



# Yoğun Bakımda Gelişen Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* İnfeksiyonlarında Mortalite ile İlişkili Faktörler: Prospektif Gözlem Çalışması

## Factors Related to Mortality in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in Intensive Care Units: A Prospective Observational Study

Arzu NAZLI ZEKA<sup>1</sup>(iD), Bilgin ARDA<sup>2</sup>(iD), Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>2</sup>(iD), Mehmet UYAR<sup>3</sup>(iD)

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\* Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir.

**Makale atfı:** Nazlı Zeka A, Arda B, Sipahi OR, Uyar M. Yoğun bakımda gelişen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarında mortalite ile ilişkili faktörler: prospektif gözlem çalışması. FLORA 2020;25(3):391-400.

### ÖZ

**Giriş:** Yoğun bakımda gelişen karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının yönetimi, tedavi seçeneklerinin az olması ve kliniğinin kötü seyretmesi nedeniyle zorludur. Çalışmamızda, bu infeksiyonların seyrinde mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Sonuçların sağkalıma katkıda bulunması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Altı aylık çalışma süresinde yoğun bakım ünitelerinde karbapeneme dirençli *A. baumannii* infeksiyonu olan 60 hasta (45 ventilatör ilişkili pnömoni ve 15 bakteremi) çalışmaya alındı. Hasta verileri prospektif olarak toplandı. Hastaların APACHE II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi), SOFA (Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi), CPIS (Klinik Pulmoner İnfeksiyon Skoru) ve AKIN (Akut Böbrek Hasarı) skorları, antibiyotik tedavileri, takipteki klinik ve mikrobiyolojik yanıtları, tedavi sırasında ve 30. gündeki mortalite oranları kaydedildi.

**Bulgular:** İnfeksiyonların yoğun bakım yatışının ortalama 11. gününde geliştiği gözlemlendi. Kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç saptandı. Hastaların ancak %9'u uygun ampirik antibiyotik tedavisi aldı. Hastaların %25'i uygun antibiyotik tedavisi başlamadan kaybedildi. Kaba mortalite %66.7 ve 30. gündeki mortalite %71.7 olarak saptandı. Kolistin ve tiğesiklin kombinasyonu alan hastaların sağkalımı daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tek değişkenli analizde mortaliteyi etkileyen faktörler; yüksek SOFA skoru ( $p=0.0001$ ), yüksek prokalsitonin değeri ( $p=0.01$ ), septik şok ( $p=0.005$ ), böbrek yetmezliği ( $p=0.005$ ) ve romatolojik hastalık olması ( $p=0.03$ ) olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise infeksiyonun birinci günündeki SOFA skoru mortalite ile ilişkili olarak tespit edildi ( $p=0.012$ ). Uygun antibiyotik tedavisi (> 3 gün) geç başlanan alan hastalarda mortalite daha yüksekti ( $p=0.03$ ).

Geliş Tarihi/Received: 14/02/2020- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 23/06/2020

©Telif Hakkı 2020 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 15.10.2020

**Sonuç:** Çalışmamızda yoğun bakımda infeksiyonun ilk gününde SOFA skoru mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonu açısından risk faktörü olan olgularda ivedilikle uygun ampirik tedavinin başlanması ile sağkalımın arttırılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karbapenem direnci; *Acinetobacter baumannii*; Mortalite; Yoğun bakım infeksiyonları; Ventilator ilişkili pnömoni; Kolistin

## ABSTRACT

### Factors Related to Mortality in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in Intensive Care Units: A Prospective Observational Study

Arzu NAZLI ZEKA<sup>1</sup>, Bilgin ARDA<sup>2</sup>, Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>2</sup>, Mehmet UYAR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

**Introduction:** Management of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units is challenging because of few treatment options and poor outcomes. In order to contribute to patients' survival, the factors related to mortality in these infections were evaluated in this study.

**Materials and Methods:** In the 6-month study period, we included 60 patients with carbapenem resistant *A. baumannii* infections (45 ventilator associated pneumonia and 15 bacteremia) in two intensive care units of our hospital. We collected data of the patients prospectively. We noted demographic features of patients, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), Acute Kidney Injury (AKIN) scores, antibiotic treatments, clinical and microbiological outputs, and mortality rates during treatment and on the 30<sup>th</sup> day.

**Results:** We observed that infections appeared at mean 11<sup>th</sup> day of the patients' stay in the intensive care unit. Carbapenem resistant *A. baumannii* isolates were highly resistant to antibiotics except colistin. Only 9% of the patients had proper empirical treatment. Twenty five percent of the patients were dead before having a specific antibiotic treatment. Crude mortality rate was 66.7%, and 30<sup>th</sup> day mortality was 71.7%. The patients who had colistin and tigecycline combination had higher survival rates, but it was statistically insignificant. In univariate analysis high SOFA score ( $p= 0.0001$ ), high procalcitonin level ( $p= 0.01$ ), septic shock ( $p= 0.005$ ), renal insufficiency ( $p= 0.005$ ), rheumatological disease ( $p= 0.03$ ) were related to higher mortality. We detected high SOFA score on the first day of infection as the only mortality related factor in multivariate analysis ( $p= 0.012$ ). The patients who had higher mortality were those with delayed ( $> 3$  days) proper antimicrobial treatment ( $p= 0.03$ ).

**Conclusion:** In our study, the high SOFA score on the first day of infection in intensive care units was found as a risk factor for mortality. We suggest that prompt administration of the proper antibiotic treatment to the patients who have risk factors for carbapenem-resistant *A. baumannii* infection can contribute to survival.

**Key Words:** Carbapenem resistance; *Acinetobacter baumannii*; Mortality; Intensive care unit infections; Ventilator associated pneumonia; Colistin

## GİRİŞ

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* infeksiyonları tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur<sup>[1]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü karbapeneme dirençli *A. baumannii*'yi hayati önemi olan ve acilen yeni antibiyotikler geliştirilmesi gereken, patojenler grubunda en üst sıraya koymuştur<sup>[2]</sup>. Yeni antibiyotiklerin kullanıma girmeye hazırlandığı bu

günlerde, tedavi seçeneklerinin etkinliği ilgili tartışmalar devam etmektedir<sup>[3-5]</sup>.

Ülkemizden yapılan birçok çalışmada *A. baumannii*'nin etken olduğu infeksiyonların yüksek mortalite ile seyrettiği ve yoğun bakımda yatış süresini uzattığı gösterilmiştir<sup>[6-8]</sup>. İdeal tedavi seçeneğinin olmadığı bu infeksiyonların yönetiminde, yerel direnç verilerinin, tedavide kullanılan anti-

biyotiklerin klinik ve mikrobiyolojik iyileşmedeki etkilerinin ve mortaliteye etki eden faktörlerin bilinmesi yol göstericidir<sup>[9]</sup>.

Bu çalışmada, karbapeneme dirençli *A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve bakteremi olgularında mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Hasta Popülasyonu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ile Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünite (YBÜ)'lerinden 1 Şubat 2012-1 Ağustos 2012 tarihleri arasında bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen solunum veya kan örneğinde karbapeneme dirençli *A. baumannii* üremesi saptanan olgular klinik olarak değerlendirildi. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ya da bakteremi tanı ölçütlerine uyan hastalar çalışmaya alındı. İnfeksiyon odağına yönelik mikrobiyolojik incelemelerin istendiği gün infeksiyonun birinci günü olarak değerlendirildi. Hastalar infeksiyonun birinci günü, 3-5. günleri arasında ve tedavi sonunda olmak üzere toplam üç kez prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastane ve yoğun bakım yatışı/çıkışı tarihleri, altta yatan hastalıkları, Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II), Ardışık Organ Disfonksiyonu Değerlendirmesi (SOFA), Pulmoner İnfeksiyon Skoru (CPIS), Akut Böbrek Hasarı (AKIN) skorları, infeksiyon için risk faktörleri (majör cerrahi, enteral ve parenteral beslenme, göğüs tüpü, santral venöz kateter, batın dreni, diyaliz kateteri, immünsüpresyon durumu), üreme zamanı, akut faz göstergeleri, koinfeksiyon, süperinfeksiyon, mikrobiyolojik eradikasyon, almakta oldukları antibiyotik tedavileri, tedavi sırasındaki ve infeksiyondan sonraki 30. gündeki mortaliteleri kaydedildi.

### Tanımlar

Ventilatör ilişkili pnömoni: Mekanik ventilasyon uygulanmasından 48-72 saat sonra gelişen pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak kabul edildi<sup>[10]</sup>.

Pnömoni için ise 1) ateş ( $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ), 2) lökositoz (lökosit sayısının  $\%25$  artması ya da  $> 10.000/\text{mm}^3$ ) ya da lökopeni (lökosit sayısının  $\%25$  azalması ya da  $\leq 5000/\text{mm}^3$ ), 3) pürülan bronşiyal sekresyon, 4) yeni gelişen veya derin-

leşen hipoksemi ölçütlerinden en az iki tanesine ek olarak akciğer grafisinde yeni ya da devam eden infiltrasyon bulunması pnömoni olarak kabul edildi<sup>[10]</sup>.

Hastane kökenli bakteremi: Hastanın hastaneye yattıktan 48 saat ve sonrasında alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliğinin olması olarak kabul edildi. İntravenöz ya da intraarteriyel katetere bağlı gelişen bakteremiler ile etkenin kan dışında başka bir anatomik bölgeden izole edilmediği durumlarda, olgular birincil bakteremi olarak değerlendirildi. Etkenin hem kandan hem de başka anatomik bölgeden saptanması durumu ikincil bakteremi olarak kabul edildi<sup>[11]</sup>.

Bakterilerinin tanımlanması: Çalışma tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon ile Göğüs Hastalıkları yoğun bakımlarından bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen kan ve solunum örneği (derin trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, minimal ve pleural sıvı) kültürleri takibe alındı. Klinik olarak infeksiyon etkeni olarak değerlendirilen, ilk üreyen karbapenem dirençli *A. baumannii* kökenleri çalışmaya alındı. Örnekler  $\%5$  koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekildi. Daha sonra otomatize Vitek 2 (BioMerieux, Fransa) identifikasyon sistemi ile tanımlandı.

Uygun ampirik antibiyotik tedavisi: Hastaya antibiyogram sonuçlarına göre en az bir duyarlı antibiyotik kültür sonucu çıkmadan başlanması olarak kabul edildi.

### Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre belirlendi<sup>[12]</sup>. İzole edilen suslarda ampicilin-sulbaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, siprofloksasin, sefaperazon-sulbaktam, kotrimoksazol, amikasin doksisisiklin, tigesiklin, netilmisin, rifampisin ve kolistin duyarlılıkları belirlendi. İmipenem ve meropenem duyarlılığı için E-test (Ab Biodisk) kullanıldı. Kolistin için rutinde kullanılan E-test yöntemi kullanıldı. Tigesiklin duyarlılığı için ise disk difüzyon kullanıldı.

### İstatistiksel Değerlendirme

Mortalite ile sonuçlanan ve sağ kalan hastalar arasındaki farklılıklar, kategorik değişkenler

için ki-kare (ve gerektiğinde Fisher's exact test), devamlı değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Mortalite üzerine etkili faktörleri değerlendirmek amacıyla, tek ve çok değişkenli analiz (lojistik regresyon analizi) yapıldı. Takip sırasında artan ya da azalan parametreler McNemar-Bowker testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 programı kullanıldı,  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya, Göğüs Hastalıkları YBÜ'den 24 (%40), Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'den 36 (%60) olmak üzere 60 hasta alındı. Hastala-

rın 54 (%90)'ünde en az bir, 38 (%64)'inde iki ve daha fazla altta yatan hastalık bulunmaktaydı. Hastaların genel özellikleri, altta yatan hastalıkları ve infeksiyonun birinci günündeki laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların 45 (%66.4)'i ventilatör ilişkili pnömoni, 15 (%33.6)'i bakteremi tanısı aldı. Bakteremi olgularından 11 (%73.4)'i birincil, 4 (%26)'ü ikincil bakteremi idi (üçü batın içi infeksiyon, biri üriner sistem infeksiyonu odaklı). Hastalarda infeksiyon tablosu ortalama 11. günde ortaya çıktı. Mekanik ventilasyon süresi 56 hastada değerlendirildi ve ortancası 20 gündü. Hastaların YBÜ kalış süresi ortancası 27 gün, hastanede kalış süreleri ortancası ise 39 gündü.

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri**

Hasta sayısı	60
Erkek cinsiyet n (%)	34 (56.7)
Yaş (ortalama $\pm$ SS*)	63.3 $\pm$ 18.4
APACHE II† skoru (ortalama $\pm$ SS)	18.9 $\pm$ 7.31
SOFA‡ skoru (ortalama $\pm$ SS)	7.8 $\pm$ 4.8
CPIS § (n= 45) (ortalama $\pm$ SS)	7 $\pm$ 1.2
AKIN    skoru	n (%)
Evre 0	35 (58.0)
Evre 1	6 (10.0)
Evre 2	8 (13.3)
Evre 3	12 (21.0)
Yoğun bakıma yatış nedenleri	n (%)
Medikal	34 (56.7)
Cerrahi	19 (31.7)
Travma	7 (11.7)
Altta yatan hastalıklar (n= 54)	n (%)
Kardiyovasküler hastalık	19 (31.7)
Kronik akciğer hastalıkları	15 (25.0)
Böbrek yetmezliği	12 (20.0)
Malinite	13 (21.7)
Diyabetes mellitus	10 (16.7)
Serebrovasküler hastalık	10 (16.7)
Romatolojik hastalık	8 (13.3)
Hematolojik malinite	6 (10.0)
Diğer¶	4 (6.6)
CRP** (ortalama mg/dL $\pm$ SS)	13.9 $\pm$ 1.2
Prokalsitonin (ortalama mg/dL $\pm$ SS)	14.9 $\pm$ 33.1
Lökosit (ortalama/mm <sup>3</sup> $\pm$ SS)	13.9 $\pm$ 10.4
Ateş (ortalama °C $\pm$ SS)	38 $\pm$ 1.17

\*SS: Standart sapma, †APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme, ‡SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirme, §CPIS: Klinik pulmoner infeksiyon skoru, ||AKIN: Akut böbrek hasarı değerlendirme, ¶Diğer; 2 hastada siroz, 2 hastada alkolizm, \*\*CRP: C-reaktif protein infeksiyonun birinci günündeki değerler.

Risk faktörleri değerlendirildiğinde hastaların hepsinde en az bir risk faktörü ve 52 hastada (%86.7)  $\geq$  iki risk faktörü saptandı (Tablo 2).

### Kökenler

İncelenen 60 *A. baumannii* kökeninin 31'i (%51.6) derin trakeal aspirat, 15'i (%25) kan, 9'u (%15) minibal, 3'ü (%0.5) bronkoalveoler

lavaj, 2'si (%0.3) plevral sıvı örneğinden izole edildi. Kökenlerin tümü test edilen beta-laktam antibiyotiklerin tamamına ve farklı gruptan birçok antibiyotiğe dirençli olarak saptandı (Tablo 3). Kökenlerin en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla; kolistin (%100), rifampisin (%93), netilmisin (%63.3) ve tigesiklin (%48.3) idi.

**Tablo 2. İnfeksiyon açısından olası risk faktörlerinin dağılımı**

	n (%)
Parenteral beslenme	43 (71.7)
Nazogastrik	39 (65.0)
Santral venöz kateter	37 (61.7)
İmmünsüpresif tedavi	19 (31.7)
Cerrahi	19 (31.7)
Dren	12 (20.0)
Diyaliz kateteri	10 (16.7)
Nötropeni	6 (10.0)
Arteriyel kateter	5 (8.3)
Göğüs tüpü	4 (6.7)
Septik şok	23 (38.3)
Başka hastaneden transfer	18 (30.0)
90 gün içinde hastanede yatış	34 (56.7)
30 gün içinde antibiyotik kullanımı	35 (58.3)

**Tablo 3. Çalışmaya alınan *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci**

Antibiyotik	Dirençli n (%)
Ampisilin/sulbaktam	60 (100.0)
Seftazidim	60 (100.0)
Sefepim	60 (100.0)
Meropenem	60 (100.0)
İmipenem	60 (100.0)
Siprofloksasin	59 (98.3)
Sefaperazon/sulbaktam	53 (88.3)
Kotrimaksazol	51 (85.0)
Amikasin	51 (85.0)
Doksisiklin	35 (60.3)
Tigesiklin	31 (51.6)
Netilmisin	22(36.7)
Rifampisin	4 (6.7)
Kolistin	0 (%0.0)

### Antimikrobiyal Tedavi

Antibiyoqram sonuçlarına göre uygun ampirik tedavi alan beş (%9) hasta bulunmaktaydı. Uygun olmayan ampirik tedavi alan hasta sayısı ise 55 (%91) idi. Uygun ampirik tedaviler iki hastada tigesiklin + sulbaktam, bir hastada tigesiklin + kolistin, bir hastada tigesiklin + meropenem ve bir hastada tigesiklin şeklindeydi. Diğer 55 hastanın 40'ında duyarlılık sonuçlarına göre değişiklik yapıldı. On beş hasta ise tedavi değişikliği yapılamadan erken dönemde kaybedildi.

Kültür sonuçlarına göre tedavi alan 45 hastanın hepsi mikroorganizmanın duyarlı olduğu en az bir antibiyotik ile tedavi edildi. (Tablo 4). Hastaların 41 (%91)'inde kombinasyon tedavisi, dördünde (%9) tekli tedavi başlandı. Yirmi altı (%58) hasta iki duyarlı, 15 (%33) hasta bir duyarlı ve bir dirençli ilacı kullandı. Kolistin kombinasyon içinde ya da tekli olarak, etkene yönelik tedavide en sık kullanılan antibiyotikti (%89).

### Böbrek Yetmezliği

McNemar- Bowker testi ile tedavi öncesi AKIN ve tedavi sırasındaki AKIN skorları arasındaki ilişki en az üç değeri olan 42 hastada değerlendirildi. Hastaların 21 (%50)'inde de başlangıçtaki AKIN değeri aynı kalırken, ikisinde (%4) gerileme saptandı. Hastaların 19 (%46)'unda ise bazal AKIN düzeyleri tedavi ile belirgin olarak arttı ( $p= 0.018$ ). Tedavi sırasında bazal renal fonksiyonları bozulan 19 (%46) hastanın hepsi kolistin ile kombinasyon tedavisi almaktaydı. Beş tanesinde (%26) kolistin tedavisi yan etkisi nedeniyle kesildi. Hastaların 14'ünde (%74) ise doz azaltıldı.

### Mortalite

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kaba mortalite %66.7 ( $n= 40$ ), 30. gündeki mortalite ise

%71.7 ( $n= 43$ ) olarak saptandı. Kültür sonuçları çıktığında tedavi modifikasyonu yapılamayan 15 (%25) hasta erken dönem mortalite olarak değerlendirildi. Başlangıçta uygun ampirik tedavi alan beş hasta tedavi sonunda mortalite ile seyretti.

Ölen hastalarda infeksiyonun birinci günündeki SOFA skoru, prokalsitonin değeri ve tedavinin üçüncü günündeki SOFA skoru istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. İnfeksiyonun birinci gününde septik şok, romatolojik hastalık, böbrek yetmezliği, diyaliz kateteri varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer faktörler ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (Tablo 5).

Lojistik regresyon analizi ile mortaliteye etki eden birden fazla değişken birlikte değerlendirildiğinde ise sadece infeksiyonun birinci günündeki SOFA skorunun tedavi sonundaki mortalite üzerine etkili olduğu saptandı ( $p= 0.012$ ).

Ölen hastaların alt analizinde; tedavi alamadan ölen 15 hastada, tedavi sonunda mortalite ile seyreden 25 hastaya göre; infeksiyonun birinci gününde daha yüksek prokalsitonin ortalaması ( $p= 0.001$ ), daha yüksek SOFA ortalaması ( $p= 0.000$ ), daha düşük albumin ortalaması ( $p= 0.005$ ), daha yüksek oranda septik şok ( $p= 0.002$ ) saptandı.

Tedavide kolistin ve tigesiklin kombinasyonu kullanılan hastalarda sağkalım fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4). Kültür sonucuna göre uygun tedaviler ortalama 3. günde başlanmış olup, ilk üç günde başlananlar ile daha geç başlananlar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptandı ( $p= 0.03$ ).

Hastaların eşlik eden infeksiyonları değerlendirildiğinde, 15 (%25) hastada koinfeksiyon, 25 (%55) hastada ise süperinfeksiyon saptandı. Hem

**Tablo 4. Hastaların kültür sonucuna göre aldıkları tedaviler\***

	Ölen (n= 40)	Yaşayan (n= 20)	Toplam (n= 60)
Tedavi başlanamadı	%100.0	%0.0	15
Kolistin + tigesiklin	%45.0	%55.0	20
Kolistin + netilmisin	%66.7	%33.3	12
Kolistin + sulbaktam/meropenem	%66.7	%33.3	3
Tigesiklin + sulbaktam/meropenem	%66.7	%33.3	6
Kolistin	%50.0	%50.0	4

\*Satır yüzdeleri verilmiştir.

**Tablo 5. Ölen ve yaşayan hastaların klinik özellikleri**

	Ölen	Yaşayan	p
n (%)	40 (66)	20 (34)	U*
Erkek n (%)	21 (53)	13 (65)	0.52
Yaş (ortalama ± SS†)	63.6 ± 18.4	62.7 ± 18.9	0.85
APACHE II‡ (ortalama ± SS)	20.1 ± 7.1	16.7 ± 16.7	0.09
SOFA§ (ortalama ± SS)	9.8 ± 4.6	3.9 ± 2.1	0.0001
AKIN   evre 3 n (%)	13 (100)	0.0	0.002
Septik şok n (%)	22 (95.6)	1 (4.4)	0.005
C-reaktif protein (ortalama ± SS)	13.7 ± 9.1	14.2 ± 7.4	0.7
Prokalsitonin (ortalama ± SS)	21 ± 39.2	2.7 ± 3.4	0.01
KOAH ¶ n (%)	9 (60)	6 (40)	0.93
Hematolojik malinite (%)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.36
Diabetes mellitus n (%)	7 (70)	3 (30)	0.89
Romatolojik hastalık n (%)	8 (100)	0 (0.0)	0.03
Böbrek yetmezliği n (%)	12 (92.3)	1 (7.7)	0.005
KVH** n (%)	15 (80.0)	4 (20.0)	0.17
Klinik yanıt	8 (31.0)	18 (69.0)	0.07
Mikrobiyolojik eradikasyon	13 (46.4)	15 (53.6)	0.81

\*U: Uygulanamaz. †SS: Standart sapma. ‡APACHE II: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme. §SOFA: Ardışık organ disfonksiyonu değerlendirme. ||AKIN Akut böbrek hasarı değerlendirme. ¶KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. \*\*KVH: Kardiyovasküler hastalık

**Tablo 6. Koinfeksiyon ve süperinfeksiyon etkenleri**

Etken	Koinfeksiyon n (%)	Süperinfeksiyon n (%)
Enterokok	7 (50)	5 (23)
MRSA*	2 (14)	6 (27)
<i>Enterobacteriaceae</i>	4 (28)	5 (23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0)	5 (23)
KNS†	1 (7.0)	1 (4.0)
Toplam	14 (100.0)	22 (100.0)

\*MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*, †KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

koinfeksiyon varlığı hem de süperinfeksiyon varlığı mortalite ile ilişkili bulunmadı. Tedavi verilemeden kaybedilen 15 hastanın 4 (%27)'ünde koinfeksiyon bulunmaktaydı. Hem koinfeksiyon hem de süperinfeksiyon etkeni olarak en sık dirençli gram-pozitifler saptandı (Tablo 6).

### TARTIŞMA

Karbapenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonları tüm dünyada artmaya devam etmektedir<sup>[1]</sup>. Çok uluslu bir prevalans çalışmasında; ülkemiz, hastane kökenli/ventilatör ilişkili pnömoni etkeni *A. baumannii* suşlarının %86'lık karbapenem di-

renciyle, direnç prevalansı yüksek ülkeler arasında yer almıştır<sup>[1]</sup>.

Çalışmamızın yapıldığı dönemlerde, yoğun bakımlarda infeksiyon etkeni *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada karbapenem direnci %99.4 tigesiklin direnci %1.7 (antibiyotik gradient testi ile) ve kolistin direnci %1.2 (mikro dilüsyon ile) saptanmıştır<sup>[13]</sup>. Yakın tarihli bir çalışmada karbapenem direnci %81, kolistin direnci E-test yöntemi ile %4.2 (broth mikrodilüsyon yöntemiyle %25.8) ve tigesiklin direnci %30 saptanmıştır<sup>[14]</sup>. Çalışma-

mızda ise o dönemde rutinde kullanılan tigesiklin direnci için disk difüzyon ve kolistin için E-test kullanılmıştır. Tigesikline direnç %51.6 olarak saptanmıştır. Kolistine ise direnç saptanmamıştır. Bu yöntemler ideal yöntemler olmadıklarından çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Görece yeni bir tedavi seçeneği olan tigesikline ve son seçeneğimiz kolistine karşı direnç endişe vericidir. Yeni tedavilerin umutla beklendiği şu dönemde tedavide birçok merkezde kolistin, tigesiklin, meropenem, sulbaktam antibiyotiklerinin kombinasyonları tercih edilmektedir<sup>[8,15,16]</sup>. Derlemelerde mevcut tedaviler içerisinde en uygun tedavinin kolistin temelli kombinasyonlar olduğu, yeni tedavi seçeneklerinin daha iyi sonuç vereceği düşünülmektedir<sup>[4,5,9]</sup>. Çalışmamızda kültür sonucuna yönelik tedavide en sık kolistin ve tigesiklin kullanılmış olup karbapenem, sulbaktam ve netilmisin ile kombinasyonları da kullanılmıştır. Kolistin ve tigesiklin kombinasyonunda mortalite daha az olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda rifampisin direnci düşük olmasına rağmen tedavide kullanılmamıştır. Ancak Türkiye'den yapılan bir çalışmada nazogastrikten rifampisin ve intravenöz kolistin tedavisinin tekli kolistin tedavisine göre karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı ventilatör ilişkili pnömonide daha hızlı klinik ve mikrobiyolojik yanıtla sonuçlandırıldığı bildirilmiştir<sup>[17]</sup>. İtalya'da intravenöz rifampisin ve kolistin kombinasyonu ile tekli kolistin tedavisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada kombinasyon kolunda mikrobiyolojik eradikasyon daha fazla sağlanmıştır<sup>[18]</sup>. Ancak her iki çalışmada da tedavi grupları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır.

Düşük virülanslı bir bakteri olarak bilinen *A. baumannii*'ye bağlı infeksiyonlarda mortalite artışının infeksiyonun kendisinden mi yoksa altta yatan hastalıklarının ciddiyetinden mi kaynaklandığı tartışma konusu olmuştur. Falagas ve arkadaşlarının derlemesinde infeksiyona atfedilen mortalitenin %8.4 ile %36.5 arasında değiştiği görülmüştür<sup>[19]</sup>. Türkiye'den yoğun bakımda sepsis prevalansını değerlendiren çok merkezli bir çalışmada *A. baumannii* ile diğer gram-negatif bakteriler arasında mortalite arasında fark saptanmamıştır<sup>[20]</sup>. Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda farklı mortalite oranları verilmiştir; bakteremilerin değerlendirildiği bir çalışmada kaba mortalite %54.4, tüm nozo-

komial infeksiyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %61.8 ve ventilatör ilişkili pnömonide %84.3 olarak belirtilmiştir<sup>[7,8,21]</sup>. Çalışmamızda ise kaba mortalite %66.7 ve 30. gün mortalite %71.7 oranında saptanmış olup literatüre göre benzer orandadır.

Mortalite ile ilişkili faktörlerde hastaların altta yatan hastalıklarının ciddiyeti ve uygunsuz antimikrobiyal tedavi öne çıkmaktadır. Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında da uygunsuz antimikrobiyal tedavinin mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. Tüm hastaların uygun ampirik antimikrobiyal tedavi aldıkları bir çalışmada ise yüksek APACHE II skoru, yüksek CRP ve düşük albumin değerleri ile 30 günlük mortalite arasında ilişki saptanmıştır<sup>[6]</sup>. Çalışmamızda septik şok varlığı, romatolojik hastalık, böbrek yetmezliği, infeksiyonun ilk gününde ve tedavinin üçüncü gününde yüksek SOFA skoru ve yüksek prokalsitonin mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise sadece SOFA skoru ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir. Ölen hastalarda daha yüksek APACHE II skoru, daha az mikrobiyolojik eradikasyon saptanmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda mortalite ile seyreden hastaların alt analizinde olguların %37.5'i kültür sonucuna göre uygun tedavi başlanmadan kaybedilmiştir.

Literatürde *A. baumannii* infeksiyonlarında uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlama oranları Türkiye'den bir çalışmada %24, yurt dışında yapılmış bir çalışmada ise %28.8 olarak bildirilmiştir<sup>[7,22]</sup>. Birçok çalışmada uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi ve gecikmiş tedavi mortalite ile ilişkili saptanmıştır<sup>[7,22-24]</sup>. Yakın dönemde yayınlanan bir sistemik metaanaliz çalışmasında uygunsuz ampirik tedavinin 5 kat daha fazla mortalite ile seyrettiği belirtilmiştir<sup>[23]</sup>. Uygun antimikrobiyal tedavinin başlanma zamanının değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise; yoğun bakımda sadece kolistine duyarlı *A. baumannii* infeksiyonu olan hastalarda tanı sonrası ilk 24 saat içinde kolistin başlanan grup ile daha geç başlanan grup karşılaştırıldığında, geç başlanan grupta daha yüksek mortalite saptanmıştır<sup>[25]</sup>. Hastalarımıza uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlama oranı %9 gibi literatüre göre oldukça düşük bir orandadır. Bu sonuç izolatların çoğunun kolistin dışındaki antibiyotiklere karşı yüksek dirençli olması ve kolistin ampirik tedavide öncelikle ter-



cih edilmemesinden kaynaklanmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak uygun antibiyotiğin ilk üç günde başlandığı hastalarda sağkalım daha yüksektir.

Kolistine bağlı nefrotoksisite, literatürdeki yayınlarında %11-45 oranlarında bildirilmiştir<sup>[26-28]</sup>. Türkoğlu ve arkadaşları başlangıçta renal fonksiyonları normal olan hastalarda kolistin kullanımı sonrası %23.6 oranında nefrotoksisite saptamışlardır<sup>[29]</sup>. Çalışmamızda 19 (%46) hastada kolistin tedavisi sırasında başlangıçtaki renal fonksiyonlarda artış saptandı. Bu hastalardan beş tanesi diyalize alındı, diyalize alınmayan hastalardan beş hastada ise nefrotoksisite nedeniyle kolistin tedavisi kesildi, 14 hastada doz azaltılmasına gidildi. Çalışmamızda kolistin ile ilişkili nefrotoksisite, ülkemizdeki çalışmalara oranla daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın tek merkezli olması, tedavi kollarındaki hasta sayılarının az olması, kontrol grubu olmadığı için risk faktörlerinin karşılaştırılmaması ve çalışmamızın yapıldığı dönemde rutinde kolistin duyarlılığının E-test ile bakılması, tigesiklin duyarlılığının disk difüzyonla çalışılması, çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

## SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, yoğun bakımda infeksiyonun ilk gününde SOFA skoru yüksek olan olgularda *A. baumannii* infeksiyonu ile ilişkili mortalitenin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonu açısından risk faktörü olan olgularda ivedilikle uygun ampirik tedavinin başlanması ile sağkalımın artırılabilirliği düşünülmektedir.

## ETİK KURUL ONAYI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.04.2012 tarih ve 12-3.1/14 sayılı karar ile onay alınmıştır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ANZ, BA

Analiz/Yorum: ORS, BA

Veri sağlama: ANZ

Yazım: ANZ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: ORS, BA, MU

Onaylama: ORS, BA, MU

## KAYNAKLAR

1. Mohd Szally Lim S, Zainal Abidin A, Liew SM, Roberts JA, Sime FB. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2019;79:593-600.
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318-27.
3. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New treatment options against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;63:1110-8.
4. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2019;69(Suppl. 7):S65-75.
5. Butler DA, Biagi M, Tan X, Qasmieh S, Bulman ZP, Wenzler E. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: resistance by any other name would still be hard to treat. *Curr Infect Dis Rep* 2019;21:46.
6. Tasbakan MS, Pullukcu H, Sipahi OR, Tasbakan MI, Aydemir S, Bacakoglu FJ. Is tigecyclin a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *J Chemother* 2011;23:345-9.
7. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter bacteraemia*. *Eur J Intern Med* 2009;20:540-4.
8. Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Naycı Atış S, Kaya A. Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control* 2014;42:206-8.
9. Kofteridis DP, Andrianaki AM, Maraki S, Mathioudaki A, Plataki M, Alexopoulou C, et al. Treatment pattern, prognostic factors, and outcome in patients with infection due to pan-drug-resistant gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:965-70.
10. American Thoracic Society; infectious diseases society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
12. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100-S22. 20<sup>th</sup> ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
13. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK. *Acinetobacter* study group. a prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18:19.

14. Çağlan E, Nigiz Ş, Sancak B, Gür D. Resistance and heteroresistance to colistin among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2019;1-5.
15. Sipahi OR, Mermer S, Demirdal T, Ulu AC, Fillatre P, Ozcem SB, et al. Tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: results of the Ege study. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;172:31-8.
16. Aydemir H, Tuz HI, Piskin N, Celebi G, Kulah C, Kokturk F. Risk factors and clinical responses of pneumonia patients with colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoacetatus. *World J Clin Cases* 2019;7:1111-21.
17. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Comert F, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013;141:1214-22.
18. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-58.
19. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care* 2007;11:134.
20. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Sepsis study group. epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 2018;22:93.
21. Guner R, Hasanoglu I, Keske S, Kalem AK, Tasyaran MA. Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy. *Infection* 2011;39:515-8.
22. Park SY, Lee EJ, Kim T, Yu SN, Park KH, Lee MS, et al. Early administration of appropriate antimicrobial agents to improve the outcome of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bacteraemic pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:407-12.
23. Du X, Xu X, Yao J, Deng K, Chen S, Shen Z, et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2019;47:1140-5.
24. Erbay A, Idil A, Gözel MG, Mumcuoğlu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:575-9.
25. Tigen ET, Koltka EN, Dogru A, Orhon ZN, Gura M, Vahaboglu H. Impact of the initiation time of colistin treatment for *Acinetobacter* infections. *J Infect Chemother* 2013;19:703-8.
26. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008;56:185-90.
27. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methane sulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:297-300.
28. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistin methate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1724-8.
29. Turkoglu M, Dizbay M, Ciftçi A, Aksakal FN, Aygencel G. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:142-5.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Arzu NAZLI ZEKA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir-Türkiye

E-posta: arzunazli@hotmail.com