



Učestalost i karakteristike multirezistentnih bakterija u jedinici intenzivnog lečenja

Darija Knežević¹, Silvana Trifunović², Duška Jović¹, Jadranka Stanisavić-Šimić²

1 Katedra za Sestrinstvo, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

2 Odeljenje za kontrolu sredine i prevenciju intrahospitalnih infekcija, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.

Autor za korespondenciju:

Darija Knežević

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Studijski program zdravstvena nega

Save Mrkalja 10, 78240 Banja Luka, Republika Srpska

tel. +387 51 923 633

e-mail:darija.a.knezevic@med.unibl.org

Proces prihvatanja/Article history:

Primljen/Received 28.03.2021

Revidiran/Received in revised form

17.04.2021.

Prihvaćen/Accepted 26.04.2021.

SAŽETAK

Uvod: Pacijenti u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) su u većem riziku od infekcija zbog invazivnih procedura i antibiotske terapije. Infekcije uzrokovane multirezistentnim (MDR) bakterijama predstavljaju globalan problem, ograničavajući izbor antimikrobne terapije.

Cilj: Utvrditi stopu infekcija u JIL, vrstu MDR bakterija povezanih sa takvim infekcijama kao i utvrditi razloge istih.

Materijal i metode: Ispitivanjem su obuhvaćeni sojevi MDR bakterija izolovani iz laboratorijskih uzoraka bolnički lečenih pacijenata na hirurškoj JIL u jednogodišnjem periodu. Svi sojevi MDR bakterija su izolovani i identifikovani standardnim mikrobiološkim metodama za aerobne bakterije prema preporukama i upustvima koje je dao Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Rezultati: Infekcije uzrokovane MDR bakterijskim izolatima su potvrđene kod 199 (19,17%) pacijenata u JIL. Učestalost Gram negativnih izolata je bila značajno veća od Gram pozitivnih (88,35% odnosno 11,65%, $p < 0,001$). Najčešće infekcije u JIL koje izazivaju MDR bakterije bile su infekcije respiratornog trakta (49%), a zatim su to bile infekcije mekih tkiva i kože. Stopa incidencije *Clostridium difficile* infekcija iznosila je 1,13/10.000 pacijenata dana.

Zaključak: Utvrđena je visoka učestalost infekcija uzrokovanih MDR bakterijama kod pacijenata u JIL, a dominirale su infekcije respiratornog trakta. Informacije o vrstama infekcija i uzročnicima mogu da pomognu u razvoju politika za prevenciju, dijagnostiku, lečenje i raspodelu resursa.

Ključne reči: multirezistentne bakterije, jedinice intenzivnog lečenja, infekcija, distribucija

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF MULTI-RESISTANT BACTERIA IN THE INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Introduction: Patients in intensive care units (ICUs) are at higher risk of infections due to invasive procedures and antibiotic therapy. Infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria represent a global problem, limiting the choice of antimicrobial therapy.

Objective: To determine the rate of infections in ICUs, as well as the type of MDR bacteria associated with such infections.

Material and methods: The study included strains of MDR bacteria isolated from laboratory samples of hospitalized patients in surgical ICUs in a one-year period. All strains of MDR bacteria were isolated and identified by standard microbiological methods for aerobic bacteria according to the recommendations and guidelines given by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: Infections caused by MDR bacterial isolates were confirmed in 199 (19.17%) patients in ICUs. The frequency of Gram-negative isolates was significantly higher than Gram-positive (88.35% and 11.65%, $p < 0.001$). The most common infections in ICUs caused by MDR bacteria were respiratory tract infections (49%), followed by soft tissue and skin infections. The CDI incidence density 1.13 cases/10,000 patient-days.

Conclusion: A high frequency of infections caused by MDR bacteria was found with patients in ICUs, and respiratory tract infections dominated. Information on the types of infections and pathogens can help develop policies for prevention, diagnosis, treatment, and resource allocation.

Key words: multidrug-resistant bacteria, intensive care units, infection, distribution

UVOD

Povećana učestalost multirezistentnih bakterija (engl. multidrug resistant - MDR) poslednjih nekoliko godina predstavlja problem u javnom zdravstvu. Ove bakterije su delomično odgovorne za pojavu bolničkih infekcija, dugotrajne hospitalizacije, povećanje troškova zdravstvene zaštite i visoku smrtnost [1,2]. Uz *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) i enterokoke rezistentne na vankomicin (VRE), usled selekcije i difuzije MDR gram-negativnih bakterija (MDR-GNB) mnogi intenzivisti suočavaju se sa novim izazovima u lečenju teških infekcija kritično obolelih u JIL [3-5]. *Acinetobacter baumannii* najčešći je uzročnik bolničkih infekcija, posebno u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) [6]. Etiologija intrahospitalnih infekcija (IHI) prati se prema invazivnosti dijagnostičkih i terapijskih tehnika i težini stanja pacijenata. [7,8]. Potrošnja antibiotika je velika, uglavnom u JIL. Nažalost, većina se neprimereno koristi što dovodi do povećanja MDR bakterija. Početna empirijska terapija antibioticima širokog spektra smanjuje stope smrtnosti. Međutim, dugotrajna i neracionalna upotreba antibiotika povećava rizik od toksičnosti, interakcija s lekovima i proljeva zbog *Clostridium difficile* [9]. Rizik od nastanka bolničkih infekcija u JIL-u direktnoj vezi je sa povećanim opterećenjem medicinske sestre, primenom intervencijom i dužinom boravka. Medicinske sestre tokom nege bolesnika smestjenih i JIL izvode 42 različite procedure odnosno 23,4 procedure na sat [10]. Nedovoljno medicinskih sestara u JIL važan je zdravstveni problem koji posebno pogađa pacijente kojima je potrebna nega. Da bi se kontrolisao razvoj bolničkih infekcija u JIL, mora se uskladiti broj medicinskih sestara, nivo osoblja i radni uslovi [11]. Istraživanja su pokazala da je kontaminacija zaštitne odeće medicinskih sestara tokom rutinske nege inficiranih pacijenata sa MDR bakterijama najčešća je sa *A. baumannii*. Pridržavanje mera predostrožnosti i agresivnije čišćenje okoline mogu smanjiti prenos ovih bakterija [12,13].

Iako antimikrobna rezistencija raste u JIL širom sveta, postoje i značajne razlike u specifičnim obrascima i stopama MDR-a širom zemalja i geografskih regija [14]. Detaljni podaci iz celog sveta o vrstama infekcija, uključujući uzročnike mikroorganizama važni su jer mogu pomoći lekarima, medicinskim sestrama i pacijentima da prepoznaju faktore rizika za infekciju, u dijagnostici, lečenju i nezi i da olakšaju adekvatnu i odgovarajuću raspodelu resursa [15-17]. Ova studija

je sprovedena da bi smo utvrdili stopu infekcija u JIL, vrstu MDR bakterija povezanih sa takvim infekcijama kao i utvrditi razloge istih.

METOD RADA

U ovoj retrospektivnoj studiji analizirani su podaci mikrobiološkog protokola bolnički lečenih pacijenata na hirurškoj JIL Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS) tokom 2019. godine. Analizu podataka o uzročnicima bolničkih infekcija redovno vrši Odeljenje za kontrolu sredine i prevenciju intrahospitalnih infekcija UKC RS, tako da su se koristili i njihovi polugodišnji i godišnji izvještaji u studiji. Ispitivanjem su obuhvaćeni sojevi MDR bakterija izolovanih iz laboratorijskih uzoraka. Uzorkovanje za mikrobiološke pretrage po nalogu lekara obavljaju medicinske sestre koje uglavnom imaju završenu srednju medicinsku školu. Svi sojevi MDR bakterija su izolovani i identifikovani standardnim mikrobiološkim metodama za aerobne bakterije prema preporukama i uputstvima koje je dao Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Multirezistentnim su smatrani oni sojevi koji su ispoljili rezistenciju na tri ili više grupa antimikrobnih lekova, a ekstremno rezistentni oni koji su osetljivi na samo jednu ili dve grupe antibiotika. Osnovni demografski podaci pacijenata dobijeni su iz elektronske medicinske dokumentacije. Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je software IBM SPSS Statistics 22.0. Za upoređivanje statističkih značajnih razlika u pogledu učestalosti posmatranih MDR bakterijskih izolata u posmatranom periodu korišten je Pearson-ov χ^2 test, uz nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Tokom posmatranog perioda na hirurškoj JIL ukupno je lečeno 1038 pacijenata, a 198 je završilo smrtnim ishodom. Na mikrobiološku analizu je poslato 1273 uzorka i najvećem broju slučajeva se radilo o uzorcima krvi (hemokulture), urina, respiratornim uzorcima (bronhoalveolarni lavaž), brisevima i likvoru. Od tog broja pozitivnih uzoraka bilo je 663 (52,08%), a negativnih uzoraka 610 (47,92%). Aerobne bakterije su izolovane iz laboratorijskih uzoraka kod 274 pacijenta (26,4%) od ukupnog broja hospitalizovanih pacijenata. Infekcije uzrokovane MDR bakterijskim izolatima su potvrđene kod 199 (19,17%) pacijenata u JIL-u. U najvećem broju slučajeva to su bili muškarci, a prosečna starosna dob je bila 58,2 godina (SD.16,96) (Tabela 1).

Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata sa MDR bakterijskim infekcijama

Karakteristika	Frekvencija (n=199)	%	T test
Starosna grupa 1 (godine)			
18-27	14	7.04	
28-37	16	8.04	
38-47	21	10.55	
48-57	26	13.07	
58-67	56	28.14	
68-77	45	22.61	
≥78	21	10.55	
Starosna grupa 2 (godine)			
<40	35	16.58	p=0,0975
t=2,0319			
df=5			
≥40	164	83.42	
Pol			
Muško	152	76.38	p=0,0123
t=3,5365			
df=6			
Žensko	47	23.62	

Utvrđena je visoka učestalost MDR bakterijskih izolata (498), od toga je ekstremno rezistentanih (eng. extreme drug resistance, XDR) bilo 372 (74,7%), a MDR 126 (25,3%). Bakterijski izolati koji su otporni na sve antimikrobne lekove (eng. pandrug-resistant bacteria, PDR) nisu izolovane. Distribucija MDR bakterijskih izolata prikazana je u tabeli 2. Učestalost Gram negativnih izolata je bila značajno veća od Gram pozitivnih (88,35% odnosno 11,65%, $p < 0,001$). Stopa incidencije *Clostridium difficile* infekcija (CDI) iznosila je 1,13/10.000 pacijenata dana.

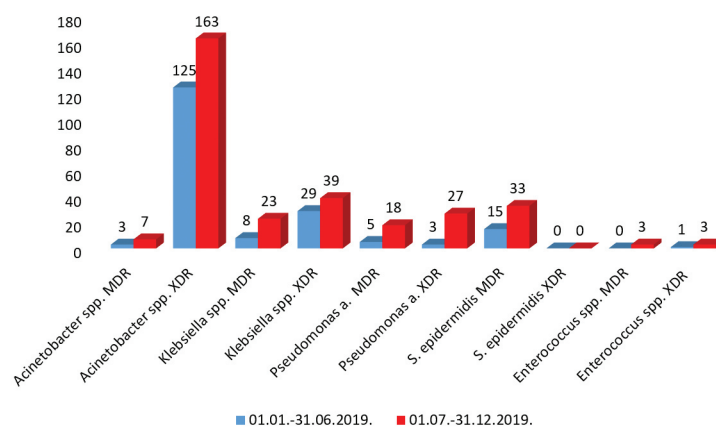
DISKUSIJA

Jedinice intenzivnog lečenja često se nazivaju žarištem rezistencije i multirezistencije, prvenstveno zbog intenzivnog kontakta pacijenata smeštenih na malom prostoru, smanjenog imuniteta i invazivnih procedura (mehanička ventilacija, CVK, traheotomija) [18]. Infekcije stečene u JIL povećavaju troškove hospitalizacije pacijenata, a takođe čine gotovo polovinu ukupnih bolničkih troškova. Ove infekcije su u direktnoj vezi i sa visokom stopom smrtnosti koja se kreće u intervalu od 10-60% [6,19]. Povećan broj obolelih, nedostatak medicinskih sestara ili neusk-

lađenost obima posla i resursa važani su faktori za nastanak bolničkih infekcija i širenje MDR bakterija [20]. Visoka prevalencija bolničkih infekcija koja je zabeležena u zemljama širom sveta može se pripisati MDR sojevima. U studiji koja je rađena na uzorku pacijenata primljenih u JIL u 1150 centara, 88 zemalja širom sveta prevalencija sumnjive ili dokazane infekcije bila je velika, sa značajnim rizikom od mortaliteta. Svi pacijenti sa infekcijom su bili stariji od 18 godina (prosečna starosna dob 61.1 godina), 60.4% su bili muškog pola i primali su najmanje jedan antibiotik. Gram negativne bakterije su izolovane kod 67% pacijenata, 37% Gram pozitivnih bakterija i 16% gljivice [21]. Smatra se da su stariji pacijenti u visokom riziku od bolničkih infekcija zbog postojanja komorbiditeta kao što su npr. dijabetes, kardiovaskularna i neurološka obolenja [22-24]. U ovde prikazanom istraživanju više od polovine izolovanih MDR bakterija činio je *Acinetobacter* spp., a u drugoj polovini 2019. godine primećen je i značajan porast infekcija uzrokovanih MDR *P. aeruginosa* i KNS. Poslednjih godina infekcije uzrokovane MDR-GNB dramatično su porasle u svim delovima sveta. Izveštaj Američkog NHSN (engl. National Healthcare Safety Network)

Tabela 2. Distribucija MDR bakterijskih uzročnika infekcija u JIL

Vrsta MDRO izolata	MDR %	XDR %	Broj MDRO izolata %
<i>Acinetobacter spp.</i>	11 (3,82)	288 (96,18)	299 (60,04)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (13,79)	50 (86,21)	58 (11,65)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	48 (100)	0 (0)	48 (9,64)
<i>Klebsiella spp.</i>	37 (52,86)	33 (47,14)	70 (14,06)
<i>Proteus mirabilis</i>	7 (87,50)	1 (12,50)	8 (1,61)
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (57,14)	3 (42,86)	7 (1,41)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (100)	0 (0)	2 (0,40)
<i>Escherichia coli</i>	2 (100)	0 (0)	2 (0,40)
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (100)	0 (0)	2 (0,40)
<i>Serratia spp.</i>	1 (100)	0 (0)	1 (0,20)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (100)	0 (0)	1 (0,20)
UKUPNO	123 (24,70)	375 (75,30)	498 (100)



Grafikon 1. Distribucija najčešće izolovanih MDR bakterija za period prve i druge polovine 2019.

Tabela 3. Vrste infekcija u JIL uzrokovane MDR bakterijama

Mjesto infekcije	Frekvencija (n)	%
Infekcije krvi	63	12,30
Infekcije mekih tkiva i kože	167	32,62
Infekcije respiratornog trakta	245	47,85
Infekcije urinarnog trakta	34	6,64
Infekcije CNS	3	0,59
UKUPNO	512	100

govori o sve većoj pojavi MDR-GNB (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., i sl.) od kojih je više od 60% izolovan *Acinetobacter* spp. Slično tome, u Evropi je izvestio i EARS-Net (engl. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) o uzlaznom trendu rezistencije MDR-GNB, a prijavljena je najviša rezistencija na antibiotike kod *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* sp., *E. coli* i *K. pneumoniae* [25]. Da je MDR *Acinetobacter* spp. jedan od najčešćih izolata iz uzoraka pacijenata lečenih u JIL potvrđuju i druga istraživanja [26-28]. Uopšte, infekcije urinarnog, respiratornog trakta i krvotoka su najčešće infekcije kod pacijenata u JIL. Naše istraživanje je pokazalo da je najčešće mesto MDRO infekcije bio respiratorni trakt, a zatim meka tkiva/koža i krvotok. Sličan obrazac primećen je i u istraživanju Mankanjuola i sar. [29] kao i kod Balkhair sar. [30].

Povećana upotreba antimikrobnih lekova može da dovede do porasta antimikrobne rezistencije, a istovremeno pacijente izlaže riziku za nastanak CDI.

Rezultati istraživanja Ziółkowski i sar. [31] su pokazali da je visoka potrošnja karbapenema, fluorohinolona i aminoglikozida za lečenje infekcija uzrokovanih MDR *Acinetobacter* spp. kod pacijenata u JIL bila povezana sa većom incidencom CDI. S druge strane, metaanaliza Baur i sar. [32] je pokazala da programi upravljanja antimikrobnim lekovima doprinose smanjenju incidence CDI.

ZAKLJUČAK

Utvrđena je visoka učestalost infekcija uzrokovanih MDR bakterijama kod pacijenata u JIL, a dominirale su infekcije respiratornog trakta. S obzirom na veliku zastupljenost MDR *Acinetobacter* spp., preporučuje se stalni nadzor i insistiranje na prevenciji infekcija uzrokovanih ovom bakterijom. Informacije o vrstama infekcija i uzročnicima mogu da pomognu u razvoju politika za prevenciju, dijagnostiku, lečenje i raspodelu resursa.

LITERATURA

- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):268–81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.
- Chen YY, Chen LY, Lin SY, Chou P, Liao SY, Wang FD. Surveillance on secular trends of incidence and mortality for device-associated infection in the intensive care unit setting at a tertiary medical center in Taiwan, 2000-2008: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2012 Sep 10;12:209. doi.org/10.1186/1471-2334-12-209.
- Chellat MF, Raguz L, Riedel R. Targeting antibiotic resistance. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55(23):6600–26. doi: 10.1002/anie.201506818.
- Bassetti M, Welte T, Wunderink RG. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Crit Care*. 2016; 20:19. doi: 10.1186/s13054-016-1197-5.
- MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan;32(1):25-37. doi: 10.1177/0885066615619895.11
- Ibrahim ME. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jan 3;18(1):1. doi: 10.1186/s12941-018-0301-x.12
- Vincent J.-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin-Loeches I, Moreno R, Lipman J, Gomersall C.D, Sakr Y, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323. doi: 10.1001/jama.2009.1754. doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am. J. Infect. Control*. 2013;41:1148–1166. doi: 10.1016/j.ajic.2013.09.002
- Silva CD, Silva Júnior M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jul-Sep;13(3):448-53. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3145.
- Koch SH, Weir C, Haar M, Staggers N, Agutter J, Gorges M, Westenskow D. Intensive care unit nurses' information needs and recommendations for integrated displays to improve nurses' situation awareness. *J Am Med Inform Assoc*. 2012; 19: 583-90.
- Aycan IO, Celen MK, Yilmaz A, Almaz MS, Dal T, Celik Y, Bolat E. Bacterial colonization due to increased nurse workload in an intensive care unit. *Braz J Anesthesiol*. 2015 May-Jun;65(3):180-5. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.005.
- Peters C, Dulon M, Nienhaus A, Schablon A. Occupational Infection Risk with Multidrug-Resistant Organisms

- in Health Personnel-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):1983. Published 2019 Jun 4. doi:10.3390/ijerph16111983
13. Montoya A, Schildhouse R, Goyal A, Mann JD, Snyder A, Chopra V, Mody L. How often are health care personnel hands colonized with multidrug-resistant organisms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019 Jun;47(6):693-703. doi: 10.1016/j.ajic.2018.10.017.
 14. El Mekes A, Zahlane K, Ait Said L, Tadlaoui Ouafi A, Barakate M. The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of University Hospital Center in Marrakesh-Morocco. *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):637-643. doi: 10.1016/j.jiph.2019.08.012.
 15. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20(1):136. doi: 10.1186/s13054-016-1320-7.
 16. Wittecamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J. et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2087-2098. doi: 10.1001/jama.2018.13765.
 17. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran Aİ, Akgül F, et al. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması [Evaluation of Infections in Intensive Care Units: A Multicentre Point-Prevalence Study]. *Mikrobiyol Bul*. 2019 Oct;53(4):364-373. Turkish. doi: 10.5578/mb.68665. PMID: 31709934.
 18. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18: 596.
 19. Rubio FG, Oliveira VDC, Rangel RMC et al. Trends in bacterial resistance in a tertiary university hospital over one decade. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17(4):480-482. doi: 10.1016/j.bjid.2012.12.004.
 20. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011;1:47. doi:10.1186/2110-5820-1-47
 21. Vincent JL, Sakr Y, Singer M et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717.
 22. Wang M, Wei H, Zhao Y, et al. Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(1):86-93. 10.17305/bjbm.2018.3826
 23. Ruscher C, Pfeifer Y, Layer F, Schaumann R, Levin K, Mielke M. Inguinal skin colonization with multidrug-resistant bacteria among residents of elderly care facilities: Frequency, persistence, molecular analysis and clinical impact. *Int J Med Microbiol* 2014;304(8):1123-34. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.08.006.
 24. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, Stevanovic G. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020 Oct;48(10):1211-1215. doi: 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
 25. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Apr 10;12:Doc05. doi: 10.3205/dgkh000290.
 26. Duszynska W, Litwin A, Rojek S, Szczesny A, Ciasullo A, Gozdzik W. Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study. *Infect Drug Resist*. 2018;11:629-635. doi: 10.2147/IDR.S162232.
 27. Knežević D, Jović D, Petković M. Izolati multirezistentnih bakterija u Univerzitetkom kliničkom centru Republike Srpske. *Medicinski časopis*. 2017 Mar; 51(1):15-21. doi:10.5937/mckg51-13019.
 28. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital. *Infect Chemother*. 2016;48(3):190-198. doi: 10.3947/ic.2016.48.3.190.
 29. Makanjuola OB, Fayemiwo SA, Okesola AO, et al. Pattern of multidrug resistant bacteria associated with intensive care unit infections in Ibadan, Nigeria. *Ann Ib Postgrad Med*. 2018;16(2):162-169. PMID: 31217775; PMCID: PMC6580401.
 30. Balkhair A, Al-Farsi YM, Al-Muharrmi Z. et al. Epidemiology of Multi-Drug Resistant Organisms in a Teaching Hospital in Oman: A One-Year Hospital-Based Study. *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 157102, 6 pages, 2014. doi.org/10.1155/2014/157102
 31. Ziółkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Mach J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014-2015. *J Infect Public Health*. 2018 Sep-Oct;11(5):626-630. doi: 10.1016/j.jiph.2018.02.003
 32. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;16. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.