

SOLUNUMSAL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* ENFEKSİYONU

MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* INFECTION IN RESPIRATORY INTENSIVE CARE UNIT

Feza BACAĞOĞLU¹, Pervin KORKMAZ EKREN¹, Mehmet Sezai TAŞBAKAN¹, Burcu BAŞARIK¹,
Hüsnü PULLUKÇU², Şöhret AYDEMİR³, Alev GÜRGÜN¹, Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. (fezabacakoglu@yahoo.com)

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii*, tedavisi ve kontrolü zor hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu retrospektif çalışmada, solunumsal yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii*'ye bağlı hastane enfeksiyonunun gelişme oranı, risk faktörleri ve prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Solunumsal YBÜ'de son iki yılda izlenen 218 olgudan 37 (%17)'sinde çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni ve/veya bakteriyemi gelişmiştir. Bu olguların 21'i erkek olup, yaş ortalaması 61.6 ± 19.8 yıldır. Olguların %70.3'ünde son bir ay içerisinde hastanede yatış ve %51.4'ünde antibiyotik kullanımı mevcuttur. Yatış nedenleri arasında ilk sırada %59.5 oranı ile pnömoni, ikinci sırada %21.6 oranı ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı yer almakta olup, %81.1'inde eşlik eden hastalık mevcuttur. İzlemde 31 (%83.7) olguya invazif mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Olguların 22 (%59.5)'sinde ventilatör ile ilişkili pnömoni ve 9 (%24.3)'ünde bakteriyemi gelişmiş, 23 (%62.2)'ünde kullanılmakta olan tüm antibiyotiklere karşı direnç saptanmıştır. En yüksek (%100) direnç oranları piperasilin-tazobaktam, ampicilin-sulbaktam ve siprofloksasine, en düşük direnç oranları ise netilmisin (%35.1) ve sefoperazon-sulbaktama (%43) karşı belirlenmiş, meropenem ve seftazidim için direnç %55, imipenem ve sefepim için ise %78 olarak bulunmuştur. *A.baumannii* ile enfekte olan olguların kontrol grubuna göre, re-entübasyon ve trakeotomi oranları daha yüksek (sırasıyla; %59.5'e karşı %7.7, $p < 0.0001$ ve %21.6'ya karşı %3.9, $p = 0.001$) bulunmuştur. Mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, çoklu antibiyotik dirençli grupta YBÜ ve hastanede kalış süreleri daha uzundur (sırasıyla; 24.2 ± 18.3 'e karşı 8.2 ± 8.3 gün, $p < 0.001$ ve 33.3 ± 19.8 'e karşı 15.4 ± 11.4 gün, $p < 0.001$). Sonuç olarak çalışmamızda, hastane kökenli enfeksiyonlarda payı giderek artan *A.baumannii*'nin antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç gösterdiği ve buna bağlı olarak uygulanan invazif girişim, hastane ve YBÜ'de kalış sürelerinde artış olduğu gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, çoklu antibiyotik direnci, yoğun bakım ünitesi, hastane enfeksiyonları, pnömoni.

ABSTRACT

Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* is a challenge in the treatment and control of nosocomial infections. This retrospective study was aimed to investigate the prevalence of multidrug resistant *A.baumannii* in a respiratory intensive care unit (ICU), related risk factors and its impact on disease prognosis. Of 218 patients who were hospitalized in our ICU during the last two years; 37 (17%) patients (21 males, mean age 61.6 ± 19.8 years) developed pneumonia and/or bacteremia due to multidrug-resistant *A.baumannii*. Previous antibiotic therapy was detected in 51.4% and hospitalization in 70.3% of the cases. Pneumonia (59.5%) was the most frequent cause of hospitalization and chronic obstructive pulmonary disease (21.6%) was the second one; 81.1% of patients had co-morbidity. Invasive mechanical ventilation was performed in 31 (83.7%) patients during the follow-up. Ventilator-associated pneumonia developed in 22 (59.5%) patients and bacteraemia in 9 (24.3%) patients. Multidrug-resistance was observed in 23 (62.2%) of patients. Highest rates of resistance (100%) was detected against piperacillin-tazobactam, ampicillin-sulbactam and ciprofloxacin, followed by imipenem and ceftazidime (78%), meropenem and ceftazidime (55%), cefoperazone-sulbactam (43%) and netilmicin (35.1). The rates of re-intubation and tracheotomy were higher in patients infected with *A.baumannii* compared to the control group (59.5% vs. 7.7%, $p < 0.0001$ and 21.6% vs. 3.9%, $p = 0.001$, respectively). There was no significant difference between two groups in terms of mortality, however, durations of ICU and hospital stays were longer in patients with multidrug-resistant *A.baumannii* infection than without infection (24.2 ± 18.3 vs. 8.2 ± 8.3 days, $p < 0.001$ and 33.3 ± 19.8 vs. 15.4 ± 11.4 days, $p < 0.001$, respectively). In conclusion, due to the high rates of drug-resistance in nosocomial *A.baumannii* isolates, the use of invasive procedures and durations of ICU and hospital stays exhibit an increasing trend.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, multidrug resistant, intensive care unit, nosocomial infections, pneumonia.

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda gelişen hastane enfeksiyonlarının tedavisi zor ve mortalitesi yüksektir. Uygun olmayan antibakteriyel tedavi başlanan olgularda, ventilatör ile ilişkili pnömoni (VIP) ve bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonların mortalite oranları %60'lara ulaşmaktadır¹⁻³. Non-fermentatif gram-negatif bakteriler olan *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri, yoğun bakımlarda, başta mekanik ventilasyon olmak üzere invazif işlem uygulanan olgularda önemli fırsatçı enfeksiyon etkenleridir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açmaktadır^{4,5}. Son yıllarda, çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyon oranlarının arttığı gösterilmiştir^{6,7}.

Acinetobacter türleri için 1986 yılında oluşturulan yeni sınıflamada, *Acinetobacter baumannii* klinik örneklerde en sık saptanan etken olmuştur⁸. Bu dönemden sonra da, hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan korkulan bir patojen haline gelmiştir. Yoğun bakıma yatırılan olgular hızla *A.baumannii* ile kolonize olabildiklerinden, bu mikroorganizma "gram-negatif MRSA" olarak ifade edilmeye başlanmıştır⁹. "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sisteminin son analizinde; YBÜ'de *Acinetobacter* türleri ile ortaya çıkan pnömoni insidansının 1986 yılında %4 iken 2003 yılında %7'ye çıktığı rapor edilmiştir¹⁰. *A.baumannii*, birçok antibiyotiğe doğal dirençli olmasının yanı sıra, tüm antibiyotik gruplarına karşı direnç geliştirebilme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle de, tedavisi ve kontrolü zor enfeksiyonlara yol açabilmektedir¹¹.

Bu çalışmada, solunumsal YBÜ'de çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii*'ye bağlı hastane enfeksiyonunun gelişme oranı, risk faktörleri ve prognoza etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, son iki yılda solunumsal YBÜ'de yatan 218 olgunun klinik ve mikrobiyolojik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Klinik Değerlendirme

Yoğun bakım ünitesine yatırıldıktan en erken 48 saat sonra, akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ya da progresif gidişli infiltrasyon saptanan olgulara; aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması durumunda klinik olarak nozokomiyal pnömoni (NP) tanısı konuldu: Ateş (> 38°C) veya hipotermi (< 36°C), lökositoz (> 10.000/mm³) veya lökopeni (< 4000/mm³), pürülan trakeal sekresyon varlığı.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Alt solunum yolu örneklerinin kantitatif değerlendirmesinde eşik değer; korumalı olarak ve steril sonda (Mucosafe®, Unoplast-Maersk Medical, Denmark) kullanılarak alınan endotrakeal aspirasyon materyali için 10⁵ cfu/ml, bronkoalveoler lavaj (BAL) için 10⁴ cfu/ml olarak kabul edildi. Ateşi yüksek olan olgularda bakteriyemi varlığını göstermek için 30 dakika ara ile farklı venlerden alınan ikişer kan kültürü ile plevral efüzyonun eşlik ettiği NP olgularından alınan plevral sıvının kültür sonuçları kaydedildi.

Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre VITEK 2 otomatize sistem (BioMerieux Inc, Mercy L'etoil, Fransa) ve konvansiyonel yöntemlerle belirlendi¹². Sefoperazon-sulbaktam için disk difüzyon testi yapıldı, duyarlılık için sefoperazon zon çapları temel alındı^{13,14}. Kültür antibiyogramda iki veya daha fazla farklı antibiyotik grubuna direnç ya da orta düzeyde duyarlılığın saptanması "çoklu antibiyotik direnci" olarak kabul edildi.

Verilerin Toplanması

Çalışmaya, çoklu antibiyotik direnci saptanan hastane kökenli 37 *A.baumannii* enfeksiyonu olgusu dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, başvuru öncesi bir ay içinde hastanede yatış ve antibiyotik kullanma öyküleri, başvurudaki "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skorları ile izlemleri sırasındaki entübasyon, re-entübasyon, trakeotomi ve kateter uygulamaları, fiberoptik bronkoskopi ve kortikosteroid kullanımları değerlendirildi. Ayrıca, hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu tanısı konulduğunda saptanan klinik [ateş, "Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)", "Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)", sepsis, organ yetmezlikleri], laboratuvar [hemogram, C-reaktif protein (CRP)] ve radyolojik bulgular, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri ile sağkalım durumları kaydedildi.

Klinik olarak bakteriyemi, sepsis, pnömoni gibi ciddi seyreden enfeksiyonlarda antibakteriyel tedavi, olgunun klinik durumuna ve solunum örneğinin Gram boyama sonu-

cuna göre örnekleme yapıldıktan sonra altı saat içinde başlandı; kültürlerinde çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* üreyen olguların tedavileri kültür antibiyogram sonuçlarına göre modifiye edildi.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için "Chi-Square test" ve "Fisher's Exact test", parametrik ölçümler için "Student's t-test" kullanıldı. p değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çoklu antibiyotik dirençli hastane kökenli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen 37 olgunun 21'i erkek olup, olguların yaş ortalaması 61.6 ± 19.8 yıl, APACHE II ortalaması 20.6 ± 6.9 , PaO_2/FiO_2 ortalaması ise 213.1 ± 89.5 'tir. Olguların demografik özellikleri ve hastalık ciddiyet değerlendirmeleri Tablo I'de özetlenmiştir.

İzlemede, 31 (%83.7) olguya invazif mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Tümünde, ortalama 10.3 ± 7.1 (2-26) günde *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni [22 (%59.5) olguda VIP] gelişmiş, 9 (%24.3) olguda eşlik eden bakteriyemi saptanmıştır.

Tablo I. Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri ve Hastalık Ciddiyet Değerlendirmeleri

Yaş (yıl) (ort ± SD)	61.6 ± 19.8
Cinsiyet (erkek) [n (%)]	21 (56.8)
Tanı [n (%)]	
TKP	10 (27)
NP	10 (27)
KOAH	8 (21.6)
BBP	2 (5.4)
TB	2 (5.4)
OUAS	1 (2.7)
ARDS	1 (2.7)
Piyopnömotoraks	1 (2.7)
Hemotoraks	1 (2.7)
Akciğer kanseri	1 (2.7)
Eşlik eden hastalık [n (%)]	30 (81.1)
İmmünsüpresyon* [n (%)]	8 (21.6)
Son bir ayda;	
Hastanede yatış [n (%)]	26 (70.3)
Antibiyotik kullanımı [n (%)]	19 (51.4)
APACHE II (ort ± SD)	20.6 ± 6.9
PaO_2/FiO_2 (ort ± SD)	213.1 ± 89.5

* İmmünsüpresyon nedenleri: Hematolojik malignite (4 olgu), bağ dokusu hastalığı (2 olgu), renal transplantasyon (1 olgu), böbrek yetmezliği (1 olgu).

TKP: Toplum kökenli pnömoni, NP: Nozokomial pnömoni, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BBP: Bağışıklığı baskılanmış olgularda pnömoni, TB: Tüberküloz, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, ARDS: Acute respiratory distress syndrome, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Hastaların tümünde ortalama 6.5 ± 3.3 (2-14) gün antibiyotik kullanımı (%31.2'si meropenem, %28'i sefoperazon-sulbaktam, %22'si kinolon, %19'u linezolid ve %13'ü piperasilin-tazobaktam) söz konusudur. Antibiyotik kullanımı dışındaki diğer risk faktörleri Tablo II'de; dirençli *A.baumannii* üremesinin saptandığı anda olguların klinik ve laboratuvar bulguları ise Tablo III'te gösterilmiştir.

Çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* suşları, 22 (%59.5) olguda ETA, 8 (%21.6) olguda balgam ve 7 (%18.9) olguda BAL örneğinden üretilmiş, bir (%2.7) olguda ise plevral sıvıdan da izole edilmiştir. Yirmi üç (%62.2) olguda tüm antibiyotiklere direnç saptanırken, en yüksek (%100) direnç oranları piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam ve

Tablo II. Çoklu Antibiyotik Dirençli Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonu Gelişen Olgularda Saptanan Risk Faktörleri

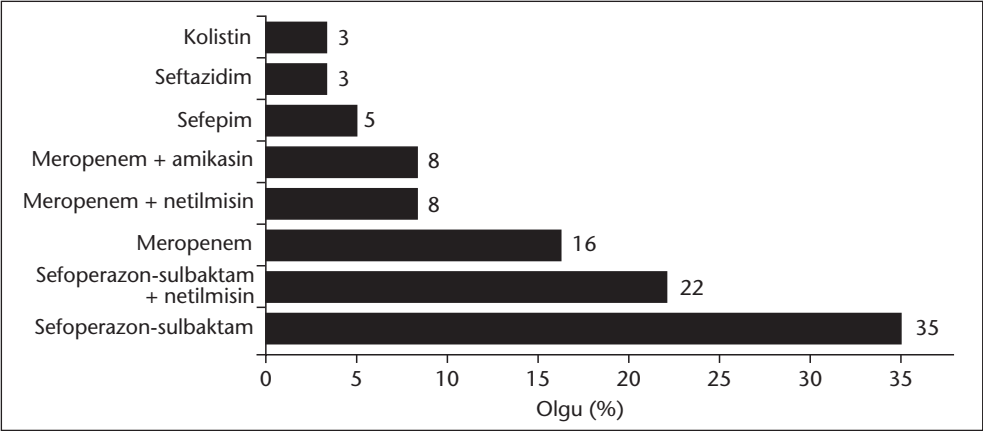
Risk faktörleri	Sayı	%
Re-entübasyon	22	59.5
Trakeotomi	8	21.6
Fiberoptik bronkoskopi	18	48.6
Kateterizasyon	10	27
Toraks tüpü yerleştirilmesi	5	13.5
Sistemik kortikosteroid kullanımı	19	51.4
Enteral beslenme	21	56.7

Tablo III. Olguların Çoklu Antibiyotik Dirençli Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonu Saptandığı Dönemde Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

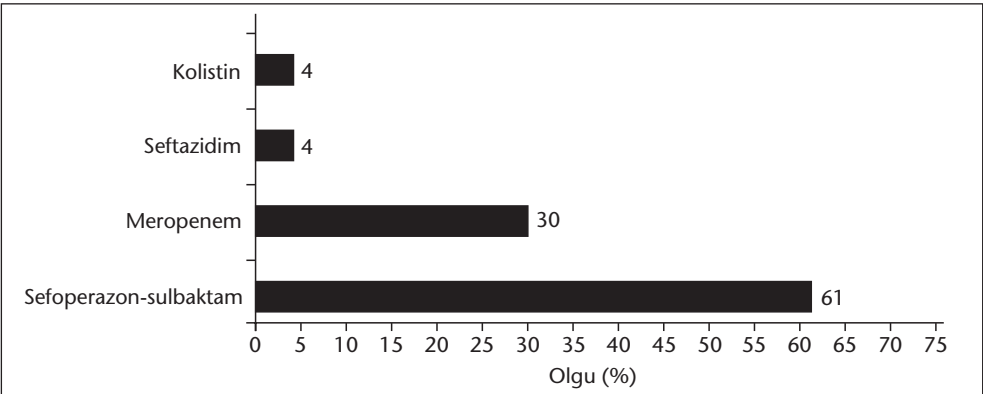
Klinik ve laboratuvar bulguları	
Ateş (°C) (ort ± SD)	37.6 ± 0.7
Lökosit (/mm ³) (ort ± SD)	13.655 ± 7429
CRP (mg/dl) (ort ± SD)	12.3 ± 8.4
SIRS [n (%)]	24 (64.9)
Sepsis [n (%)]	17 (45.9)
Organ yetmezliği:	
Solunum yetmezliği [n (%)]	29 (78.4)
Kardiyovasküler yetmezlik [n (%)]	9 (24.3)
Böbrek yetmezliği [n (%)]	7 (18.9)
Radyolojik bulgular	
Lober infiltrasyon [n (%)]	12 (32.4)
Bilateral infiltrasyon [n (%)]	16 (43.2)
Plevral sıvı [n (%)]	17 (45.9)

CRP: C-reaktif protein, SIRS: Systemic inflammatory response syndrome.

siprofloksasine, en düşük direnç oranları ise netilmisin (%35.1) ve sefoperazon-sulbaktama (%43) aittir. Diğer antibakteriyel ilaçlara direnç oranları ise; meropenem ve seftazidim için %55, imipenem ve sefepim için %78 bulunmuştur. Dirençli hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu için olgulara; kültür antibiyogram sonuçlarına göre, orta düzeyde duyarlı olduğu belirlenen antibakteriyel ya da tamamen dirençli ise sefoperazon-sulbaktam yüksek dozda (3 x 2 g) ve 3 saatlik infüzyon şeklinde ortalama 13.3 ± 6.7 (5-34) gün verilmiştir. Ayrıca, tüm antibiyotiklere dirençli bulunan bir olguda (%3), yurt dışından getirtilen kolistin kullanılmıştır. Şekil 1’de tüm olgularda, Şekil 2’de pan-rezistan olgularda kullanılan antibiyotikler gösterilmiştir. Olgularımızın 19 (%51.3)’unda bakteriyolojik eradikasyon sağlanmış; 12’si *Acinetobacter* enfeksiyonundan olmak üzere, toplam 18 (%48.6) olgu ise kaybedilmiştir. Tüm antibiyotiklere dirençli olgularda bakteriyolojik eradikasyon oranı daha düşük (%47.8’e karşılık %57.1, $p > 0.05$) bulunmakla birlikte, mortalite oranları benzerdir (%47.8’e karşılık %50).



Şekil 1. Çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotikler.



Şekil 2. Tüm antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotikler.

Tablo IV. Çoklu Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonu Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Karşılaştırılması

	<i>A.baumannii</i> pozitif (n= 37)	<i>A.baumannii</i> negatif (n= 181)	p değeri
Cinsiyet (erkek) [n (%)]	21 (56.8)	115 (63.5)	0.46
Yaş (yıl) (ort ± SD)	61.6 ± 19.8	65.40 ± 14.8	0.27
Re-entübasyon [n (%)]	22 (59.5)	14 (7.7)	< 0.0001
Trakeotomi [n (%)]	8 (21.6)	7 (3.9)	0.001
Yatış süresi (gün) (ort ± SD)			
Yoğun bakım	24.2 ± 18.3	8.2 ± 8.3	< 0.0001
Hastane	33.3 ± 19.8	15.4 ± 11.4	< 0.0001
Mortalite [n (%)]	18 (48.6)	71 (39.2)	0.35

Çalışma süresince YBÜ'de çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* ile enfeksiyon gelişmeyen 181 olgu izlenmiştir. Bu olgular çalışma grubu ile karşılaştırıldığında; çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* ile enfeksiyon gelişen olgularda gelişmeyenlere göre re-entübasyon ve trakeotomi oranları daha yüksek bulunmuş, YBÜ ve hastanede kalma sürelerinin de uzadığı görölmüştür (Tablo IV). Çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen olgularda mortalite oranı daha yüksek (%48.6'ya karşılık %39.2) saptanmış olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

TARTIşMA

Çalışmamızda, hastanemiz solunumsal YBÜ'de çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* ile enfeksiyon gelişen ve izlemi yapılabilen 37 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların tümünde *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni saptanmıştır. *A.baumannii* ile enfekte olan olgularda olmayanlara göre, re-entübasyon ve trakeotomi oranları daha yüksek bulunmuştur. Mortalite açasından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, çoklu antibiyotik dirençli grupta, YBÜ ve hastanede kalış süreleri daha uzundur.

Çoklu antibiyotik dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan hastane kaynaklı enfeksiyonların kontrolü, son 20 yıldır önemli bir sorun haline gelmiştir. *Acinetobacter* türleri, başta NP olmak üzere bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu ve sekonder menenjit gibi hastane enfeksiyonlarına yol açaabilmektedir¹⁵. Yoğun bakımlarda yürütölen bir çok çalışmada, bu bakterilerin VIP gelişimindeki rollerinin arttığı görölmüş, antibiyotik dirençlerinin yüksek olduğu belirtilmiřtir¹⁶⁻¹⁸. *A.baumannii*, antibiyotiklere karşı hızlı ve farklı yollarla direnç geliştirme yeteneğine sahip bir bakteridir¹⁹. Hastanemizin solunumsal YBÜ'de iki yıllık süre içinde izlenen 218 olgunun yaklaşık %27'sinde çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu ortaya çıkmış, bu olguların %62 gibi yüksek bir oranında da tüm antibiyotiklere direnç saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların yaklaşık %60'ı VIP olmak üzere tümünde pnömoni gelişmiş, dörtte birinde de olaya bakteriyeminin eşlik ettiği görölmüştür.

Yoğun bakımlarda özellikle *A.baumannii* için, alt hava yollarında kolonize olarak pnömoni gelişmesine yol açan risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; ileri yaş, kronik akciğer hastalığı ve immünsüpresyon varlığı, cerrahi girişim, antibiyotik kullanımı, entübasyon ve gastrik sonda takılması gibi invazif işlemlerin uygulanmasıdır. Olgularımızın yaş ortalaması 62 yıl olup, %51.4'ünde kronik akciğer hastalığı ve %21.6'sında immünsüpresyon mevcuttur. *A.baumannii*'ye bağlı hastane enfeksiyonunun geliştiği sırada tümü antibiyotik almakta olup, %83.7'sinde entübasyon ve gastrik sonda uygulaması mevcuttur.

Başta üçüncü kuşak sefalosporin ve florokinolon grubu olmak üzere, önceden antibiyotik kullanımı, hastane kökenli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörüdür^{20,21}. Baraibar ve arkadaşları²² tarafından medikal ve cerrahi YBÜ'lerde yürütülen kontrollü bir çalışmada, *A.baumannii*'ye bağlı VIP gelişen olguların %77'sinde son 10 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü saptanmıştır. Solunumsal YBÜ'müzde yapılan bu çalışmada ise, olguların florokinolon kullanım oranı %22, üçüncü kuşak sefalosporin kullanım oranı %28.1'dir.

A.baumannii ile kolonizasyon veya enfeksiyon gelişmesi için, önceden hastanede ve YBÜ'de yatma, uzayan hastanede kalış süresi ve enteral beslenme, bilinen diğer risk faktörleridir^{21,23}. Çalışmamızda, olgularımızın %70.3'ü başka servis veya hastanelerden YBÜ'ye alınmış ve çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu ortalama olarak yatışlarının 10. gününde gelişmiştir. Enteral beslenme, gastrointestinal sistem epitelinin korunmasına ve bakteriyel taşınmanın önlemesine yardımcı olmaktadır. Ancak gastrik distansiyon yoluyla kolonizasyon, aspirasyon ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskini de artırmaktadır²⁴. Çalışmamızda, çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* pnömonisi gelişen olguların yarıdan fazlası (%56.7) enteral yolla beslenmiştir.

A.baumannii fırsatçı bir patojendir ve uygulanan invazif işlemler, enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır^{25,26}. İzlemi sırasında çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen olgularımızın %48.6'sına tanı veya tedavi amacıyla fiberoptik bronkoskopi uygulanmış, %27'sine santral veya diyaliz kateteri, %13.5'ine de toraks tüpü takılmıştır. Re-entübasyon ve trakeotomi gibi diğer invazif işlemler de kontrol grubuna göre daha fazla uygulanmıştır.

A.baumannii ile bakteriyemi gelişimine en sık yol açan nedenler, damar içi ve solunum yolu kateterizasyon işlemleridir²⁵⁻²⁷. Bakteriyemi saptanan 9 olgumuzun 7 (%77.8)'sine santral damar içi kateterizasyon, 6 (%66.7)'sine fiberoptik bronkoskopi uygulanmıştır. *A.baumannii*'ye bağlı bakteriyemilerde prognoz tam olarak bilinmemekle birlikte, mortalite oranı %50'yi aşacak kadar yüksek olabilir^{25,28}. Bizim çalışmamızda, bakteriyemi gelişen olguların %89'u (8/9), gelişmeyen olguların ise %36'sı (10/28) eksitus olmuş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri ile gelişen VIP'lerde mortalite oranları %90'lara ulaşmaktadır²⁹. Çalışmamızda hastane kökenli çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişen 37 olgunun 22'sinde VIP saptanmış olup, bunların da %54.5'i kaybedilmiştir.

2000-2003 yılları arasında yurütölen “Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC)” programı Türkiye verilerine göre *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranları, meropenem için %42, imipenem için %48 olup, piperasillin-tazobaktam, seftazidim ve siprofloksasin direnç oranları %75’in üzerindedir. *Acinetobacter* türlerinin %33.3’ünde tüm antibiyotiklere karşı direnç saptanmıştır³⁰. Çalışmamızda ise antibiyotik direnç oranları, meropenem ve seftazidim için %55, imipenem için %78.4, piperasillin-tazobaktam ve siprofloksasin için ise %100’dür. Olguların %62.2’sinde pan-rezistans söz konusudur. Tedavide kültür antibiyogram sonuçlarına göre, çoklu antibiyotik dirençli olgularda izolatin duyarlı olduğu antibiyotik, pan-rezistan olgularda varsa izolatin orta duyarlı olduğu belirlenen antibiyotik, yoksa yüksek doz sefoperazon-sulbaktam kullanılmıştır. Bu uygulama sonucu, panrezistan olan olgular ile olmayanlar arasında bakteriyel eradikasyon ve mortalite arasında fark saptanmamıştır. Mikrobiyolojik değerlendirmelerin in vitro olarak yapıldığından, bu sonuçların öncelikle in vitro-in vivo duyarlılık arasındaki farka bağlı olabileceği düşünölmüştür. Ayrıca, enfeksiyon alanındaki inokulum miktarı, bağışıklık sisteminin etkinliği ve ortamın dinamik değişenleri de tedavi sonuçlarını etkileyebilmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Örneğin; çoklu ilaç dirençli *A.baumannii*’nin etken olduğu olgu sayısı azdır (n= 37); ancak kontrol olgu sayısı (n= 181) oldukça yeterlidir. Çalışma grubunda izlem süresince çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter* dışı etkenlere bağlı hastane enfeksiyonları da gelişmiştir. Çalışmaya alınan olgularda, re-entübasyon ve trakeotomi oranlarında artma ile YBÜ ve hastanede yatış sürelerinde uzama, bu ek enfeksiyonlara bağlı olabilir. Ayrıca, çalışma süresince dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu gelişmeyen kontrol grubunda, diğer mikroorganizmalara bağlı hastane enfeksiyonları değerlendirilmeye alınmamıştır.

Sonuç olarak; solunumsal YBÜ’ümüzde iki yıllık sürede çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu gelişme oranı %26.6 olarak belirlenmiş; yoğun bakımımızda *A.baumannii*’ye karşı antibiyotik direnç oranlarının arttığı ve olguların %62.2’sinde tüm antibiyotiklere karşı direnç olduğu saptanmıştır. Bu tip enfeksiyonların gelişmesi için önde gelen risk faktörleri, re-entübasyon ve trakeotomidir. Çoklu antibiyotik dirençli hastane enfeksiyonları mortaliteyi anlamlı olarak artırmasalar da, YBÜ ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra, özellikle entübasyon ve re-entübasyon girişimlerinin azaltılması, çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişme oranını ve dolayısıyla hastane giderlerini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 531-9.
2. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998; 113: 412-20.
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-55.

4. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections, pp: 980-99. In: Mayhall CG (ed), Hospital Epidemiology and Infection Control. 1996. Williams & Wilkins, Baltimore.
5. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001; 32: S146-S55.
6. Rahal JJ, Urban C. *Acinetobacter*. Semin Respir Crit Care Med 2000; 21: 341-8.
7. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multi-drug resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001; 32: S104-S13.
8. Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol 1986; 36: 228-40.
9. Rello J. *Acinetobacter pneumonia* infections in the ICU. Chest 2005; 115: 1226-9.
10. Gaynes R, Edwards JR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41: 848-54.
11. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species, pp: 2009-13. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds), Principles and Practices of Infectious Diseases. 1995, Churchill Livingstone, New York.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 15th Information Supplement, Document M100-A15, 2005. CLSI, Wayne, Pa.
13. Akkurt L, Gdl Havuz S, Uyar Y, Karadağ A, Esen Ş, Günaydın M. 1999-2000 yıllarında yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci. ANKEM 2002; 16: 14-7.
14. Aygün G, Dikmen Y, Mete B ve ark. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı. ANKEM 2002; 16: 85-8.
15. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
16. Buisson Y, Tran Van Nhieu G, Ginot L, et al. Nosocomial outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive *Acinetobacter* species: correlation with amikacin usage. J Hosp Infect 1990; 15: 83-93.
17. Joly-Guillou ML, Decre D, Bergogne-Berezin E. Infections nosocomiales a *Acinetobacter*: surveillance epidemiologique hospitaliere. Bull Epidemiol Hebd 1992; vl: 211-2.
18. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WG, Van Belkum A. Nosocomial colonisation and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. J Hosp Infect 1993; 25: 15-32.
19. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 687-93.
20. Rola N, Lawrence H, Goldstein S, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999; 115: 1378-82.
21. Mulin B, Talon D, Viel JF, et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 569-76.
22. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. Chest 1997; 112: 1050-4.
23. Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 92-7.
24. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. J Parenter Enteral Nutr 2002; 26: 174-81.
25. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine 1995; 74: 340-9.

26. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1026-32.
27. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH, et al. Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 723-33.
28. Tilley PAG, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 896-900.
29. Craven PE. Epidemiology of ventilator associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: 186-7.
30. Turner PJ, Greenhalgh JM; MYSTIC Study Group (Europe): the activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 563-7.