient Safety in the Intensive Care Unit; Joint Commission International [Internet]. [cited 2016 Dec 20]. Available from: [http://www.jointcommissioninternational.org/assets/1/14/PSICU09\\_Sample\\_Pages2.pdf](http://www.jointcommissioninternational.org/assets/1/14/PSICU09_Sample_Pages2.pdf)
3. Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(10):1190–5.
4. SCCM | Critical Care Statistics [Internet]. [cited 2016 Dec 20]. Available from: <http://www.sccm.org/Communications/Pages/CriticalCareStats.aspx>
5. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and Prevention of Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(2):479–96.
6. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):108–21.
7. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtel A, Bauer P, Metnitz PGH. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):496–504.
8. Klevens RM, Edwards JR, Jr CLR, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals. *Public Health Rep.* 2007;122(2):160–6.
9. Metintas S, Akgun Y, Durmaz G, Kalyoncu C. Prevalence and characteristics of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *Am J Infect Control.* 2004;32(7):409–13.
10. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(2):144–8.
11. Kayaaslan B, But A, Bastug A, Sercelik A, Aslaner H, Yetkin MA.

- Intensive Care Unit-Acquired Infections and Association of These Infections with Mortality : A Prospective Study in a Turkish Tertiary Care Hospital. *J Microbiol Infect Dis.* 2016;6(2):53–9.
12. Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: Attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control.* 2003;31(5):291–5.
  13. van Duijn PJ, Dautzenberg MJ, Oostdijk EA. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Dec;17(1531–7072 (Electronic)):658–65.
  14. Holton D, Paton S, Conly J, Embree J, Taylor G, Thompson W. Central venous catheter-associated bloodstream infections occurring in Canadian intensive care units: A six-month cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(3):169–76.
  15. Emmerson a M, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals--overview of the results. *J Hosp Infect.* 1996;32(3):175–90.
  16. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet.* 2003;361(9374):2068–77.
  17. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest.* 2001;120(6):2059–93.
  18. Barsanti MC, Woeltje KF. Infection Prevention in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(3):703–25.
  19. Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Marie-Helene. The Prevelance Of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. *History.* 1995. p. 1–9.
  20. Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):772–4.
  21. Papia G, McLellan BA, El-Helou P, Louie M, Rachlis A, Szalai JP, et al. Infection in hospitalized trauma patients: incidence, risk factors, and complications. *J Trauma.* 1999 Nov;47(5):923–7.
  22. Tejada Artigas A, Bello Drona S, Chacón Vallés E, Muñoz Marco J,

- Villuendas Usón MC, Figueras P, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001 Feb;29(2):304–9.
23. MARKOWICZ P, WOLFF M, DJEDAÏNI K, COHEN Y, CHASTRE J, DELCLAUX C, et al. Multicenter Prospective Study of Ventilator-Associated Pneumonia During Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):1942–8.
  24. Kropec A, Daschner F, Schulgen G, Schumacher M, Just H, Geiger K. Scoring system for nosocomial pneumonia in ICUs. *Intensive Care Med*. 1996 Nov;22(11):1155–61.
  25. Kollef MH, Bartlett JG OPTFLTGS, Horan TC WJJW et al, Craven DE SKBT, Stevens RM TDSJFD, Craven DE KLKVLDMBMW, et al. Ventilator-Associated Pneumonia. *JAMA*. 1993 Oct 27;270(16):1965.
  26. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433–40.
  27. Ponce de L-RS, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med*. 2000;28(5):1316–22.
  28. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PGH. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010 Sep;36(9):1597–601.
  29. F. B, R. F, S. N, E. S, R. G, A. D, et al. Epidemiology and clinical outcome of healthcare-associated Infections: A 4-year experience of an Italian ICU. Vol. 81, *Minerva Anestesiologica*. Edizioni Minerva Medica; 2015. p. 765–75.
  30. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1175–84.
  31. The bacterial challenge - time to react - ECDC [Internet]. 2009 [cited 2016

Dec 27]. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/11/WC500008887.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500008887.pdf)

32. The Lancet. Urgently needed: new antibiotics. *The Lancet*. 2009;374(9705):1868.
33. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2039.
34. Durualp E, Bekta G, Ergin D, Karaca E, Topçu E. Sağlık Bakımı İle İlişkili İnfeksiyonların Maliyet Analizi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2015;68(2):71–6.
35. U.S Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013 [Internet]. [cited 2016 Dec 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
36. Judd WR, Ratliff PD, Hickson RP, Stephens DM, Kennedy CA. Clinical and economic impact of meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients. *Am J Infect Control*. 2016;44(11):1275–9.
37. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jul;66(7):1625–30.
38. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YL, et al. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(2):265–71.
39. Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control*. 2012;40(10):983–7.
40. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):298–314.

41. Maki DG. Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. *Am J Med.* 1981;70(March):719–32.
42. Rubio FG, Oliveira VDC, Rangel RMC, Nogueira MCL, Almeida MTG. Trends in bacterial resistance in a tertiary university hospital over one decade. *Brazilian J Infect Dis.* 2013 Jul;17(4):480–2.
43. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock D a, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996–1011.
44. Gerberding J, Gaynes R, Horan T, Alonso-Echanove J, Edwards J, Emori G, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control.* 2000;28(6):429–48.
45. Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):848–54.
46. Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(4):367–71.
47. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151–61.
48. Woodford N, Woodford N, Tierno PM, Tierno PM, Young K, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A beta-Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4793–9.
49. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(4):414–26.
50. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with

- healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996–1011.
51. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47):1–11.
  52. Tan CK, Tang HJ, Lai CC, Chen YY, Chang PC, Liu WL. Correlation between antibiotic consumption and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* causing health care-associated infections at a hospital from 2005 to 2010. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(5):540–4.
  53. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1186–92.
  54. Direkel Ş, Çopur Çiçek A, Karagöz A, Aydoğan Ejder N, Oktay E, Delialioğlu N, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in an university hospital. *Mikrobiyol Bul.* 2016 Oct;50(4):522–34.
  55. Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J Infect Public Health.* 2017 Feb;
  56. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance [Internet]. [cited 2017 Feb 26]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112647/1/WHO\\_HSE\\_PED\\_AIP\\_2014.2\\_eng.pdf?u](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112647/1/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf?u)
  57. Chiodini J. Exploring antimicrobial resistance and antibiotic trends. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(6):652–3.
  58. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2017.
  59. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national



- pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742–50.
60. Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:16.
  61. Borg MA, Zarb P, Ferech M, Goossens H. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: Results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(4):830–6.
  62. Guclu E, Ogutlu A, Karabay O, Demirdal T, Erayman I, Hosoglu S, et al. Antibiotic consumption in Turkish hospitals; a multi-centre point prevalence study. *J Chemother.* 2016;9478(June):1–6.
  63. Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, Carmeli Y, Paul M. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. Vol. 22, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier Ltd; 2016. 561.e7-561.e19.
  64. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
  65. Iosifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M, et al. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(7):615–22.
  66. Lee HS, Loh YX, Lee JJ, Liu CS, Chu C. Antimicrobial consumption and resistance in five Gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(6):647–54.
  67. Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YC, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1374–82.
  68. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balik I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci.* 2011;8(4):339–44.
  69. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control.

- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Reproduction. 2015. 118 p.
70. Nathan C, Cars O. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. *Nejm.org*. 2014. p. 13–28.
  71. Kollef MH, Micek ST, MH K, PJ D, EAN O, EA O, et al. Rational Use of Antibiotics in the ICU. *Jama*. 2014;312(14):1403.
  72. Weinstein RA, Henderson DK. A Double-Edged Sword and a Golden Opportunity for Healthcare Epidemiology • . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(1):1–3.
  73. Towner KJ. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):355–63.
  74. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhoriès H, Joly-Guillou ML. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int J Infect Dis*. 2013;17(10):4–7.
  75. Gundi VAKB, Dijkshoorn L, Burignat S, Raoult D, La Scola B. Validation of partial *rpoB* gene sequence analysis for the identification of clinically important and emerging *Acinetobacter* species. *Microbiology*. 2009;155(7):2333–41.
  76. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, et al. Impact of *Acinetobacter* Infection on the Mortality of Burn Patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(4):546–50.
  77. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol*. 2015;30(1):2–15.
  78. Scannapieco F, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):54–69.
  79. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect*

- Dis. 2010;23(4):332–9.
80. Sasal M, Cervantes M, Matas L, Segura F. Aortic Valve Endocarditis Due to *Escherichia coli*. 1992;15:748–50.
  81. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):219–26.
  82. Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Ac. Res Microbiol*. 2011;162(4):393–404.
  83. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(3):179–83.
  84. Fournier PE. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities HABITAT. 2006;42.
  85. Park YK, Jung SI, Park KH, Kim SH, Ko KS. Characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. other than *Acinetobacter baumannii* in South Korea. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):81–5.
  86. Endo S, Sasano M, Yano H, Inomata S, Ishibashi N, Aoyagi T, et al. Imp-1-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter ursingii* from Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(10):2533–4.
  87. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. 2016;46(1997):721–46.
  88. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538–82.
  89. Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(12):939–51.
  90. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated

- pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control*. 2010;38(5 SUPPL.):S25–33.
91. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005;21(2):94–8.
  92. Allen KD, Green HT. Hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread? *J Hosp Infect*. 1987;9(2):110–9.
  93. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med*. 2005;31(5):649–55.
  94. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Species in Brooklyn , New York : Citywide Prevalence , Interinstitutional Spread , and Relation to Antibiotic Usage. 1997;(November):101–6.
  95. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med*. 1998;129(3):182–9.
  96. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *ClinInfectDis*. 2006 Sep 1;43 Suppl 2(1537–6591 (Electronic)):S43–8.
  97. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR, Nosocomial N. Seasonal Variation of *Acinetobacter* Infections : 1987 – 1996. *System*. 1996;1133–7.
  98. Berg DE, Hershov RC, Ramirezv CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clin Infect Dis*. 1995;21(3):588–93.
  99. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):685–6.
  100. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant

- community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*. 2006;129(1):102–9.
101. Öncül O, Keskin Ö, Acar H V., Küçükardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect*. 2002;51(1):47–51.
  102. Yun HC, Murray CK, Roop S a, Hospenthal DR, Gouridine E, Dooley DP. Bacteria recovered from patients admitted to a deployed U.S. military hospital in Baghdad, Iraq. *Mil Med*. 2006;171(9):821–5.
  103. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1218–24.
  104. Juni E. Genetics and Physiology of *Acinetobacter*. *Annu Rev Microbiol*. 1978 Oct;32(1):349–71.
  105. Greene C, Vadlamudi G, Newton D, Foxman B, Xi C. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):e65–71.
  106. Kaplan N, Rosenberg E, Jann B, Jann K. Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus* BD4. *Eur J Biochem*. 1985;152(2):453–8.
  107. Goel VK, Kapil a. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiol*. 2001;1:16.
  108. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol*. 1993;279(4):544–52.
  109. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271–81.
  110. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854–62.

111. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;1–8.
112. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect.* 2012;64(3):282–90.
113. Chen SJ, Chao TF, Chiang MC, Kuo SC, Chen LY, Chiang DH, et al. Predictors of mortality in surgical patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):209–14.
114. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, Becerril B, Caballero FJ, Garcia Garmendia JL, et al. Bacteremia Due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Clinical Findings, and Prognostic Features. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1026–32.
115. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. 16 Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000;31(3):690–7.
116. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):10–7.
117. Pour NK, Dusane DH, Dhakephalkar PK, Zamin FR, Zinjarde SS, Chopade BA. Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii* strains isolated from urinary tract infection and urinary catheters. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011;62(3):328–38.
118. Wroblewska MM, Dijkshoorn L, Marchel H, van den Barselaar M, Swoboda-Kopec E, van den Broek PJ, et al. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect.* 2004;57(4):300–7.
119. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC. Community-acquired

- Acinetobacter meningitis in adults. *Infection*. 2000;28(6):395–7.
120. Tsai C-A, Fung C-P, Lin M-Y, Yu K-W, Liu C-Y. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002;35(4):249–54.
  121. Rizos I, Papathanasiou S, Rigopoulos A, Barbetseas J, Stefanadis C, Tsiodras S. Prosthetic Valve Endocarditis due to *Acinetobacter* spp: A Rare Case and Literature Review. Vol. 333, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007.
  122. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14(5):1145–8.
  123. Drug-resistant E, Infection S. *Acinetobacter baumannii* Emerging as a Multidrug-Resistant Skin and Soft-Tissue Pathogen:Parallels toMethicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA Dermatology*. 2014;150(8):905–6.
  124. Sinha N, Niazi M, Lvovsky D. A fatal case of multidrug resistant acinetobacter necrotizing fasciitis: the changing scary face of nosocomial infection. *Case Rep Infect Dis*. 2014;2014:705279.
  125. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(7):533–44.
  126. Pneumatikos I, Konstantonis D, Tsagaris I, Theodorou V, Vretzakis G, Danielides V, et al. Prevention of nosocomial maxillary sinusitis in the ICU: The effects of topically applied alfa-adrenergic agonists and corticosteroids. *Intensive Care Med*. 2006;32(4):532–7.
  127. Dandecha P, Sangthawan P. Peritonitis in acute peritoneal dialysis in a university hospital. *J Med Assoc Thai*. 2002 Apr;85(4):477–81.
  128. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3471–84.
  129. Lin M-F, Lan C-Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin cases*. 2014;2(12):787–814.
  130. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility

- of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(4):750–3.
131. Vila J, Marcos A, Marco F, Abdalla S, Vergara Y, Reig R, et al. In Vitro Antimicrobial Production of P-Lactamases, Aminoglycoside-Modifying Enzymes, and Chloramphenicol Acetyltransferase by and Susceptibility of Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(30):138–41.
  132. Blackwell GA, Hamidian M, Hall RM. IncM Plasmid R1215 Is the Source of Chromosomally Located Regions Containing Multiple Antibiotic Resistance Genes in the Globally Disseminated *Acinetobacter baumannii* GC1 and GC2 Clones. *mSphere.* 2016;1(3):1–10.
  133. Adams MD, Goglin K, Molyneaux N, Hujer KM, Lavender H, Jamison JJ, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol.* 2008;190(24):8053–64.
  134. Traglia GM, Chua K, Centron D, Tolmasky ME, Ramírez MS. Whole-genome sequence analysis of the naturally competent *Acinetobacter baumannii* clinical isolate A118. *Genome Biol Evol.* 2014;6(9):2235–9.
  135. Touchon M, Cury J, Yoon EJ, Krizova L, Cerqueira GC, Murphy C, et al. The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: Origins, mechanisms, and consequences. *Genome Biol Evol.* 2014;6(10):2866–82.
  136. Ramirez MS, Don M, Merkier AK, Bistué AJS, Zorreguieta A, Centrón D, et al. Naturally competent *Acinetobacter baumannii* clinical isolate as a convenient model for genetic studies. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1488–90.
  137. Cheng A, Chuang Y-C, Sun H-Y, Sheng W-H, Yang C-J, Liao C-H, et al. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1194–204.
  138. Traglia GM, Quinn B, Schramm STJ, Soler Bistue A, Ramirez MS. Serum albumin and Ca<sup>2+</sup> are natural competence inducers in the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.*



- 2016;60(June):AAC.00529-16.
139. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):568–85.
  140. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(55):1–35.
  141. Roux D, Danilchanka O, Guillard T, Cattoir V, Aschard H, Fu Y, et al. Fitness cost of antibiotic susceptibility during bacterial infection. *Sci Transl Med*. 2015;7(297):1–12.
  142. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):148–65.
  143. Sahm DF, Marsilio MK, Piazza G. Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: electronic surveillance with the Surveillance Network Database--USA. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):259–63.
  144. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9654–92.
  145. Moubareck C, Brémont S, Conroy MC, Courvalin P, Lambert T. GES-11, a novel integron-associated GES variant in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3579–81.
  146. Bogaerts P, Naas T, El Garch F, Cuzon G, Deplano A, Delaire T, et al. GES extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4872–8.
  147. Aranda J, Bardina C, Beceiro A, Rumbo S, Cabral MP, Barbé J, et al. *Acinetobacter baumannii* recA protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;193(15):3740–7.
  148. Bonnin RA, Nordmann P, Potron A, Lecuyer H, Zahar JR, Poirel L. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in

- Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):349–54.
149. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SGB, Miles RS, Amyes SGB. ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 1993;2(2):81–7.
  150. Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(5):1001–4.
  151. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):2065–9.
  152. Hu WS, Yao SM, Fung CP, Hsieh YP, Liu CP, Lin JF. An OXA-66/OXA-51-like carbapenemase and possibly an efflux pump are associated with resistance to imipenem in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3844–52.
  153. Rumbo C, Gato E, López M, Ruiz De Alegría C, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, et al. Contribution of efflux pumps, porins, and  $\beta$ -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5247–57.
  154. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-Nodulation-Cell Division-Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *S. pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2001;45(12):3375–80.
  155. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. Selection of topoisomerase mutations and overexpression of adeB mRNA transcripts during an outbreak of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):821–3.
  156. Kaplan JB. Antibiotic-induced biofilm formation. *Int J Artif Organs.* 2011;34(9):737–51.
  157. He X, Lu F, Yuan F, Jiang D, Zhao P, Zhu J, et al. Biofilm formation caused by clinical *Acinetobacter baumannii* isolates is associated with overexpression of the AdeFGH efflux pump. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 2015;59(8):4817–25.
158. Su X, Su X, Chen J, Chen J, Mizushima T, Mizushima T, et al. AbeM, an H<sup>+</sup>-Coupled *Acinetobacter baumannii* Multidrug Efflux Pump Belonging to the MATE Family of Transporters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(10):4362–4.
  159. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1210–5.
  160. Hood MI, Jacobs AC, Sayood K, Dunman PM, Skaar EP. *Acinetobacter baumannii* increases tolerance to antibiotics in response to monovalent cations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1029–41.
  161. Mussi, Maria A, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of Resistance to Carbapenems in Multidrug-Resistant Clinical Strains of. *Society.* 2005;49(4):1432–40.
  162. Wu X, Chavez JD, Schweppe DK, Zheng C, Weisbrod CR, Eng JK, et al. In vivo protein interaction network analysis reveals porin-localized antibiotic inactivation in *Acinetobacter baumannii* strain AB5075. *Nat Commun.* 2016;7(13414):1–14.
  163. Doi Y, Wachino J, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, et al. Spread of Novel Aminoglycoside Resistance Gene *aac* (6') -Iad among *Acinetobacter* Clinical Isolates in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2075–80.
  164. Seward RJ, Towner KJ. Molecular epidemiology of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol.* 1998;4(5):248–54.
  165. Zhu J, Wang C, Wu J, Jiang R, Mi Z, Huang Z. A novel aminoglycoside-modifying enzyme gene *aac*(6')-Ib in a pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):184–5.
  166. Nemec A, Dolzani L, Brisse S, Van Den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol.* 2004;53(12):1233–40.
  167. Gallego L, Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic

- resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *J Med Microbiol.* 2001;50(1):71–7.
168. Max G, Hermann L, Wolfgang C, Susanne W, Wolfgang O. Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Is Due to Altered Penicillin-Binding Proteins. *Chemotherapy.* 1991;37(6):405–12.
  169. Marcos A. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* . Mutation in the *gyrA* Gene of Quinolone-Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. 1995;39(5):1201–3.
  170. Ribera A, Ruiz J, Vila J, Ribera A, Ruiz J, Vila J. Presence of the Tet M Determinant in a Clinical Isolate of *Acinetobacter baumannii* Presence of the Tet M Determinant in a Clinical Isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(7):2310–2.
  171. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the *pmrAB* two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3370–9.
  172. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JDF, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):4971–7.
  173. Wenzler E, Goff DA, Humphries R, Goldstein EJC. Anticipating the Unpredictable: A Review of Antimicrobial Stewardship and *Acinetobacter* Infections. *Infect Dis Ther.* 2017;1–24.
  174. Norton MD, Spilkia AJ, Godoy VG. Antibiotic resistance acquired through a DNA damage-inducible response in *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol.* 2013;195(6):1335–45.
  175. Aranda J, López M, Leiva E, Magán A, Adler B, Bou G, et al. Role of *Acinetobacter baumannii* UmuD homologs in antibiotic resistance acquired through DNA damage-induced mutagenesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1771–3.

176. Aranda J, Bardina C, Beceiro A, Rumbo S, Cabral MP, Barbé J, et al. *Acinetobacter baumannii* reca protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence. *J Bacteriol.* 2011;193(15):3740–7.
177. CDC C for DC. Antimicrobial Use and Resistance ( AUR ) Module. 2015;(July):1–38.
178. Berg C, Blix HS, Litleskare I, Rønning M, Sakshaug S, Strøm H. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. In: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. 2016.
179. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Paul LJ, Barry C, Gomez M, et al. ACINETOBACTER BAUMANNII IN A BURN UNIT: RISK FACTORS FOR ACQUISITION AND MANAGEMENT. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;23(May):261–7.
180. Cheon S, Kim M-J, Yun S-J, Moon JY, Kim Y-S. Controlling endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units using antimicrobial stewardship and infection control. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):367–74.
181. Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, Aldisio E, Marchese AE, et al. Antibiotic trends of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* resistance indicators in an intensive care unit of Southern Italy, 2008–2013. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4(1):43.
182. Sivaranjani V, Umadevi S, Srirangaraj S, Kali A, Ks S, Kali A. Multi-drug resistant *Acinetobacter* species from various clinical samples in a tertiary care hospital from South India. *Australasian Med J.* 2013;6(12):697–700.
183. Larson E. A decade of nosocomial *Acinetobacter*. *Am J Infect Control.* 1984 Feb;12(1):14–8.
184. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: A cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381–7.
185. Fihman V, Messika J, Hajage D, Tournier V, Gaudry S, Magdoud F, et al.

- Five-year trends for ventilator-associated pneumonia: Correlation between microbiological findings and antimicrobial drug consumption. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr 23;46(5):518–25.
186. Rodrigues Moreira M, Paula Guimarães M, Rodrigues AA de A, Gontijo Filho PP. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Jan;46(1):39–44.
  187. Van De Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1722–30.
  188. Batard E, Ollivier F, Boutoille D, Hardouin J-B, Montassier E, Caillon J, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e254-8.
  189. Zarkotou O, Avgoulea K, Papagiannakopoulou P, Louka C, Symeonidis D, Chrysou K, et al. Five-year trends of antimicrobial drugs consumption and incidence of bloodstream infections caused by multidrug-resistant pathogens in a Greek ICU. *Acta Microbiol Hell*. 2016;61(3):205–2016.
  190. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, dos Santos RP, Magedanz L, Guzatto P, Moreira LB. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010;75(1):23–7.
  191. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):5131–3.
  192. Cao J, Song W, Gu B, Mei Y, Tang J, Meng L, et al. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(1):96–102.
  193. Chen IL, Lee CH, Su LH, Tang YF, Chang SJ, Liu JW. Antibiotic Consumption and Healthcare-Associated Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli at a Large Medical Center in Taiwan from 2002 to 2009: Implicating the Importance of Antibiotic Stewardship. *PLoS*

- One. 2013;8(5).
194. Hsu LY, Tan TY, Tam VH, Kwa A, Fisher DA, Koh TH, et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1173–8.
  195. Chen LY, Chen TC, Chen YH, Lin CY, Lin WR, Lu PL. Microbial isolation and emergence of antimicrobial resistance associated with tigecycline usage. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(5):352–7.
  196. Kuo S-C, Chang S-C, Wang H-Y, Lai J-F, Chen P-C, Shiao Y-R, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: Nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):200.
  197. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: Comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2819–25.
  198. Poirel L, Figueiredo S, Cattoir V, Carattoli A, Nordmann P. *Acinetobacter radioresistens* as a Silent Source of Carbapenem Resistance for *Acinetobacter* spp . *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1252–6.
  199. Adams-haduch JM, Paterson DL, Sidjabat HE, Pasculle AW, Potoski BA, Muto CA, et al. Genetic Basis of Multidrug Resistance in *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates at a Tertiary Medical Center in Pennsylvania. 2008;52(11):3837–43.
  200. Mohr JF, Jones A, Ostrosky-Zeichner L, Wanger A, Tillotson G. Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a private, university-affiliated teaching hospital: An 8-year-experience: 1995-2002. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(4):346–51.
  201. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L’Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues AM, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: A nationwide multilevel study suggests differences

- within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):461–70.
202. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(6):463–72.
203. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, Dinic M, Petrovic J, Randjelovic G, et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):532–7.
204. Rowe-magnus DA, Mazel D. Resistance gene capture. *Curr Opin Microbiol.* 1999;2:483–8.
205. Sallen B, Rajoharison A, Desvarenne S, Mabilat C. Molecular Epidemiology of Integron-Associated Antibiotic Resistance Genes in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Antibiotic-resistant. *Microb drug Resist.* 1995;1(3):195–202.
206. Gu B, Tong M, Zhao W, Liu G, Ning M, Pan S, et al. Prevalence and Characterization of Class I Integrons among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Isolates from Patients in Nanjing , China. *J Clin Microbiol.* 2007;45(1):241–3.
207. Xie J, Wang Y, Zheng X, Yang Q, Wang T, Zou Y, et al. Modeling and forecasting *Acinetobacter baumannii* resistance to set appropriate use of cefoperazone-sulbactam: Results from trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control.* 2015;43(8):861–4.
208. Uma Karthika R, Srinivasa Rao R, Sahoo S, Shashikala P, Kanungo R, Jayachandran S, et al. Phenotypic and genotypic assays for detecting the prevalence of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a South Indian tertiary care hospital. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 4):430–5.
209. Cornaglia G, Riccio ML, Mazzariol A, Lauretti L, Fontana R, Rossolini GM. Appearance of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase in Europe. *Lancet.* 1999;353(9156):899–900.



210. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y, et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(7):868–71.
211. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, et al. PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo-  $\beta$  -Lactamases and Integrases Carried by Gram-Negative Bacteria Isolated in Japan , with Focus on the Class 3 Integron PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo-beta-Lactamases and Integrases Carried by . *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5407–13.
212. Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, Chen CL, Chia JH, Su LH, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):382–6.
213. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier J, et al. Novel Acquired Metallo-beta -Lactamase Gene , bla SIM-1 , in a Class 1 Integron from *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(11):4485–91.
214. Zhou Z, Du X, Wang L, Yang Q, Fu Y, Yu Y. Clinical Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baylyi* Strain Coharboring blaSIM-1 and BLAOXA-23 from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):5347–9.
215. Bonnin RA, Poirel L, Nordmann P. New Delhi metallo- $\beta$  - lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* : a novel paradigm for spreading antibiotic resistance genes. *Future Microbiol*. 2014;9:33–41.
216. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin Enterobacteriaceae and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1505–10.

