

การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อหรือ การสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาล ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกขนาน ใน วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

อรอุมา บรรพมัย พ.บ., อ.ว.อายุรศาสตร์, ว.ว.อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ*
 วรางคณา มั่นสกุล พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์, อ.ว.อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ*
 บุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี วท.ม. (ชีวสถิติ)**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือการสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาลที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ prospective case-control study

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ซึ่งเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ที่เกิดการติดเชื้อหรือการสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ทั้งที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มและไวต่อยาปฏิชีวนะ ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 จำนวนทั้งหมด 160 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย จะแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมหมายถึงกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือการสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ จำนวน 80 ราย และกลุ่มศึกษาหมายถึงกลุ่มประชากรที่มีการติดเชื้อหรือการสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม จำนวน 80 ราย ทำการสัมภาษณ์ ตรวจร่างกาย และรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในระหว่างที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล เพื่อรวบรวมข้อมูลปัจจัยเสี่ยง ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม

ตัววัดที่สำคัญ: ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือการสร้างคอโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาลที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต

ผลการวิจัย: ข้อมูลพื้นฐานระหว่างสองกลุ่ม พบว่าเพศ น้ำหนัก ไม่มีความแตกต่างกัน แต่อายุเฉลี่ย ค่า APACHE II score และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อในกลุ่มศึกษา มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอายุเฉลี่ยเท่ากับ 62.3 ± 18.5 ปี และ 51.5 ± 15.4 ปี (p -value < 0.001) ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยของ APACHE II score เท่ากับ 27 (พิสัย 13-36) และ 12 (พิสัย 2-30) (p -value < 0.001) ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยของระยะเวลาในการนอน

* หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ศูนย์ส่งเสริมการวิจัย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

โรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อเท่ากับ 20 (พิสัย 2-98) และ 7 (พิสัย 1-93) (p-value <0.001) ตามลำดับ จากการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อหรือการสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อขาปฏิชีวนะทุกขนาน ได้แก่ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการพบเชื่อนานกว่า 7 วัน (OR=8.6, 95%CI: 3.2-23.0) และผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. (OR=7.0, 95%CI: 2.9-17.1) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจะมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการพบเชื่อนานกว่า 7 วัน และระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อหรือการสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อขาปฏิชีวนะทุกขนานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Abstract

Risk Factors of Hospital-Acquired Infection or Colonization by Pan-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* in Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital

On-umar Banpamai MD*
 Varankana Munsakul MD*
 Busaba Supawattanabodee MSc(Biostatistics)**

* Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Clinical Epidemiology Unit, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To determine the risk factors of hospital-acquired infection or colonization by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*.

Study design: Prospective case-control study.

Subjects: One hundred and sixty patients with *Acinetobacter baumannii* infection or colonization admitted to BMA Medical College and Vajira Hospital, Bangkok, Thailand at least 48 hours from January to August 2006 were enrolled.

Methods: All subjects were equally divided into two groups: non pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* as control group and pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* as study group. Data were gathered by interview, physical examination and reviewing hospital records.

Main outcome measures: Risk factors of hospital-acquired infection or colonization by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, length of hospital stay and overall mortality rate.

Results: The demographic data were not different between two groups. Mean age, median of APACHE II score and median of hospital stay before finding *Acinetobacter baumannii* in the study group were higher than the control group significantly (62.3±18.5 years. vs 51.5±15.4 years, 27 (range 13-36) vs 12

(range 2-30) and 20 (range 2-98) vs 7 (1-93) respectively, p -value<0.001). The only two significant risk factors for pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in multivariate analysis were hospital stay for more than 7 days before finding *Acinetobacter baumannii* (OR=8.6, 95%CI: 3.2-23) and serum creatinine more than 1.5 mg/dl (OR=7.0, 95%CI: 2.9-17.1). The length of hospital stay and overall mortality rate in the study group were higher than the control significantly.

Conclusion: Hospital stay for more than 7 days before finding *Acinetobacter baumannii* and serum creatinine more than 1.5 mg/dl were the significant risk factors for pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*.

Key words: pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, risk factors, length of hospital stay, mortality rate

บทนำ

การติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (nosocomial infection) พบได้ในโรงพยาบาลทุกแห่งทั่วโลก ซึ่งมีขนาดความสำคัญของปัญหาแตกต่างกันในแต่ละแห่ง วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ซึ่งเป็นสถานพยาบาลตติยภูมิ ขนาดใหญ่ และเป็นโรงเรียนแพทย์ พบว่าปัญหาการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลนั้นเป็นปัญหาที่มีความสำคัญมากที่สุดปัญหาหนึ่ง เนื่องจากก่อให้เกิดผลเสียต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย ได้แก่ อัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพสูงขึ้น การสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา การติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้นอย่างมาก¹ เนื่องจากการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลมักเกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายขนาน ซึ่งมีราคาแพง และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อแบคทีเรียดัดสีแกรมลบ รูปแท่งทึบกลม ที่มีความสำคัญต่อการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล² โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก ในอดีตได้เคยมีผู้รวบรวมข้อมูลการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่เกิดในโรงพยาบาลไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 ถึง ปี ค.ศ. 1996 โดยในประเทศสหรัฐอเมริกา พบเพียงร้อยละ 1³ แต่ในปัจจุบันได้มีรายงานการระบาดของเชื้อดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10-30 จนกลายเป็นปัญหาการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลที่สำคัญและน่าวิตกอันดับต้นอีกปัญหาหนึ่งทั่วโลก⁴⁻⁶

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* สามารถพบได้ทุกแห่งในสิ่งแวดล้อม ทั้งภายในและภายนอกโรงพยาบาลโดยเฉพาะในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อสามารถสร้างโคโลนีหรืออาณานิคม (colony) บนผิวหนังของบุคลากร

ทางการแพทย์⁷ จึงเป็นข้อบ่งชี้อย่างหนึ่งว่าบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลเป็นแหล่งสะสมของเชื้อดังกล่าว ที่ส่งผลให้อัตราการเกิดการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในโรงพยาบาลสูงขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้การติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ยังสามารถเกิดได้ในหลายระบบของร่างกาย เช่น ภาวะปอดอักเสบ (pneumonia) การติดเชื้อในกระแสเลือด (blood stream infection) การติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (infective endocarditis) เยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft tissue infection) ฯลฯ⁸⁻¹⁰

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีความสามารถในการพัฒนาการดื้อยาปฏิชีวนะได้อย่างรวดเร็ว โดยผ่านจากหลายขบวนการ เช่น การสร้าง aminoglycoside-modifying enzyme¹¹, การสร้าง β -lactamase enzyme^{12,13} รวมถึงมีการเพิ่มขบวนการขับยาออก (antimicrobial efflux system) และลดทางเข้าของยาปฏิชีวนะ (decrease outer membrane porins)¹⁴ เป็นต้น ก่อให้เกิดการดื้อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม (pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*) ซึ่งการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มนั้นได้มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1994 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁵ จากนั้นได้มีการระบาดเพิ่มขึ้นทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งได้มีการรวบรวมข้อมูลและรายงานไว้ในปี ค.ศ. 2004¹⁶ พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม สูงถึงร้อยละ 16 ของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ทั้งหมด ก่อให้เกิดผลเสียในการดูแลรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังที่ได้กล่าวในข้างต้น โดยมีปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อดังกล่าว ได้แก่ อายุที่มาก การใช้ยา

ปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างขวาง การทำหัตถการทาง การแพทย์ และการรักษาในหออภิบาล¹⁷

ดังนั้นการศึกษาวิจัยฉบับนี้จึงมุ่งเน้นหาปัจจัยเสี่ยง และ ผลของการติดเชื้อหรือการสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม ในผู้ป่วยที่เข้ารับการ รักษาในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์ในการเฝ้าระวัง และลดอัตราการเกิดการ ติดเชื่อดังกล่าว รวมถึงเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ซึ่งเข้ารับการรักษาน ในโรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงที่เกิดการติดเชื้อ หรือการสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ทั้งที่ ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มและไวต่อยาปฏิชีวนะ ในวิทยาลัย แพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549

กลุ่มศึกษา (case) คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือ การสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยา ปฏิชีวนะทุกกลุ่ม

กลุ่มควบคุม (control) คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ หรือการสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ไว ต่อยาปฏิชีวนะ

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาน ใน วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลเป็น เวลานานอย่างน้อย 48 ชั่วโมง
2. ผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจขึ้นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ จะจัดอยู่ใน กลุ่มควบคุม และผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจขึ้นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม จะจัด อยู่ในกลุ่มศึกษา

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจที่ส่งภายใน 48 ชั่วโมงแรกของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลขึ้นเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

สำหรับขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย ผู้วิจัย ได้ทำการศึกษาย้อนหลัง เพื่อให้ได้ข้อมูลในการคำนวณขนาด ตัวอย่าง โดยได้เก็บข้อมูลผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปในวิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลที่ขึ้นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2548 มีจำนวน 140 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 5.3 ของจำนวนสิ่งส่งตรวจทั้งหมด และจากการ ทบทวนวรรณกรรม¹⁸ พบว่าการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยเป็น ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio) เท่ากับ 4 ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่าความชุกของการตรวจพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มเท่ากับ 0.053 ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 4 ระดับความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 และอำนาจในการทดสอบความแตกต่างร้อยละ 80 จะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 80 ราย

นิยามตัวแปร

Acinetobacter baumannii ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุก กลุ่ม (pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*) หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะ ซึ่งใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาเช่น กลุ่ม carbapenem, cephalosporin, penicillin, aminoglycoside และ fluoroquinolone¹⁹⁻²¹

Acinetobacter baumannii ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ (non pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*) หมายถึง เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ ทุกกลุ่มหรือติดต่อยาปฏิชีวนะน้อยกว่า 3 กลุ่ม¹⁹⁻²¹

การสร้างโคโลนีของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*Acinetobacter baumannii* colonization) หมายถึง การ ตรวจพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในสิ่งส่งตรวจจาก ผู้ป่วย โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อในตำแหน่ง ดังกล่าว

การติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*Acinetobacter baumannii* infection) หมายถึง การตรวจพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยร่วมกับ มีอาการแสดงของการติดเชื้อในตำแหน่งดังกล่าว

ประวัติการให้ยาปฏิชีวนะก่อนการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* หมายถึง การใช้ยาปฏิชีวนะตั้งแต่เริ่มเข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาลโดยให้ยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

จนถึงเริ่มตรวจพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในสิ่งส่งตรวจ

การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยก่อนการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* หมายถึง ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยที่ทำการศึกษา จนถึงเริ่มตรวจพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในสิ่งส่งตรวจ

หอผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ได้แก่ หออภิบาลผู้ป่วยแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมหอผู้ป่วยแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรม

วิธีดำเนินการวิจัย

ประสานงานกับเจ้าหน้าที่หน่วยจุลชีววิทยา ของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล เพื่อขอข้อมูลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลที่ขึ้นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ชนิดที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มและที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ จากนั้นแพทย์ผู้วิจัยและหรือแพทย์ผู้ที่มีหน้าที่ให้การรักษามักเป็นผู้อธิบายวัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัยนี้แก่ผู้ป่วยหรือญาติ เพื่อขอความยินยอมในการเก็บรวบรวมข้อมูล หลังจากที่ให้ความยินยอมแล้ว จึงทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน ทำการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล นำเสนอข้อมูลในลักษณะของ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่าพิสัย และเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ Student-t test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสม ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ และเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อหรือการสร้างโคโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม ใช้การวิเคราะห์แบบ multivariate นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio) และค่าความเชื่อมั่นที่ระดับร้อยละ 95 (95% confidence interval)

ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 160 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 80 ราย โดยมีข้อมูลพื้นฐานแสดงใน

ตารางที่ 1 พบว่าเป็นเพศชาย 32 ราย หรือร้อยละ 40.0 ในกลุ่มควบคุม และ 42 รายหรือร้อยละ 52.5 ในกลุ่มศึกษา น้ำหนักเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 54.2 ± 8.1 กก. และในกลุ่มศึกษาเท่ากับ 54.4 ± 8.4 กก. อายุเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในกลุ่มศึกษาพบว่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเท่ากับ 62.3 ± 18.5 ปี และ 51.5 ± 15.4 ปี (p -value < 0.001) รวมถึงค่า APACHE II score และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อ ในกลุ่มศึกษามีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน นอกจากนี้โรคพื้นฐานที่พบในกลุ่มศึกษา ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต และโรคทางระบบประสาท และการทำหัตถการทางการแพทย์ 3 ชนิด ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวนปัสสาวะ และการใส่สายสวนหลอดเลือด จะพบได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ทำการศึกษานี้แยกได้จากการเพาะเชื้อจากเสมหะมากที่สุด จำนวน 81 ราย รองลงมาได้จากแผลหรือหนอง 53 ราย ปัสสาวะ 16 ราย และเลือด 10 ราย

จากการวิเคราะห์แบบ univariate พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม คือ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อมากกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่มีค่า APACHE II score สูงกว่าหรือเท่ากับ 23 ผู้ป่วยที่รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคทางระบบประสาท ผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการทางการแพทย์ โดยเฉพาะการใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือด ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนการตรวจพบเชื้อคือยา cloxacillin, cefazidime, cefipime, imipenem, meropenem, amikacin, netilmicin, vancomycin, azithromycin และผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ คือ มีภาวะซีด ฮีโมโกลบิน น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 ก./ดล. ระดับ BUN ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./ดล. ระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. แต่จากการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม คือ ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อมากกว่า 7 วัน และระดับครีเอตินิน ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มควบคุม n=80	กลุ่มศึกษา n=80	p-value
เพศชาย - ราย (ร้อยละ)	32 (40.0)	42 (52.5)	0.11
อายุ (ปี)	51.5±15.4	62.3±18.5	<0.001
น้ำหนัก (กก.)	54.2±8.1	54.4±8.4	0.85
APACHE II score			
- ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	12 (2-30)	27 (13-36)	<0.001
ระยะเวลาการนอน ร.พ. (วัน)			
- ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	7 (1-93)	20 (2-98)	<0.001
ชนิดสิ่งส่งตรวจ - ราย (ร้อยละ)			
เสมหะ	37 (46.2)	44 (55.0)	0.27
หนองหรือแผล	33 (41.3)	20 (25.0)	0.03
ปัสสาวะ	10 (12.5)	6 (7.5)	0.29
เลือด	0	10 (12.5)	-
โรคพื้นฐาน* - ราย (ร้อยละ)			
โรคความดันเลือดสูง	31 (38.8)	38 (47.5)	0.26
โรคเบาหวาน	15 (18.8)	33 (41.3)	0.002
โรคหัวใจและหลอดเลือด	8 (10.0)	21 (26.3)	0.008
โรคปอด	7 (8.8)	8 (10.0)	0.79
โรคตับและทางเดินอาหาร	3 (3.8)	2 (2.5)	0.65
โรคไต	3 (3.8)	28 (35.0)	<0.001
โรกระบบประสาท	19 (23.8)	38 (47.5)	0.002
โรคมะเร็ง	14 (17.5)	6 (7.5)	0.06
หัตถการทางการแพทย์ - ราย (ร้อยละ)			
การใส่ท่อช่วยหายใจ	24 (30.0)	51 (63.8)	<0.001
การใส่สายสวนปัสสาวะ	41 (51.3)	63 (78.8)	<0.001
การใส่สายสวนหลอดเลือด	2 (2.5)	17 (21.3)	<0.001
การผ่าตัดระบบประสาท	11 (13.8)	12 (15)	0.82
การผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือด	1 (1.3)	7 (8.8)	0.06
การผ่าตัดในช่องท้อง	3 (3.8)	6 (7.5)	0.5
การผ่าตัดกระดูก	13 (16.3)	12 (15.0)	0.83
การใช้ยาปฏิชีวนะ - ราย (ร้อยละ)			
Amoxicillin/clavulonate	7 (8.8)	10 (12.5)	0.44
Cloxacillin	3 (3.8)	10 (12.5)	0.04
Ceftriaxone	34 (42.5)	46 (57.5)	0.06
Ceftazidime	7 (8.8)	19 (23.8)	0.01
Cefoperaxone/sulbactam	11 (13.8)	17 (21.3)	0.21
Cefipime	2 (2.5)	9 (11.3)	0.03
Imipenem	3 (3.8)	14 (17.5)	0.01
Meropenem	1 (1.3)	22 (27.5)	<0.001
Netilmicin	0	6 (7.5)	0.03
Ciprofloxacin	16 (20.0)	21 (26.3)	0.35
Vancomycin	3 (3.8)	14 (17.5)	0.01
Azithromycin	2 (2.5)	8 (10.0)	0.05
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
Hemoglobin (g/dl)	11.1±2.1	9.7±1.8	<0.001
WBC- cell/ml median(range)	10,000 (2,000-24,860)	11,400(1,000-37,600)	0.1
Platelet-cell/ml median(range)	268,000(38,000-639,000)	212,000(22,000-602,000)	0.2
BUN - (mg/dl)	19.3±17.4	37.3±24.9	<0.001
Creatinine - (mg/dl)	1.2±1.0	2.3±1.8	<0.001

*ผู้ป่วยบางรายมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือการสร้างโคลนใหม่ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกขนาน จากการวิเคราะห์แบบ multivariate

ปัจจัยเสี่ยง	Cruded odds ratio (95%CI)	Adjusted odds ratio (95%CI)	p-value
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลก่อนการพบเชื้อมากกว่า 7 วัน	9.5 (3.8-25.4)	8.6 (3.2-23.0)	<0.001
ระดับครีเอตินินมากกว่า 1.5 มก./ดล.	9.6 (4.0-24.7)	7.0 (2.9-17.1)	<0.001

ตารางที่ 3 ผลการรักษา

ผลการรักษา	กลุ่มควบคุม n=80 ราย (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา n=80 ราย (ร้อยละ)	p-value
รอดชีวิต	63 (78.7)	29 (36.3)	
เสียชีวิต	17 (21.3)	51 (63.7)	<0.001
- สัมพันธ์กับเชื้อดื้อยา	2 (2.5)	34 (42.5)	
- ไม่สัมพันธ์กับเชื้อดื้อยา	15 (18.8)	17 (21.2)	

สำหรับผลการรักษา พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนโรงพยาบาลของกลุ่มศึกษา เท่ากับ $40.7 \pm 8.2.4$ วัน โดยมีค่าพิสัยตั้งแต่ 3 ถึง 138 วัน ซึ่งนานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เท่ากับ 21.4 ± 23.7 วัน โดยมีค่าพิสัยตั้งแต่ 4 ถึง 104 วัน (p-value 0.024) ตามลำดับ และยังพบว่ากลุ่มศึกษามีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์

เชื้อ *Acinetobacter* species เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีความสำคัญต่อการติดเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาล ซึ่งพบมีรายงานกว่า 20 สายพันธุ์ แต่สายพันธุ์ที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดคือ *Acinetobacter baumannii*² และมีรายงานการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มหรือ pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* สูงมากขึ้นเรื่อยๆ ทั่วโลก โดยมีรายงานแรกจาก Go และคณะ¹⁵ ในปี ค.ศ. 1994 ที่พบเชื้อชนิดนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ต่อมาได้มีรายงานการพบเพิ่มขึ้นในประเทศอเมริกาใต้ ยุโรป และเอเชีย^{19, 22, 23} โดยอุบัติการณ์ที่มีรายงานไว้ในปี ค.ศ. 2004¹⁶ สูงถึงร้อยละ 16 ของการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

ทั้งหมด สำหรับในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลนั้นได้มีรายงานอุบัติการณ์การพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มไว้สูงถึงร้อยละ 48 ในปี พ.ศ. 2548 ซึ่งนับว่าเป็นปัญหาที่สำคัญอันดับต้น ๆ ของการติดเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาลที่ต้องรีบแก้ไขโดยด่วน

จากการศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยหลายอย่างที่เป็นสาเหตุของการพบเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม เช่น อายุมาก²⁴ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง^{25, 26} เช่นการได้รับยากดภูมิต้านทาน หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ การผ่าตัด²⁷ การได้รับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างขวาง (broad spectrum antibiotics)^{25, 28-33} โดยเฉพาะยาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporin, aminoglycoside, quinolone และ carbapenem การทำหัตถการทางการแพทย์ โดยเฉพาะ การใส่ท่อช่วยหายใจ และการใส่สายสวนหลอดเลือด³⁴ ภาวะเฝ้าฟอก³⁵ การนอนโรงพยาบาลนานกว่า 5 วัน^{25, 29, 36} ผู้ป่วยที่มีโรคพื้นฐานที่รุนแรงหรือมีค่า APACHE II score สูงๆ³⁶ และในการศึกษานี้ได้ผลที่คล้ายกันในการวิเคราะห์แบบ univariate แต่ในการวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยเท่านั้นที่มีผลต่อการติดเชื้อหรือการสร้างโคลนของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ติดต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม คือระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

ก่อนการตรวจพบเชื้อมากกว่า 7 วัน และระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. และยังคงแสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือมีการสร้างโคโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่มนั้นมีระยะเวลาการนอนรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นอย่างชัดเจน

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีรายงานพบอุบัติการณ์ของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม เพิ่มขึ้นก็ตามแต่ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาเชื้อชนิดนี้น้อยมาก รวมถึงยาปฏิชีวนะที่ใช้ในปัจจุบันยังให้ผลการรักษาที่ไม่ดีพอ ทำให้อัตราการเสียชีวิตยังสูงอยู่มาก ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ต้องมีการเฝ้าระวังที่ดี เพื่อลดหรือป้องกันการติดเชื้อหรือการสร้างกลุ่มจากเชื้อดังกล่าว เช่นสำรวจหาความชุกของเชื้อ จัดทำความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ ระวังการล้างมือก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย รวมถึงควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสม เป็นต้น

สรุป

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม เป็นโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่อุบัติใหม่ โดยเฉพาะในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ ซึ่งกำลังเป็นปัญหาสำคัญแพร่ระบาดไปทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทย ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อหรือการสร้างโคโลนิของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะทุกกลุ่ม จากการศึกษานี้ได้แก่ อายุเฉลี่ยค่า APACHE II score ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการตรวจพบเชื้อ โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคทางระบบประสาท ระดับครีเอตินิน การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่สายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือด และประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน โดยระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลก่อนการพบเชื่อนานกว่า 7 วัน และระดับครีเอตินิน (creatinine) ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มก./ดล. เป็นเพียงสองปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์แบบ multivariate

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและ

ควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ที่อนุมัติให้ดำเนินงานวิจัย หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อ หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เจ้าหน้าที่หน่วยจุลชีววิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยเวชระเบียน ที่ช่วยค้นหาข้อมูลของผู้ป่วย บุคลากรทางการแพทย์ทุกท่าน ที่ช่วยซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเก็บข้อมูลของผู้ป่วย ศูนย์ส่งเสริมการวิจัย ที่ช่วยให้คำแนะนำในการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities; epidemiology, etiology, management and prevention. *Am J Med* 1998; 105: 319-30.
2. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report: data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control* 1996; 24: 380-8.
4. Houang ETS, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 228-34.
5. Costantini M, Donisi PM, Turrin MG, Diana L. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services. Results of an incidence study. *Eur J Epidemiol* 1987; 3: 347-55.
6. Kanafani ZA, Kara L, Hayek S, Kanj SS. Ventilator-associated pneumonia at tertiary-care center in a developing country: incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 864-9.
7. Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Semin Resp Crit Care Med* 2003; 24: 69-78.

8. Forster DH, Daschner FD. Acinetobacter species as Nosocomial pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 73-7.
9. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-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: S104-13.
10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27: 887-92.
11. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, Glupczynski Y, Mackey P, Shalae D, et al. The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? Aminoglycoside Resistance Study Groups. Clin Infect Dis 1997; 24: S46-62.
12. Danes C, Navia NM, Ruiz J, Marco F, Jurado A, Jimenez de Anta MT, et al. Distribution of β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and the effect of Syn 2190 (Amp C inhibitor) on the MICs of different β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 261-4.
13. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. Clin Infect Dis 2003; 37: 214-20.
14. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of Nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenems-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenems resistance in *A. baumannii* is not due to solely to the presence of beta-lactamases. J Clin Microbiol 2000; 38: 3299-305.
15. Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of Acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994; 344: 1329-32.
16. Dejsirilert S, Apisarnthanarak A, Kijphati R. The status of antimicrobial resistance in Thailand among gram-negative pathogens bloodstream infection: NARST data, 2000-2003 [abstract]. In: Program and abstracts of the 9th Western Pacific Biennial Congress of Chemotherapy and Infectious Disease. Bangkok, Thailand, 2004.
17. Rungruanghiranya S, Somboonwit C, Kanchanapoom T. Acinetobacter infection in the intensive care unit. J Infect Dis and Antimicrob Agents 2005; 22: 77-92.
18. Chaiwarith R, Mahatthanaphak S, Boonchoo M. Pandrug-resistance *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang-Mai Hospital. J Infect Dis and Antimicrob Agents 2005; 22: 1-8.
19. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. Emerg Infect Dis 2002; 8: 827-32.
20. Kuo LC, Yu CJ, Lee LN, Wang JL, Wang HC, Hsueh PR, et al. Clinical features of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc 2003; 102: 601-6.
21. Kuo LC, Teng LJ, Yu CJ, Ho SW, Hsueh PR. Dissemination of a clone of unusual phenotype of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a university hospital in Taiwan. J Clin Microbiol 2004; 42: 1759-63.
22. Wang SH, Shengy WH, Chang YY, Wang LH, Lin HC, Chen ML, et al. Healthcare-associated

- outbreak due to pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003; 53: 97-102.
23. Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE. Completely resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 477-9.
 24. Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE. Underlying characteristics of patients harbouring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2002; 30: 386-90.
 25. American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
 26. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, Chiodo F. *Acinetobacter* infections in patients with human immunodeficiency virus infection: microbiological and clinical epidemiology. *Chemotherapy* 2001; 47: 19-28.
 27. 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.
 28. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
 29. Garmacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vacaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 649-55.
 30. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 101-6.
 31. Cardenosa Cendrero JA, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noqueva Catalan J, Arroyo Fernandez J, Saaredra Santana P, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116: 462-70.
 32. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999; 115: 1378-82.
 33. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di Popolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 946-53.
 34. Valero C, Garcia Palomo JD, Matorras P, Fernandez-Mazarrasa C, Gonzalez Fernandez C, Farinas MC. *Acinetobacter* bacteremia in a teaching hospital, 1989-1998. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 425-9.
 35. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 790-6.
 36. 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.