

İZMİR'DE ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE ACINETOBACTER BAUMANNII'YE BAĞLI VENTİLATÖR İLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CASES WITH VENTILATOR-ASSOCIATED
PNEUMONIA CAUSED BY ACINETOBACTER BAUMANII AT
A TERTIARY CARE HOSPITAL IN IZMIR

Sabri ATALAY¹ Tuba KIŞ¹ Ufuk SÖNMEZ²
Gürsel ERSAN¹ Şükran KÖSE¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Acinetobacter baumannii, ventilatör ile ilişkili pnömoni, yoğun bakım üniteleri

Keywords: Acinetobacter baumannii, Intensive Care Units, Pneumonia, Ventilator-Associated

Geliş tarihi: 26 / 11 / 2017

Kabul tarihi: 12 / 09 / 2018

ÖZ

Amaç: Ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP)'ler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Son veriler gösteriyor ki; Ülkemizde ve dünyada Acinetobacter baumannii (A. baumannii) önemli bir VİP patojenidir. Bu çalışmada YBÜ'de A.baumannii'ye bağlı VİP gelişen olgulardaki risk faktörlerinin, allta yatan hastalıkların, etken mikroorganizmanın çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranlarının, tedavi yanıtının ve tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Çalışmada YBÜ'de VİP tanısı konan ve derin trakeal aspirasyon (DTA) kültüründe A. baumannii üreyen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya A. baumannii'ye bağlı VİP tanısı konulan toplam 43 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 66.8 (19-99) yıl, 25'i (%58) erkektir. Hastalarda herhangi bir kronik hastalık bulunma oranı %69.8 ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanım oranı %95.3 olarak belirlenmiştir. En yüksek duyarlılık saptanan üç antibiyotik sırasıyla; %81.8 ile kolistin, %32.4 ile levofloksasin ve %11.6 ile tigesiklin olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; 18 (%41.9) olguda kür sağlanırken, beş olguda

ABSTRACT

Aim: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is an important cause of morbidity and mortality. Recent data suggest that Acinetobacter baumannii (A. baumannii) is an important VAP pathogen in our country and in the world. This study aimed to evaluate the risk factors of VAP caused by A. baumannii in the intensive care unit (ICU), underlying diseases, susceptibility rates, treatment response and the factors affecting the treatment outcome.

Material and Methods: Patients who were diagnosed with VAP in the ICU and whom A. baumannii were grown in deep tracheal aspiration (DTA) cultures were evaluated, retrospectively.

Results: A total of forty-three cases diagnosed with VAP caused by A. baumannii were included in the study. Twenty-five (58%) of the cases were male, mean age was 66.8 (19-99) years. The rate of any chronic disease of the patients was 69.8% and the rate of antibiotic use in the previous month was 95.3%. The most susceptible antibiotics were as follows; 81.8% for colistin, 32.4% for levocloxacilin and 11.6% for tigecycline, respectively. When the treatment outcome were evaluated; 18 (41.9%) patients were cured, five

(%11.6) nüks gelişmiş, 20 (%46.5) olgu ise eksitus olmuştur. Klinik gidiş ile beslenme şekli, antibiyotik kullanım öyküsü, PPI kullanımı, MV uygulanma süresi, tanı anındaki lökosit ve CRP düzeyi, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda; *A. baumannii*'ye bağlı VİP gelişiminin ileri yaşta, kronik hastalığı olan kişilerde geliştiği, uygulanan kombine antibiyotik tedavisine rağmen mortalitenin hala yüksek olduğu tespit edilmiştir.

GİRİŞ

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan en önemli sorunlardan biridir. Bunlar arasında da ventilatör ile ilişkili pnömoni (VİP)'ler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Ayrıca hastaların mekanik ventilasyon (MV) süresinin uzamasına, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olur (1). VİP'e bağlı mortalite, çalışmanın yapıldığı yer, çalışma popülasyonu, VİP başlangıç zamanı, etken mikroorganizma gibi faktörlere bağlı olarak %20-70 arasında değişmektedir (2). Son yıllarda ülkemizde ve dünyada *Acinetobacter* türleri önemli bir hastane enfeksiyonu ve VİP etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda YBÜ'de VİP'e neden olan en sık etkenlerin Gram negatif bakteriler olduğu, bunlar arasında da *A. baumannii*'nin en sık karşımıza çıkan etken olduğu bildirilmiştir (3,4). *Acinetobacter* türleri, çevrede uzun süre canlılığını koruyarak enfeksiyonlara sebep olan fırsatçı patojenlerdir. *Acinetobacter* türleri içerisinde de hastane enfeksiyonları açısından en önemlisi *Acinetobacter baumannii*'dir. Özellikle entübe edilen hastalarda VİP salgınlarına neden olmaktadır (5).

Son on yıldır antibiyotiklerin fazla ve uygunsuz kullanımının sonucu olarak çoğul dirençli *A. baumannii* türleri artan oranda bildirilmeye başlanmıştır (6). Farklı antibiyotiklere direnç genlerini taşıyan plazmid, transpozon ve integronlara sahip olmaları, bazı antibiyotiklere azalmış dış membran geçirgenliği, antibiyotik hücre dışına atılmasını sağlayan eflüks

(11.6%) cases developed recurrence and 20 cases (46.5%) were died. There was no statistically significant difference between the clinical outcome and antibiotic history, PPI use, duration of MV application, leukocyte and CRP levels at the time of diagnosis and gender ($p>0.05$).

Conclusion: As a conclusion; VAP caused by *A. baumannii* develops in patients with advanced age and who have chronic diseases, it has been found that the mortality is still high despite the combination antibiotic therapy.

pompa sistemlerine sahip olması, intrinsek olarak sefalosporinaz ve karbapenemaz gibi beta laktamazları ürettiği olmaları nedeniyle *A. baumannii* türlerinin yol açtığı enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir sorun oluşturmaktadır (7). Özellikle karbapenemlere dirençli *A. baumannii* türleri ile gelişen enfeksiyon oranlarında progresif artış bildirilmektedir (8,9). Türkiye'de de *Acinetobacter* türleri arasında karbapenem direnci %55-63 arasında değişmektedir (10). VİP olgularında etken mikroorganizmaya karşı tedavinin hızlıca başlanmasının olumlu etkisi olduğu, tam tersine uygun tedavinin gecikmesinin de hastalığın ciddiyetini ve mortalite oranını artırdığı gösterilmiştir (11). Antibiyotiklere yüksek düzeyli direnci olması nedeniyle, *Acinetobacter* türlerinin bölgesel ya da kurumsal direnç verileri, uygun ampirik tedavi seçilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada YBÜ'de *A. baumannii*'ye bağlı VİP gelişen olgulardaki risk faktörlerinin, altta yatan hastalıkların, uygulanan tedavilerin, klinik gidişin ve etken mikroorganizmanın çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'de VİP tanısı alan ve derin trakeal aspirasyon (DTA) kültüründe *A. baumannii* üreyen hastalar alınmıştır. Çalışmada hastaların verileri yatış dosyaları taranarak, enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, proton pompa inhibitörü kullanımı, beslenme şekli, MV süresi, yatış süresi, lökosit sayısı, C reaktif protein (CRP) gibi laboratuvar parametreleri, etken mikroorganizmanın duyarlılık profili, hastalığın klinik gidişi ve mortalite oranları değerlendirilmiştir.

VİP tanısı YBÜ'yü ziyaret eden enfeksiyon kontrol hekimi tarafından hastanın klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerine göre Amerikan Toraks Cemiyeti Kriterleri'ne göre konmuştur (2). Buna göre akciğer grafisinde entübasyondan 48 saat sonra gelişen yeni ve persistan infiltrasyon ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı; 1) Ateşin 38° C'den yüksek veya 36° C'den düşük olması 2) Lökosit sayısının <5.000/mm³ veya >10.000/mm³ olması 3) Pürülan trakeobronşiyal sekresyon 4) Gaz değişiminde bozulma. Alınan derin trakeal aspirasyon örneğinde üreme olması da kriterler arasında değerlendirildi. Bu kriterlere göre klinik ve radyolojik bulguları enfeksiyon ile uyumlu olmayan ve sadece DTA kültüründe üremesi olan olgular kolonizasyon olarak değerlendirilerek çalışmaya alınmamıştır.

Enfeksiyonun sonuç ölçütü olarak hastalar kür, nüks ve eksitus olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Kür, iki haftalık tedavi sonunda ateşin düşmesi, arteriyel kan gazında düzelme, lökositöz veya lökopenide düzelme, CRP düzeyinde azalma, radyolojik düzelme ve DTA kültüründe üreme olmaması olarak tanımlanmıştır. Tedavi ile klinik, laboratuvar düzelmesi olan ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan, ancak iki haftalık süre içinde aynı antibiyotik duyarlılığına sahip *Acinetobacter* türü ile enfeksiyon gelişen olgular ise nüks olarak değerlendirilmiştir. Tedavi aldığı sırada

yaşamını yitiren olgular eksitus olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların verileri SPSS 18.0 istatistik programına kaydedilmiş, analizlerde ANOVA, ki kare testi ve t testi kullanılmıştır. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya YBÜ'de izlenen ve *A. baumannii*'ye bağlı VİP tanısı konulan toplam 43 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 66.8 (19-99) yıl, 25'i (%58) erkektir. Kırk bir olguya (%95.3) VİP gelişiminden önce proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi uygulanmış, 32'si (%76.2) parenteral olarak beslenmiştir. Hastaların özgeçmişlerinde diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi kronik bir hastalık bulunması oranı %69.8 ve VİP gelişimi öncesindeki son 1 ay içinde antibiyotik kullanım oranı %95.3 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, ortalama yoğun bakımda yatış süresi, MV süresi, tedavi süresi ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

MV uygulamasının ortalama 13. gününde *A. baumannii*'ye bağlı VİP geliştiği tespit edilmiştir. Dört olguda (%9.3) ise ikinci bir etken daha saptanmıştır. Etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde, en yüksek duyarlılık saptanan üç antibiyotik sırasıyla kolistin, levofloksasin ve tigesiklin olarak tespit edilmiştir. Tigesiklin, sefoperazon/sulbaktam ve amikasin için orta duyarlılık oranları ise sırasıyla; %86, %30.8 ve %19 olarak bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

| Parametre | Ortalama ± SD (Min-Max) |
|---|---------------------------|
| Yaş (yıl) | 66.8 ± 39,18 (19 - 99) |
| Yoğun bakımda yatış süresi (gün) | 47.8 ± 39,18 (4 - 225) |
| MV süresi (gün) | 29.5 ± 27,94 (5 - 150) |
| Tedavi süresi (gün) | 11,44 ± 7,43 (1 - 40) |
| Tanı anında lökosit düzeyi (x10 ³ /mm ³) | 13,18 ± 5,12 (3.4 - 30.3) |
| Tanı anında CRP düzeyi (mg/dL) | 10,9 ± 6,95 (0.1 - 30) |

Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

| Antibiyotik | Duyarlı (Sayı / %) | | Orta Duyarlı (Sayı / %) | | Direnci (Sayı / %) | |
|------------------------|--------------------|------|-------------------------|------|--------------------|------|
| Seftazidim | 2 | 4.7 | - | - | 41 | 95.3 |
| Sefepim | - | - | 2 | 4.7 | 41 | 95.3 |
| Piperasilin/Tazobaktam | 1 | 2.4 | - | - | 42 | 97.6 |
| Sefoperazon/Sulbaktam | 2 | 5.1 | 12 | 30.8 | 25 | 64.1 |
| Amikasin | - | - | 8 | 19 | 34 | 81 |
| Gentamisin | 3 | 7 | 4 | 9.3 | 36 | 83.7 |
| Levofloksasin | 12 | 32.4 | 1 | 2.7 | 24 | 64.9 |
| İmipenem | - | - | 2 | 4.8 | 40 | 95.2 |
| Meropenem | 1 | 2.4 | 2 | 4.8 | 39 | 92.9 |
| Tigesiklin | 5 | 11.6 | 37 | 86 | 1 | 2.3 |
| Kolistin | 9 | 81.8 | - | - | 2 | 18.2 |

VİP olgularına antibiyotik tedavisi kültür antibiyogram sonuçlarına göre genellikle ikili kombinasyon şeklinde başlanmıştır. İkişer olguya da monoterapi ve üçlü kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. İkili kombinasyonda en fazla tercih edilen antibiyotikler tigesiklin, sulbaktam, aminoglikozidler ve kolistin olmuştur. Uygulanan antibiyotik tedavilerinin tek tek ve kombinasyon halinde karşılaştırıldığında, klinik gidiş üzerine aralarında anlamlı fark

saptanmamıştır. Hastalara uygulanan antibiyotik tedavisi ve ilaç kombinasyonları - tedavi sonucu ilişkisi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tedavi sonuçları kür, nüks ve eksitus olmak üzere değerlendirildiğinde; 18 (%41.9) olguda kür sağlanırken, 5 olguda (%11.6) nüks gelişmiş, 20 (%46.5) olgu ise eksitus olmuştur. Nüks olan olgularda aynı antibiyotik tedavisinin süresi uzatılmış ve bu olgular başarıyla tedavi edilmiştir.

Tablo 3. Uygulanan antibiyotik tedavileri ve ilaç kombinasyonları - tedavi sonucu ilişkisi

| Antibiyotik | Sayı | % | Kür (Sayı / Yüzde) | Eksitus (Sayı / Yüzde) | Re-enfeksiyon (Sayı / Yüzde) |
|---|-----------|------------|--------------------|------------------------|------------------------------|
| Meropenem | 2 | 4.7 | - | 2 (100) | - |
| Kolistin - Levofloksasin | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| Gentamisin - Seftazidim | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| Meropenem-Amikasin | 1 | 2.3 | 1 (100) | - | - |
| Sefoperazon/Sulbaktam - Amikasin | 6 | 14 | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Sefoperazon/Sulbaktam - Tigesiklin | 6 | 14 | 3 (50) | 3 (50) | - |
| Sefoperazon/Sulbaktam - Kolistin | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| İmipenem - Kolistin | 1 | 2.3 | 1 (100) | - | - |
| Tigesiklin - Levofloksasin | 6 | 14 | 3 (50) | - | 3 (50) |
| Tigesiklin - Amikasin | 6 | 14 | 3 (50) | 3 (50) | - |
| Tigesiklin - Kolistin | 7 | 16.3 | 1 (14.3) | 5 (71.4) | 1 (14.3) |
| Tigesiklin - Meropenem | 1 | 2.3 | 1 (100) | - | - |
| Tigesiklin - Sulbaktam | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| Tigesiklin - Piperasilin/Tazobaktam | 1 | 2.3 | 1 (100) | - | - |
| Meropenem-Sefoperazon/Sulbaktam - Amikasin | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| Tigesiklin-Sefoperazon/Sulbaktam-Amikasin | 1 | 2.3 | - | 1 (100) | - |
| TOPLAM | 43 | 100 | 18 (41.9) | 20 (46.5) | 5 (11.6) |

Tedavi sonucu ile beslenme şekli, öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü, PPI kullanımı, MV uygulanma süresi, tanı anındaki lökosit ve CRP düzeyi, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Hastaların YB'de yatış süresi ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (50 vs 22, $p:0.01$), ancak bu durumun eksitus olan hastaların takip ve yatış sürelerinin göreceli olarak kısa olmasından kaynaklandığı şeklinde değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda İzmir'de üçüncü basamak bir hastane yoğun bakım ünitesinde yatan ve *A. baumannii*'ye bağlı VİP tanısı almış olan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda *A. baumannii*'ye bağlı VİP'in genellikle hastanede uzun süre yatan, ileri yaşta ve altta yatan kronik hastalığı olan olgularda geliştiği ve hastaların hemen hemen tamamında öncesinde PPI ve antibiyotik kullanımı ile parenteral beslenme olduğu saptanmıştır. Orofarinks bakteri kolonizasyonun ilk basamağını oluşturmaktadır ve VİP genellikle burada kolonize bakterilerin mikroaspirasyonu ile meydana gelmektedir. Fakat olguların bir bölümünde midenin kolonizasyonu orofarinks kolonizasyonuna öncülük etmektedir (12). Hastalarımız arasında da proton pompası inhibitörlerinin yaygın kullanımı yoluyla mide asiditesinin azaltılmasının bu duruma katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. MV süresinin 13 günden uzun olması ile *A. baumannii* ye bağlı VİP gelişimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Literatürde Inchai ve arkadaş-arı tarafından yapılan çalışmada, XDR *A. baumannii*'ye bağlı VİP gelişiminde risk faktörü olarak, öncesinde karbapenem kullanımı ve yüksek SOFA skorunun varlığı raporlanmıştır (13). Tan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada üst solunum yollarının *Candida spp.* ile kolonize olmasının *A. baumannii*'ye bağlı VİP gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca MV süresinin 7 günden uzun olması ve santral venöz kateter varlığı bağımsız risk faktörleri olarak raporlanmıştır (14). Ülkemizde

yapılmış olan ve VİP gelişiminde risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada en sık izole edilen etkenin %69.5 oranı ile *A. baumannii* olmuştur. Hastaneye başvuruda dispne ve bilinç kaybı varlığı, komorbidite olarak koroner kalp hastalığı, steroid kullanımı ve uzamış hastanede kalış süresi, VİP gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (15).

Çalışmamızda elde edilen duyarlılık verileri hastanemizde önceki yıllarda yapılmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında özellikle tigesikline karşı direnç oranlarında belirgin bir artış olduğu dikkati çekmiştir. 1 Aralık 2008 - 1 Eylül 2010 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada 20 *Acinetobacter* türü arasında tigesikline duyarlılık %85 olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızda ise bu oran sadece %11.6 olarak saptanmıştır. Benzer direnç artışı kolistine karşı da saptanmıştır. 2011 Ocak - 2012 Ekim tarihleri arasındaki 98 *Acinetobacter* türünde %100 oranında duyarlılık tespit edilirken, çalışmamızdaki türlerin %18.2'sinde kolistine karşı direnç saptanmıştır (17).

Antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olması, tedavi sırasında heterorezistan türlerin ortaya çıkabilmesi, antibiyotiklerin farmakokinetik /farmakodinamik özellikleri veya yan etki gibi nedenlerle tedavide kullanılabilir ideal ajanı seçmek oldukça zordur. Bu tür dirençli etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler en önemli tedavi seçenekleridir, ancak son yıllarda bildirilen yüksek direnç oranları kullanımını kısıtlamaktadır. Kolistin ve tigesiklin, *A.baumannii*'nin izole edildiği pnömoni olgularında karbapenemlere dirençli olanlar dahil olmak üzere, iyi bir in vitro etkinlik göstermektedir (10,18). Kolistin, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *A. baumannii*'ye bağlı pnömoni olgularında bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (2). Fakat, kolistinin akciğer dokusuna kötü penetasyonu ve renal toksitesi kullanımını sınırlandırmaktadır (19,20). Kolistinin akciğerlerdeki kötü doku penetrasyonuna karşın, tigesiklin akciğer parankimi dahil olmak üzere dokularda iyi konsantrasyon olmaktadır (19,21). Tigesiklinin birkaç çalışmada

bu türlerle gelişen pnömoni olgularında kabul edilebilir klinik etkinlik sağladığı gösterilmiştir (18,22,23). Ancak, *A. baumannii* türlerinin yüksek MİK değerleri göz önüne alındığında tigesiklinin epitelyal dölseyici sıvı konsantrasyonu göreceli olarak düşük düzeyde (Cmax: 0.37µg/mL) kalmaktadır (21). Bu nedenle yüksek dozlarının daha yüksek Cmax değerlerine ulaşabileceği ve daha iyi bir klinik etkinlik göstereceği öngörülmektedir (24). Buna ilave olarak serum konsantrasyonlarının düşük olması bakteremi ile seyreden olgularda kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerle ÇİD *A. baumannii*'ye bağılı gelişen enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavisi uygulaması gündemdedir ancak bu konu da tartışmalıdır. Çalışmamızda da genelde kombinasyon tedavisi tercih edilmiş olup ikili kombinasyonda en fazla kullanılan antibiyotikler sırasıyla tigesiklin, sulbaktam, aminoglikozidler ve kolistin olmuştur. Falagas ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, ÇİD *A. baumannii* ile enfekte hastalarda kombinasyon tedavisinin hasta sağ kalımı üzerine anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (25). Buna karşın Kumar ve ark.'nın yaptıkları meta analizde kombinasyon tedavisinin, monoterapi alan hastalara göre ve ciddi hastalığı olan hastalarda mortaliteyi %25'ten daha fazla azalttığı gösterilmiştir (26). Ayrıca özellikle uzamış kolistin tedavileri sırasında heterorezistan türlerin seçilmesi nedeniyle kolistin kombinasyon şeklinde kullanımı kuvvetle önerilmektedir (27). Tigesiklin ile karbapenem kombinasyon tedavisi, tek başına uygulanan tigesiklin tedavisine göre daha başarılı gibi görünürken, kolistin ile karbapenem kombinasyonu kolistin monoterapisine göre daha başarısız etkinlik sergilemektedir (22,28). *A. baumannii*'ye karşı uygulanan diğer kombinasyon tedavilerinden biri de kolistin ve glikopeptitlerin birlikte kullanımınıdır. Bu kullanımın etki mekanizması kolistin hücre membranına hasar vermesi ve glikopeptitlerin hasarlı membrandan geçerek hedefleri olan hücre duvarına ulaşmaları şeklindedir. Bu şekildeki kombinasyonun kolistine karşı heterorezistan olan diğer Gram negatif bakterilere karşı da etkili olduğu gösterilmiştir (29,30).

Dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda uygunsuz tedavi oranı ve dolayısı ile mortalite belirgin olarak daha yüksektir, fakat tedavinin uygunluğu ile mortalite azalmaktadır (30-33). Bu çalışmada tedavi sonucu ile beslenme şekli, öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü, PPI kullanımı, MV uygulanma süresi, tanı anındaki lökosit ve CRP düzeyi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Brotfain ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada VIP'e ikincil *A. baumannii* bakteremisi gelişen olgularda, 65 yaşın üzerinde olmak, yüksek SOFA skoru, KOAH ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı hastane içi mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmışlardır (34). Ülkemizde Şengül ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da buna benzer KBY ve yüksek APACHE II skoru varlığı, trombosit sayısı düşüklüğü mortalite ile ilişkili saptanmıştır (35).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar; çalışmanın retrospektif tarzda tek bir merkezde yapılmış olması, hastaların tedavisine müdahale edilmemiş olması ve farklı hekimler tarafından düzenlenmiş olması, bu nedenle karşılaştırmaya imkan vermeyecek şekilde çok heterojen tedavi kombinasyonlarının olması, hasta sayısının yetersiz olması, renal fonksiyonların ve diğer yan etkilerin takip edilmemiş olması olarak sayılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda; *A. baumannii*'ye bağılı VIP gelişiminin ileri yaşta, altta yatan hastalığı olan, önceden antibiyotik ve PPI kullanan, parenteral olarak beslenen hastalarda geliştiği, etkenin duyarlılığında önceki yıllara göre azalma olduğu, uygulanan kombinasyon tedavisine rağmen mortalitenin hala yüksek olduğu tespit edilmiştir. VIP gelişiminde risk faktörlerinin tespiti, optimal tedaviyi ve süresini belirlemek ve tedavi sonucunu etkileyen parametrelerin tespiti için daha geniş hasta popülasyonu ile randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Bergmans DC, Van Tiel FH, Ramsay G, Bonten MJ. Oral decontamination is cost-saving in the prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32(1):126-30.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
3. Akın A, Esmaoğlu ÇA, Alp E, Canpolat Günay D. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(1):7-16.
4. Çetin SE, Kaya S, Pakbaşı İ, Demirci M. Bakım ünitelerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2007; 14(2):69-73.
5. Yazıcı S. Acinetobacter enfeksiyonları. Erbay RH, Yalçın AN (ed). Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyonlar. Nobel tıp kitabevi, İstanbul; 2009.129-37.
6. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii türlerinde kolitsin, polimiksin B ve tigeciklinin in vitro etkinliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42(1):32-8.
7. Kuşçu F, Öztürk B, Tütüncü EE, Uslu M, Gürbüz Y, Gülen G, Şencan İ. Çoğul Antibiyotik Dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında tigeciklin duyarlılık oranlarının e-test yöntemiyle araştırılması. *Klinik Dergisi* 2009;22(2):48-51.
8. Apisarnthanarak A, Buppunharun W, Tiengrim S, Sawanpanyalert P, Aswapokee N. An overview of antimicrobial susceptibility patterns for gram-negative bacteria from the National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand (NARST) program from 2000 to 2005. *J Med Assoc Thai* 2009;92(4):91-4.
9. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(4):332-9.
10. Dizbay M, Altunçekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:29-32.
11. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):637-57.
12. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24(3):309-19.
13. Inchai J, Liwsrisakun C, Theerakittikul T, Chaiwarith R, Khositsakulchai W, Pothirat C. Risk factors of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia in a Medical Intensive Care Unit of University Hospital in Thailand. *J Infect Chemother* 2015;21(8):570-4.
14. Tan X, Zhu S, Yan D, Chen W, Chen R, Zou J, Yan J, Zhang X, Farmakiotis D, Mylonakis E. Candida spp. airway colonization: A potential risk factor for Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *Med Mycol* 2016;54(6):557-66.
15. But A, Yetkin MA, Kanyılmaz D, Aslaner H, Baştuğ A, Aypak A, Öngürü P, Akinci E, Mutlu NM, Bodur H. Analysis of epidemiology and risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia attacks in intensive care unit patients. *Turk J Med Sci* 2017;47(3):812-6.
16. Köse Ş, Ece G, Türken M, Gözaydın A, Tatar B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında İzole Edilen Bakterilerin Tigeciklin ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılığının İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2012;17(1):10-3.
17. Ece G, Samlioglu P, Atalay S, Kose S. Evaluation of the in vitro colistin susceptibility of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii strains at a tertiary care centre in Western Turkey. *Infez Med* 2014;22(1):36-40.
18. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):45-55.
19. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, Regazzi M. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010;138(6):1333-9.

20. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honore PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):14.
21. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25(6):523-9.
22. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007;27(7):980-7.
23. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):567-70.
24. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4):1756-62.
25. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: A retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:194-9.
26. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651-64.
27. David MD, Gill MJ. Potential for underdosing and emergence of resistance in *Acinetobacter baumannii* during treatment with colistin. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:962-4.
28. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(12): 1227-30.
29. Vidailiac C, Benichou L, Duval RE. In vitro synergy of colistin combinations against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4856-61.
30. O'Hara JA, Ambe LA, Casella LG, Townsend BM, Pelletier MR, Ernst RK, Shanks RM. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(5):2103-8.
31. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, Heyland DK. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008;23(1):18-26.
32. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27(2): 355-62.
33. Mueller EW, Hanes SD, Croce MA, Wood GC, Boucher BA, Fabian TC. Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;58(1):94-101.
34. Brotfain E, Borer A, Koyfman L, Saidel-Odes L, Frenkel A, Gruenbaum SE, Rosenzweig V, Zlotnik A, Klein M. Multidrug Resistance *Acinetobacter Bacteremia* Secondary to Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Outcome. *J Intensive Care Med* 2017; 32(9):528-34.
35. Şengül A, Şengül E, Argun Barış S, Hayırlıoğlu N. Ventilatörle İlişkili Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Pnömonisinde Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Kocaeli Med J* 2013;2(1):1-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Tuba KIŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
tubatallii@hotmail.com