

Covid-19 pandemisinde antibiyotik kullanımının hastane enfeksiyonlarında mikroorganizma dağılımına ve antibiyotik direncine etkisi

The effect of antibiotic use on microorganism distribution and antibiotic resistance in nosocomial infections in the Covid-19 pandemic

Arif Doğan HABİLOĞLU¹ (ID), Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK¹ (ID), Yunus GÜRBÜZ¹ (ID), Ezgi Gizem ŞİBAR¹ (ID), Esengül ŞENDAĞ¹ (ID), Nilgün ALTIN¹ (ID), İrfan ŞENCAN¹ (ID)

ABSTRACT

Amaç: İki yılı aşkın süredir tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pnömonisi sağlık sistemini ciddi boyutlarda zorlamıştır. Sağlık hizmeti sunumunun tehlikeye girdiği bu dönemde uygun antibiyotik kullanımı geri planda kalmıştır. Bu çalışma ile pandemi döneminde değişen antibiyotik kullanımının hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımı ve değişen antibiyotik dirençleri üzerine etkisininin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. 2016-2020 yılları arasında *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp'nin etken olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar değerlendirildi. Hastalar 2016 yılı 1. grup, 2017 yılı 2. grup, 2018 yılı 3. grup, 2019 yılı 4. grup ve 2020 yılı 5. grup şeklinde sınıflandırıldı. Gruplar hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin oranı, direnç durumları ve ilgili yıllarda kullanılan antibiyotik miktarları açısından birbirleri ile karşılaştırıldı. Anlamlı farklılığın sadece 5. yılda gösterildiği faktörler pandemi döneminde değişen

ÖZET

Objective: COVID-19 pneumonia, which has affected the whole world for more than two years, has forced the health system. In this period, when the delivery of health services is in danger, the use of appropriate antibiotics has remained in the background. With this study, we wanted to investigate the effect of changing antibiotic use during the pandemic period on the distribution of microorganisms that cause nosocomial infections and changing antibiotic resistances.

Methods: The study was carried out in the Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital. Hospital-acquired infections caused by *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. between 2016 and 2020 were evaluated for our study. We classified the patients in 2016 as 1st group, 2017 as a 2nd group, 2018 as a 3rd group, 2019 as a 4th group, 2020 as a 5th group. The groups were compared with each other in terms of the rate of hospital-acquired infection, their resistance status and the amount of antibiotics used in the relevant years. The factors that showed significant difference

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Arif Doğan HABİLOĞLU

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara - Türkiye
E-posta / E-mail : arifhabiloglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.01.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 09.02.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.71135

Habiloğlu AD, Çiçek Şentürk G, Gürbüz Y, Şibar EG, Şendağ E, Altın N, Şencan İ. Covid-19 pandemisinde antibiyotik kullanımının hastane enfeksiyonlarında mikroorganizma dağılımına ve antibiyotik direncine etkisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(2): 175 - 186

sağlık hizmetlerine atfedildi ve irdelendi.

Bulgular: Çalışmamızda en fazla kullanılan antibiyotik 150,72 DDD ile seftriaksondu. En sık kullanılan ikinci ve üçüncü antibiyotik sırasıyla piperasilin + tazobaktam ve levofloksasindi. Pandemi dönemine atfedilen piperasilin + tazobaktam kullanım miktarı 5. grupta, 1, 2, 3 ve 4. gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Pandemi döneminde meropenem, levofloksasin ve kolistin kullanım miktarı artmıştı. Ancak ikili karşılaştırmalarda 5. grup diğer grupların tümü ile farklılık göstermediği için 5. gruptaki bu artış pandemi dönemine atfedilmedi. Hastane enfeksiyonları etkeni olarak yıllara göre *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* yüzdeleri karşılaştırıldı. Özellikle pandemi dönemine ait bir dağılım değişikliği görülmedi. Mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranlarındaki değişimi açısından *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* için pandemi dönemine ait değişim görülmedi. *K. pneumoniae* ve *E. coli* için 5. gruptaki Piperasilin direnç oranı, 1, 2, 3 ve 4. gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Piperasilin + tazobaktam kullanımı ile *K. pneumoniae* ve *E. coli* için piperasilin direnci arasında pozitif korelasyon görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda hastanemiz bünyesinde Piperasilin + tazobaktam ve levofloksasin kullanımının pandemi döneminde ciddi boyutlarda arttığını tespit ettik. Antimikrobiyal direnç açısından ise artan antibiyotik kullanımına paralel bir artış söz konusu değildi. Pandemi döneminde artan antibiyotik tüketim miktarının tetikleyeceği dirençli suşlar, önümüzdeki yıllarda da takibi gereken bir sorun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonu

only in the 5th year were attributed to the changing health services during the pandemic period and were examined.

Results: The most commonly used antibiotic in our study was ceftriaxone with a DDD of 150.72. Piperacillin + tazobactam and levofloxacin were the second and third most commonly used antibiotics, respectively. The amount of piperacillin + tazobactam use attributed to the pandemic period is significantly higher in the 5th group than in the 1st, 2nd, 3rd and 4th groups. Meropenem, levofloxacin, and colistin, which had increased usage during the pandemic period, were not attributed to the pandemic period since they did not differ with all other groups in pairwise comparisons. There was no change in the rates of microorganisms causing hospital infections for the pandemic period. Piperacillin resistance rate at 5th group for *K. pneumoniae* and *E. coli* was significantly higher than at 1, 2, 3 and 4 groups. There was a positive correlation between the use of piperacillin/tazobactam and piperacillin resistance for *K. pneumoniae* and *E. coli*.

Conclusion: In our study, we found that the use of piperacillin/tazobactam and levofloxacin in our hospital increased significantly during the pandemic period. There was no significant increase in the correlation between increasing antibiotic use and antibiotic resistance. Resistant strains, which will be triggered by the increasing amount of antibiotic consumption during the pandemic period, will be a problem that should be followed up in the coming years.

Key Words: Covid-19, antibiotic resistance, nosocomial infections

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel salgının ortaya çıkmasından önce de varolan COVID-19 pandemisinin gölgesinde kalan bir tehlikedir (1). Pandemi

yönetiminde yaşanan krizlerde antimikrobiyal yönetim programları geri plana atılmış ve bunun sonucunda COVID-19 pnömonisi tedavisinde bilinçsizce antibiyotik kullanımına yol açmıştır (2). Antibiyotik kullanım miktarları pandemi döneminde

artmıştır (3).

Artan antibiyotik kullanımı ile artan antimikrobiyal direnç riski ile çoğunlukla birbiriyle ilişkilidir (4). Antibiyotiklerin gereksiz ve artan miktarlarda kullanımı antibiyotik direnci gelişimine katkı sağlar ve antibiyotiklerin hayat kurtarıcı etkisini zayıflatır (5). Direnç artışına bağlı olarak mortalite, morbidite ve tıbbi maliyetlerin artması kaçınılmaz hale gelmektedir (6). Dünya Sağlık Örgütü 2019'da antimikrobiyal direnci sağlık sistemleri için en büyük tehditlerden biri olarak değerlendirdi (7).

Antibiyotik direnci 21. yüzyılın global problemi olup, bununla baş etmek için antimikrobiyal yönetim programları uygulamalıdır (8). Antibiyotik kullanımını ve direnç modellerini takip etmek, etkili antimikrobiyal yönetim programlarının önemli bir adımıdır (9). Bu çalışma ile pandemide artan antibiyotik kullanımı, bunun antimikrobiyal direnç üzerindeki etkisini araştırmayı ve antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi için yardımcı olmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 2016-2020 yılları arasında *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. etken olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar ile takip edilen hastaları kapsamaktadır. Her bir yıllık süreçte hastane etkeni olarak tespit edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşları bir grubu temsil etmekteydi. Çalışmaya dahil edilen suş sayısı toplamda 1967 idi. 2016 yılında tespit edilen 474 suş 1. grup, 2017 yılında tespit edilen 445 suş 2. grup, 2018 yılında tespit edilen 445 suş 3. grup, 2019 yılında tespit edilen 329 suş 4. grup ve 2020 yılında tespit edilen 274 suş 5. grubu oluşturuyordu. Tüm gruplar hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin oranı, direnç durumları ve ilgili yıllarda kullanılan antibiyotik miktarları açısından birbirleri ile karşılaştırıldı. Sadece 5. yıl için anlamlı farklılık gösteren faktörler pandemi dönemindeki değişen sağlık hizmetlerine atfedildi ve irdelendi.

Çalışma üçüncü basamak hizmet veren 700 yataklı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi.

Çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 28/06/2021 tarihinde 114/12 karar no ile onaylandı.

Hastane ilişkili enfeksiyonlar hastaneye kabul sırasında olmayan ve inkübasyon döneminde bulunmayan enfeksiyonlar olarak tanımlandı. Santral kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SKİKDİ), ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (KİUSİ) ve cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) takip edilen hastane ilişkili enfeksiyonları oluşturmaktaydı ve hastane enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlandı (10). Ocak 2016 ile Aralık 2020 tarihleri arasında hastane enfeksiyonlarının tanısı ve takibi kıdemli enfeksiyon uzmanı öncülüğünde aynı ekip ile yapıldı.

Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları için otomatize sistem kullanıldı (VITEK, bioMérieux, Hazelwood, MO). Antibiyotiklerin duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi önerilerine göre belirlendi. Kolistin ve tigesiklin duyarlılığı ve minimum inhibitör konsantrasyonları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi önerisi doğrultusunda mikrodilüsyonu ile belirlendi (11).

Hastane eczanesinin elektronik veri tabanından alınan tüketilmiş oral ve parenteral antibiyotikler: geniş spektrumlu olmayan sefalosporinler (sefazolin), geniş spektrumlu sefalosporinler (seftriakson), üreidopenisilin (piperasilin), anti-psödomonal/betalaktamaz inhibitörü olan piperasilin/tazobaktam (PTZ) aminoglikozit (amikasin), karbapenemler (imipenem, meropenem ve ertapenem), florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin) ve polimiksinler (kolistin). Antibiyotik tüketimi, üç aylık periyotlarla her bir antibiyotik için yatarak tedavi gören 1000 gün başına tanımlanan günlük doza (DDD) göre standardize edildi (12). Hastanede yatan hasta günleri hastanenin idari veri

tabanından alındı.

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. İstatistik analizler normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma verilerek yapıldı. İstatistik analizler normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) verilerek yapıldı. Analizde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) ve “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

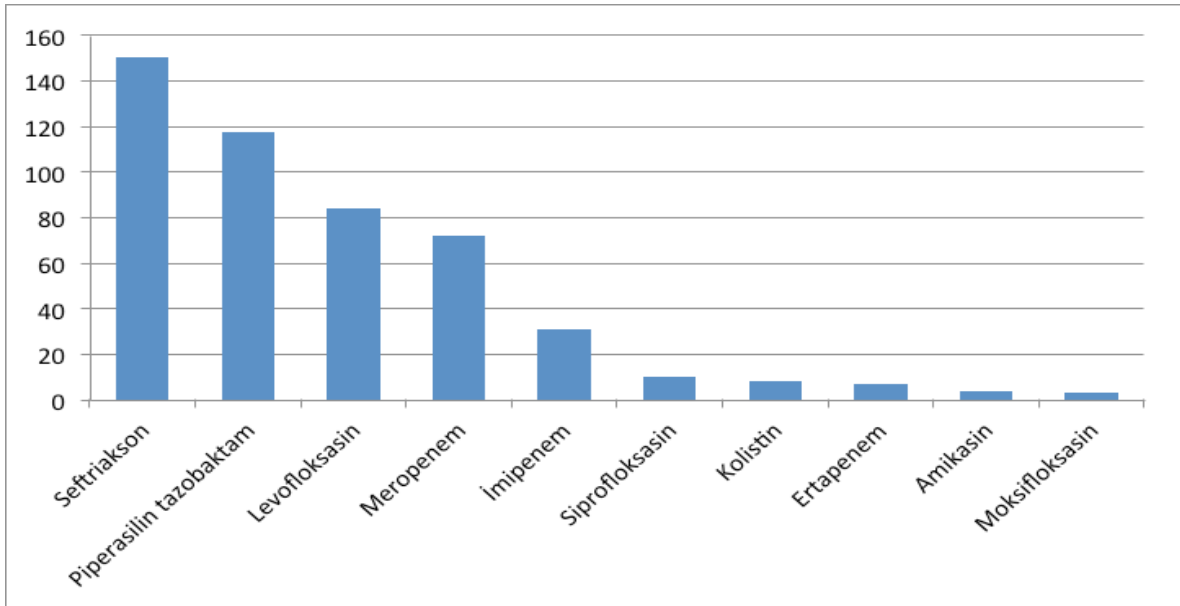
Antibiyotik kullanım miktarı ve seyri

Çalışmamızda 2020 yılında en fazla kullanılan antibiyotiğin 150,72 DDD ile seftriakson olduğu görüldü (Şekil-1). İkinci en sık kullanılan antibiyotik 117,34 DDD ile piperasilin tazobaktam, üçüncü ise 84,14 DDD ile levofloksasindi.

PTZ antibiyotik kullanım miktarı açısından yıllar içinde anlamlı farklılık görülmüştür ($F=3,412$; $p=0,036$) (Tablo-1). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan karşılaştırmalar sonucunda; 1, 2, 3 ve 4.yıl ile 5.yıl arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. PTZ antibiyotik kullanım miktarı 5. yılda, 1, 2, 3 ve 4.yıllara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Meropenem için de yıllara göre kullanım miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=10,415$; $p<0,001$) (Tablo-1). Karşılaştırmalar sonucunda; 1, 2 ve 3.yıl ile 5.yıl arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 5.yıl meropenem antibiyotik kullanım miktarı, 1, 2 ve 3.yıla göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Fakat 4. yıl ile 5. yıl arasında anlamlı fark bulunamadığından pandemi dönemi antibiyotik kullanım değişikliğine atfedilemedi.

Yıllara göre levofloksasin antibiyotik kullanım miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=4,208$; $p=0,018$) (Tablo-1).



Şekil 1. 2020 yılı antibiyotik kullanım miktarları (DDD)

Yapılan karşılaştırmalar sonucunda; 1 ve 4.yıl ile 5.yıl arasında anlamlı farklılık görüldü. 5.yıl levofloksasin antibiyotik kullanım miktarı, 1 ve 4.yıla göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Kolistin antibiyotik kullanımı için de yıllar içinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir (F=6,679; p=0,003) (Tablo-1). Anlamlı farkın tespiti için yapılan

karşılaştırmalar sonucunda; 1, 2 ve 3.yıl ile 5.yıl arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 1, 2 ve 3.yıl Kolistin antibiyotik kullanım miktarı, 5.yıla göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. 4. yıl ile 5. yıl arasında anlamlı fark bulunamadı ve pandemi dönemi ile ilişkilendirilmedi.

Tablo 1. Yıllara göre antibiyotik kullanım miktarlarının karşılaştırılması

Antibiyotik miktarı	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	p*
Seftriakson	236,06±30,42	174,27±37,69	195,93±10,89	164,59±36,06	150,72±41,00	F=4,069 p=0,020 [1-5]
Piperasilin tazobaktam	48,60±11,63	57,12±3,38	57,65±5,08	68,51±5,38	117,41±34,12	F=11,077 P<0,001 [1,2,3,4-5]
İmipenem	43,91±7,68	39,44±3,33	34,83±8,18	16,46±2,90	31,23±23,60	F=3,135 p=0,046 [1-4]
Meropenem	35,70±6,21	38,59±6,65	43,98±9,17	55,37±6,41	72,26±14,84	F=10,415 P<0,001 [1,2,3-5]
Ertapenem	7,08±2,12	6,86±1,15	9,10±2,86	9,65±2,39	7,11±1,12	F=1,634 p=0,217
Amikasin	7,19±1,92	5,89±1,74	3,59±1,14	3,52±0,65	3,79±1,27	F=5,464 p=0,006 [1-3,4,5]
Siprofloksasin	8,88±3,41	13,67±1,62	10,62±0,99	12,26±1,22	10,11±6,45	F=1,209 p=0,348
Levofloksasin	14,69±3,55	24,61±5,93	23,96±5,53	21,10±6,42	84,14±61,09	F=4,208 p=0,018 [1,4-5]
Moksifloksasin	3,94±1,56	5,92±1,68	4,54±2,23	3,95±1,65	2,96±0,75	F=1,750 p=0,192
Kolistin	15,13±3,32	13,21±1,61	13,50±1,36	9,77±2,72	8,46±0,62	F=6,679 p=0,003 [1,2,3-5 [1-4]

*Normal dağılıma sahip olan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hastane enfeksiyonlarına sebep olan mikroorganizmaların değişimi

Yıllara göre hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizma oranları değerlendirildi. Yıllara göre *A. baumani*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* yüzdeleri karşılaştırıldı. 2020 yılında

önceki her bir yıla göre *A. baumani*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* oranları arasında farklılık yoktu (p:0,209, p:0,279, p:0,182). *K. pneumoniae* için 2016 yılına göre 2018 ve 2020 yıllarında artış vardı (p:0,021) (Tablo-2). Pandemi dönemine ait mikroorganizma dağılım değişikliği gözlenmedi.

Tablo 2. Yıllara göre hastane enfeksiyonları etkeni olan mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması

Değişken	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	p*	
<i>Acinetobacter baumani</i>	29,1	36,9	32,5	29,8	33,9	0,209	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,2	11,5	9,0	11,6	8,8	0,279	-
<i>Enterobacter spp.</i>	8,9	6,5	6,5	8,2	5,1	0,125	-
<i>E. coli</i>	17,5	20,4	16,0	16,4	15,7	0,182	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,7	15,7	21,7	17,6	21,5	0,021	[2-3,5]

*Kruskal-Wallis H test

Mikroorganizmaların pandemi döneminde direnç oranlarındaki değişim

A. baumannii için 2020 yılında önceki yıllara göre artan bir direnç oranı tespit edilmedi (Tablo-3). P. aeruginosa için 2020 yılında önceki yıllara göre değişen bir direnç oranı tespit edilmedi (Tablo-4). E. coli için yıllara göre piperasilin dirençli suşların oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($\chi^2=20,760$; $p<0,001$) (Tablo-5). Karşılaştırmalar sonucunda 5.yıldaki piperasilin direnç oranı, 1, 2, 3 ve 4.yıldakine göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Şekil-2). K. pneumonia için de yıllara göre piperasilin dirençli suşların farklılık gösterdiği görüldü ($\chi^2=19,256$; $p=0,001$) (Tablo-6). İstatistiksel olarak; 5.yıldaki piperasilin direnç oranı, 1, 2, 3

ve 4.yıldakine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (Şekil-2).

Antibiyotik kullanımı ile direnç değişiminin korelasyonu

Pandeminin başladığı 2020 yılı için önceki dört yıla göre piperasilin+tazobaktam kullanımı artmışken, yine 2020 yılı için önceki dört yıla göre K. pneumoniae ve E. coli için piperasilin direnci anlamlı olarak artış gösterdi. PTZ kullanımı ile K. pneumoniae ve E. coli için piperasilin direnci arasında pozitif korelasyon görüldü ($p<0,01$).

Levofloksasin duyarlılığı rutin olarak çalışılmadığından direnç düzeyindeki değişikliği değerlendirilmedi.

Tablo 3. Acinetobacter baumannii'nin yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		p*
	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	
Direnç yüzdesi											
Amikasin	93,81±6,40	92,8 [80,0-100,0]	97,19±4,26	100,0 [88,9-100,0]	91,49±9,97	92,8 [70,6-100,0]	83,32±16,21	86,6 [60,0-100,0]	84,61±17,56	87,5 [50,0-100,0]	$\chi^2=7,304$ $p=0,121$
Meropenem	93,81±6,40	92,8 [80,0-100,0]	99,40±2,06	100,0 [92,9-100,0]	92,37±6,00	92,6 [82,4-100,0]	89,06±11,11	88,2 [66,7-100,0]	94,04±6,70	96,4 [83,3-100,0]	$\chi^2=11,644$ $p=0,020$ [2-1,3,4]
Imipenem	96,30±6,32	96,2 [80,0-100,0]	99,40±2,06	100,0 [92,9-100,0]	93,38±5,07	92,9 [92,4-100,0]	88,28±11,04	86,6 [73,3-100,0]	96,70±6,43	96,2 [81,8-100,0]	$\chi^2=13,844$ $p=0,008$ [2-3,4]
Kolistin	0,47±1,60	0,0 [0,0-5,7]	2,97±5,21	0,0 [0,0-16,7]	1,19±4,12	0,0 [0,0-14,3]	00,00±0,00	00,0 [00,0-00,0]	00,00±0,00	00,0 [00,0-00,0]	$\chi^2=1,889$ $p=0,756$

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 4. *Pseudomonas aeruginosa*'nın yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

Direnç yüzdesi	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		p*
	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	
Siproflaksasin	75,58±23,62	75,7 [42,9-100,0]	44,19±30,58	33,3 [0,0-100,0]	45,23±29,19	42,2 [0,0-100,0]	41,53±31,68	50,0 [0,0-100,0]	38,33±39,48	42,2 [0,0-100,0]	$\chi^2=10,977$ $p=0,027$ [1-2]
Amikasin	19,09±19,30	17,1 [0,0-50,0]	23,77±17,34	25,0 [0,0-50,0]	25,69±29,61	12,5 [0,0-66,7]	11,25±18,11	0,0 [0,0-50,0]	18,94±32,08	0,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=3,453$ $p=0,485$
Piperasilin	41,53±33,59	46,4 [0,0-100,0]	53,33±27,39	50,0 [33,3-100,0]	45,23±24,48	50,0 [0,0-75,0]	49,31±31,76	50,0 [0,0-100,0]	36,51±40,62	25,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=1,034$ $p=0,905$
Piperasilin + tazobaktam	29,79±27,87	25,4 [0,0-80,0]	43,63±22,12	33,3 [20,0-100,0]	37,78±24,76	33,3 [0,0-75,0]	45,14±31,76	45,0 [0,0-100,0]	36,51±40,62	25,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=2,075$ $p=0,722$
Meropenem	37,07±23,83	41,4 [0,0-75,0]	49,33±20,32	45,0 [28,6-100,0]	37,78±32,68	33,3 [0,0-100,0]	36,81±29,06	36,7 [0,0-100,0]	16,67±32,49	0,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=8,908$ $p=0,063$
Imipenem	50,22±28,75	50,0 [0,0-100,0]	50,46±25,74	41,7 [25,0-100,0]	41,02±30,99	33,3 [0,0-100,0]	34,03±30,96	36,7 [0,0-100,0]	25,76±40,39	0,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=6,336$ $p=0,175$

*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 5. *E.coli*'nin yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

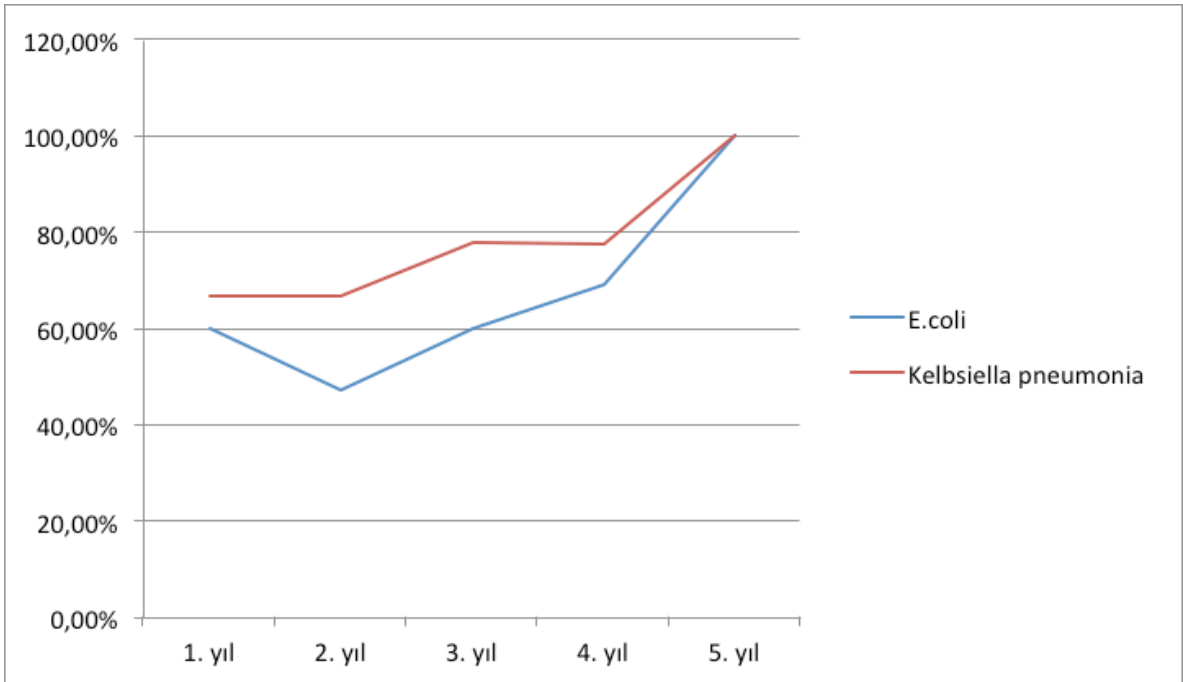
Direnç yüzdesi	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		p*
	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	
Siproflaksasin	-	-	-	-	57,23±26,67	63,3 [0,0-87,5]	66,87±28,03	66,7 [0,0-100,0]	83,75±19,32	90,0 [50,0-100,0]	$\chi^2=6,714$ $p=0,035$ [3-5]
Amikasin	2,71±6,52	0,0 [0,0-20,0]	7,50±10,01	3,8 [0,0-33,3]	9,19±10,41	6,3 [0,0-28,6]	19,23±30,74	0,0 [0,0-100,0]	12,08±16,58	0,0 [0,0-50,0]	$\chi^2=3,874$ $p=0,423$
Piperasilin	55,63±22,43	60,0 [20,0-100,0]	51,14±19,19	47,2 [25,0-83,3]	53,07±23,86	60,0 [0,0-83,3]	67,31±28,71	69,0 [0,0-100,0]	91,36±12,06	100,0 [75,0-100,0]	$\chi^2=20,760$ $P<0,001$ [1,2,3,4-5]
Piperasilin + tazobaktam	37,64±19,18	33,3 [20,0-80,0]	28,57±15,69	31,0 [0,0-50,0]	40,38±18,14	41,4 [0,0-66,7]	54,19±29,14	50,0 [0,0-100,0]	36,57±28,42	25,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=7,681$ $p=0,104$
Meropenem	6,31±10,82	0,0 [0,0-33,3]	6,30±7,95	0,0 [0,0-18,2]	5,14±9,47	0,0 [0,0-25,0]	11,14±15,31	3,8 [0,0-50,0]	5,36±10,04	0,0 [0,0-25,0]	$\chi^2=1,889$ $p=0,756$
Imipenem	4,44±6,87	0,0 [0,0-16,7]	5,14±7,70	0,0 [0,0-18,2]	5,49±8,26	0,0 [0,0-20,0]	10,64±19,31	0,0 [0,0-50,0]	3,27±7,98	0,0 [0,0-25,0]	$\chi^2=1,172$ $p=0,883$
Seftriakson	54,17±19,84	50,0 [20,0-83,3]	55,38±24,35	61,1 [0,0-92,3]	63,87±24,53	69,0 [0,0-87,5]	69,62±27,28	69,00 [0,0-100,0]	74,72±28,35	75,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=9,720$ $p=0,045$ [1,2-5]

*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 6. *Klebsiella pneumoniae*'nin yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

Direnç yüzdesi	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		p*
	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S$	Medyan [Min-Max]	
Siproflaksasin	68,98±21,77	66,7 [33,3-100,0]	65,88±19,64	66,7 [33,3-100,0]	74,58±18,50	75,0 [40,0-100,0]	72,34±16,20	70,7 [50,0-100,0]	77,42±28,86	80,4 [0,0-100,0]	$\chi^2=3,804$ p=0,433
Amikasin	31,96±20,63	33,3 [0,0-63,6]	17,57±15,25	19,4 [0,0-40,0]	15,16±14,48	13,3 [0,0-40,0]	18,69±15,07	20,8 [0,0-50,0]	27,00±17,04	29,2 [0,0-50,0]	$\chi^2=7,362$ p=0,423
Piperasilin	66,34±19,53	66,7 [33,3-100,0]	70,13±20,40	66,7 [40,0-100,0]	75,54±16,05	77,8 [42,9-100,0]	77,69±20,21	77,5 [50,0-100,0]	97,42±6,04	100,0 [83,3-100,0]	$\chi^2=19,256$ P<0,001 [1,2,3,4-5]
Piperasilin + tazobaktam	65,81±18,71	66,7 [33,3-100,0]	64,28±19,60	66,7 [33,3-100,0]	73,31±19,26	77,8 [28,6-100,0]	65,06±24,90	75,0 [0,0-90,0]	77,90±28,33	77,5 [0,0-100,0]	$\chi^2=5,569$ p=0,234
Meropenem	37,51±19,90	36,7 [0,0-66,7]	30,86±22,35	29,2 [0,0-80,0]	49,53±14,82	50,0 [28,6-66,7]	38,65±19,12	45,0 [0,0-66,7]	50,17±30,58	50,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=6,665$ p=0,155
Imipenem	35,98±21,01	36,7 [0,0-66,7]	30,23±19,65	29,2 [0,0-60,0]	43,52±15,07	41,0 [25,0-66,7]	32,82±19,57	33,3 [0,0-57,1]	50,46±33,25	45,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=4,161$ p=0,385
Seftriakson	83,96±12,85	82,9 [66,7-100,0]	74,56±17,75	70,8 [50,0-100,0]	79,28±16,32	81,7 [50,0-100,0]	85,14±17,52	91,7 [50,0-100,0]	84,92±26,69	100,0 [0,0-100,0]	$\chi^2=5,974$ p=0,201

*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Şekil 2. *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* yıllara göre piperacilin direnç değişimi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda PTZ ve levofloksasin kullanımının pandemi dönemince ciddi boyutlarda arttığı tespit edildi. Buna karşılık artan antibiyotik kullanımına oranla mikroorganizmalarda artan bir direnç oranı görülmedi. Bu çalışma pandemi döneminde antibiyotik kullanımındaki değişikliğinin, antibiyotik direnci düzeylerindeki kısa vadeli etkisini göstermektedir. Buna rağmen bu sonuçlar, antimikrobiyal direnç gelişiminde artan antibiyotik kullanımının etkisini tekrar düşünmeye sevk etmektedir.

Pandemi döneminde hastanemizde kullanılan antibiyotiklerden PTZ ve levofloksasin kullanım miktarında belirgin artış vardı. Levofloksasin toplum kökenli pnömonilerde rehberler tarafında ampirik tedavide önerilmektedir (13). PTZ ise çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar için risk taşıyan hastalarda antipseudomonal betalaktam olarak önerilmektedir (14). Hastanelere pandemi süresince başvuran pnömoni hastalarındaki artış, pnömoni tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin tüketiminde artışı yanında getirmiştir. Langford ve arkadaşları tarafından yürütülen bir metaanaliz çalışmasında 2020 yılı Nisan ayından önce covid 19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %71.9'unun antibiyotik aldığı ancak bunların yalnızca %6.9'unun bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Pandemi döneminde COVID-19 için spesifik tedavinin olmaması kritik hastalarda antibiyotik kullanımı yönünde baskıya sebep olmuştur (16). Sağlık sistemi üzerinde oluşan öngörülme boyutlardaki yük sebebiyle sağlık hizmeti sunmakta birçok ülke sorun yaşamakta ve buna bağlı mortalite artmaktadır (17). Pandeminin sağlık sistemi üzerindeki bu artan yük, antimikrobiyal direnç dahil diğer tüm sağlık sorunlarının ikinci plana atılmasının en büyük sebebi gibi görünmektedir (18). Artmış olan PTZ kullanımı, artmış PTZ direncinde anlamlı bir artış söz konusu değildi. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) verilerine göre 2016-2020 yılları arasında *P. aureginosa*, *K. pneumonia* ve *E. coli* için PTZ direnç

değişimi sırasıyla %48,73-51,62, %74-79,82 ve 49,62-31,97 olup çalışmamıza benzer şekilde belirgin bir farklılık bulunmamaktaydı (19). Önceki çalışmalarda da artan PTZ kullanımının piprasilin+tazobaktam direncini etkilemediği gösterilmişti (20).

Artan levofloksasin kullanımının çalışmamızda siprofloksasin direncini etkilemediği görülmüştür. UHESA verilerinde de *P. aureginosa*, *K. pneumonia* ve *E. coli* için siprofloksasin direnci, 2020 yılında özellikle artan bir eğilim göstermemiştir (19). Sedlakova ve ark. bize benzer şekilde kinolon kullanımı ile siprofloksasin direnci arasında bir ilişki olmadığını göstermişler (21). Literatürde florokinolonların artan kullanımı, gram-negatif basillerde daha yüksek siprofloksasin direnci ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (22,23). Yang ve ark. artan levfloksasin kullanımının da tüm kinolonlara dirençli suşların seçildiğini bildirmişlerdir (24). Aksine Kim ve ark. ise hastaneler arasında kinolon kullanımı ile kinolon direncinin negatif korelasyon gösterdiği bildirdiler (25). Mulder ve ark. siprofloksasin direncini kinolon kullanımı ile ilişkili bulmamış; kalsiyum takviyeleri ve proton pompa inhibitörü kullanımı ile ilişkili bulmuşlardır (26). Antimikrobiyal direnç gelişiminde antibiyotik kullanım miktarı direnç gelişimini sağlayan tek parametre olmadığından, literatürde bu şekilde zıt verileri görmek mümkündür.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; birincisi, bu çalışma 700 yataklı, 58 yıldır hizmet vermekte olan 3. basamak bir hastanede yapıldı. Bu nedenle, antibiyotik tüketiminin ve antimikrobiyal direnç oranının fazla olduğu bir merkezdi. İkinci olarak, sadece antibiyotik tüketimi ile antimikrobiyal direnç arasındaki ilişki değerlendirildi. Bazı antibiyotiklerin tüketimi, antimikrobiyal direnci tek başına indüklemeyebilir. Üçüncü kısıtlılık ise özellikle pandemi dönemi değerlendirildiği için, son bir yıldaki antibiyotik miktarındaki artış ile antimikrobiyal direnç ilişkisi irdelendi. Pandemi süresinde kullanımı belirgin olarak artmış olan antibiyotikler daha uzun sürede dirençli suşların baskın olarak hastane enfeksiyonu etkeni olabileceğinden optimal sonucu yansıtmayabilir.

Sonuç olarak, antimikrobiyal direnç sorunu pandemi döneminde geri plana itilse bile sağlık sisteminin önündeki en büyük tehditlerden biridir. Antimikrobiyal direnci antibiyotik tüketim miktarı dışında birçok faktörün etkileyebileceğini unutmamak gerekir. Pandemi döneminde artan antibiyotik tüketim

miktarının tetikleyeceği dirençli suşların baskın hale gelme sorunu, önümüzdeki yıllarda daha görünür hale gelecektir ve direnç modellerini yakından takip etmek gerekir. Şüphesiz ki çok merkezli ve daha geniş bir çalışma bu konuda bize daha sağlam veriler sunacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:28.06.2021 ve Karar No: 114/12).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Adebisi, Y. A., Jimoh, N. D., Ogunkola, I. O., Uwizeyimana, T., Olayemi, A. H., Ukor, N. A., et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health*. 2021;49(1):51.
2. Iwu CJ, Jordan P, Jaja IF, Iwu CD, Wiysonge CS. Treatment of COVID-19: implications for antimicrobial resistance in Africa. *Pan Afr Med J*. 2020;35(2):119.
3. <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. Accessed date: 6 June 2021.
4. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229-41.
5. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Accessed date: 22 June 2021.
6. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):3-13 Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British Medical Bulletin*, 2015;116:105-13.
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Accessed date: 15 June 2021.
8. Sabtu, N., Enoch, D. A., Brown, N. M. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how?. *British medical bulletin*. 2015;116(1):105-113.
9. <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf> / Accessed 30 May 2021.
10. https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Accessed 18 October 2021.
11. <http://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2013/03/Criterios-de-IN-2013.pdf>. Accessed 15 May 2021.
12. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf. Accessed 22 May 2021.
13. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2019;200(7):45-67.
14. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, 2016; 63(5):61-111.
15. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/co-infection-and-Antimicrobial-Stewardship/>. Accessed 25 June 2021.
16. Nieuwlaat, R., Mbuagbaw, L., Mertz, D., Burrows, L. L., Bowdish, D. M., Moja, L., et al. Coronavirus Disease 2019 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clinical Infectious Diseases*, 2021;72(9):1657-9.
17. Hamid, H., Abid, Z., Amir, A., Rehman, T. U., Akram, W., & Mehboob, T. Current burden on healthcare systems in low-and middle-income countries: recommendations for emergency care of COVID-19. *Drugs & Therapy Perspectives*, 2020;36(10):466-8.
18. Blandino, G. Cancer at the time of the COVID-19 hurricane. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020;39(1):74.
19. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/shie/shie-liste/shie-raporlar.html>. Accessed 30 May 2021.
20. Lee, J., Oh, C. E., Choi, E. H., Lee, H. J. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *International Journal of Infectious Diseases*, 2103; 17(8): e638-e643.

21. Sedláková MH, Urbánek K, Vojtová V, Suchánková H, Imwensi P, Kolář M. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC Res Notes*. 2014;7:454.
22. Zemkova M, Kotlarova J, Merka V, Cermak P, Vlcek J, Jebavy L. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates at the department of clinical hematology. *New Microbiol*. 2007;30(4):423-30.
23. Merlin, C. Reducing the consumption of antibiotics: would that be enough to slow down the dissemination of resistances in the downstream environment?. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:33.
24. Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., Xiao, Y. Association between the rate of fluoroquinolones-resistant gram-negative bacteria and antibiotic consumption from China based on 145 tertiary hospitals data in 2014. *BMC infectious diseases*, 2020, 20(1):269.
25. Kim, B., Kim, Y., Hwang, H., Kim, J., Kim, S.W. and Bae, I.G. (2018) Trends and Correlation between Antibiotic Usage and Resistance Pattern among Hospitalized Patients at University Hospitals in Korea, 2004 to 2012: A Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 97, e13719.
26. MULDER, Marlies, et al. Risk factors for resistance to ciprofloxacin in community-acquired urinary tract infections due to *Escherichia coli* in an elderly population. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, 72.1: 281-H59.