

COVID-19 Pandemisinde Antibiyotik Kullanımının Hastane Enfeksiyonları Etkenlerinin Dağılımına ve Antibiyotik Direncine Etkisi

Arif Dođan Habilođlu¹, Gönül Çiçek Şentürk¹, Yunus Gürbüz¹, Ezgi Gizem Şibar¹, Nilgün Altın¹, Esengül Şendađ¹, İrfan Şencan¹

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

- Antimikrobiyal direnç, küresel salgının ortaya çıkmasından önce de varolan COVID-19 pandemisinin gölgesinde kalan bir tehlikedir.
- Pandemi yönetiminde yaşanan krizlerde antimikrobiyal yönetim programları geri plana atılmıştır.
- COVID-19 pnömonisi tedavisinde uygun olmayan antibiyotik kullanımı ve antibiyotik kullanım miktarlarında artış görülmüştür.

•Adebisi, Y. A., Jimoh, N. D., Ogunkola, I. O., Uwizeyimana, T., Olayemi, A. H., Ukor, N. A., Lucero-Prisno, D. E 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.

•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. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.35.23713


•<https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. Accessed date: 6 June 2021

- Artan antibiyotik kullanımı artan antimikrobiyal direnç riski ile çoğunlukla birbiriyle ilişkilidir.
- Direnç artışına bağlı olarak mortalite, morbidite ve tıbbi maliyetlerin artması kaçınılmaz hale gelmektedir.
- Dünya Sağlık Örgütü 2019'da antimikrobiyal direnci sağlık sistemleri için en büyük tehditlerden biri olarak değerlendirdi.

•Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229–241. doi:10.1177/2042098614554919


•Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):3–13Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British Medical Bulletin*, 2015;116:105–113

•<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Accessed date: 15 June 2021

- 
- Antibiyotik direnci pandemi öncesinde de global problem olup, bununla baş etmek için antimikrobiyal yönetim programları uygulamalıdır.
 - Bu çalışma ile pandemide antimikrobiyal yönetim programlarında aksaklığa bağlı artan antibiyotik kullanımı, bunun antimikrobiyal direnç üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.


- Çalışma 2016-2020 yılları arasında *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* etken olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar ile takip edilen hastaları değerlendirdik
- Hastane enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlandı
- Hastane enfeksiyonlarını santral kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonu takip edilen hastane ilişkili enfeksiyonları oluşturmaktaydı

- Her bir yıllık süreçte hastane etkeni olarak tespit edilen *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* suşları bir grubu temsil etmekteydi.
- 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.

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

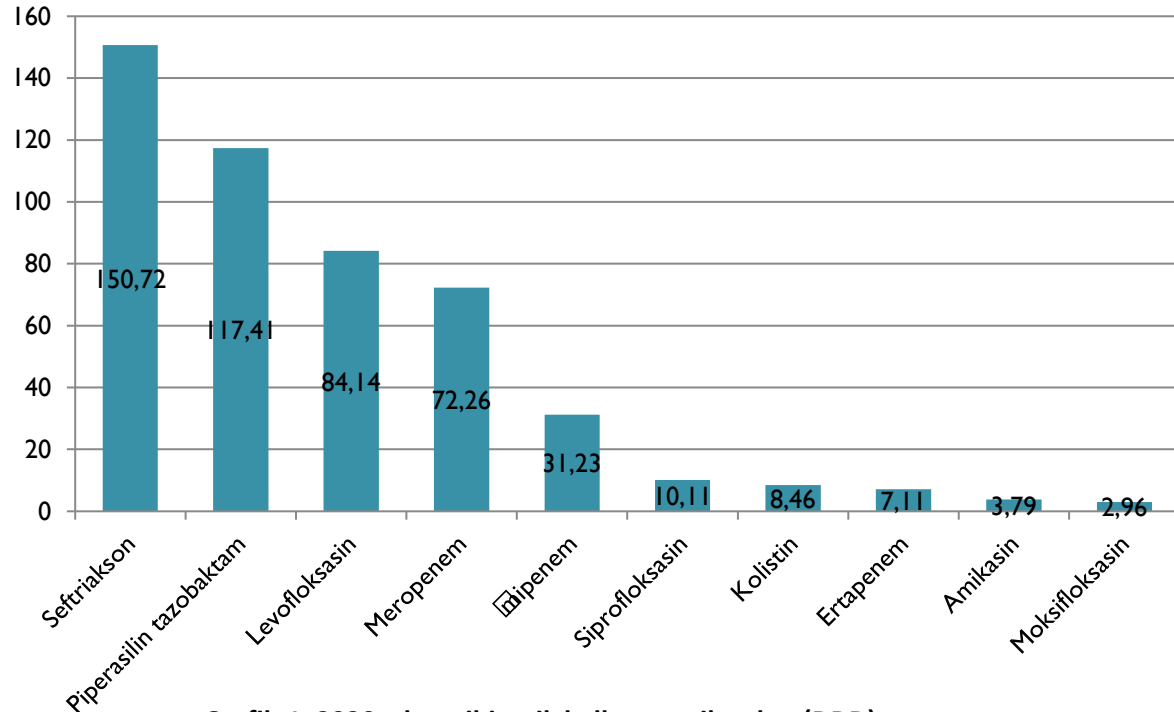
Çalışmada değerlendirilmiş oral ve parenteral antibiyotikler:

- 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)

- 
- Hastane eczanesinin elektronik veri tabanından antibiyotik kullanım miktarı alındı
 - Hastanede yatan hasta günleri hastanenin idari veri tabanından alındı
 - Antibiyotik tüketimi, her bir antibiyotik için yatarak tedavi gören 1000 gün başına tanımlanan günlük doza (DDD) göre standardize edildi
 - İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapıldı

Antibiyotik kullanım miktarı

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



Grafik-1: 2020 yılı antibiyotik kullanım miktarları (DDD)

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]

Hastane Enfeksiyonlarına Etken Mikroorganizmaların Değişimi

- Yıllara göre *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli* ve *Klebsiella pneumoniae* yüzdeleri karşılaştırıldı.
- *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. Coli* oranları arasında 2020 yılında önceki her bir yıla göre farklılık yoktu ($p>0,5$). *Klebsiella pneumoniae* için 2016 yılına göre 2018 ve 2020 yıllarında artış vardı ($p<0,5$).
- Pandemi dönemine ait olacak mikroorganizma dağılım değişikiliği gözlenmedi.

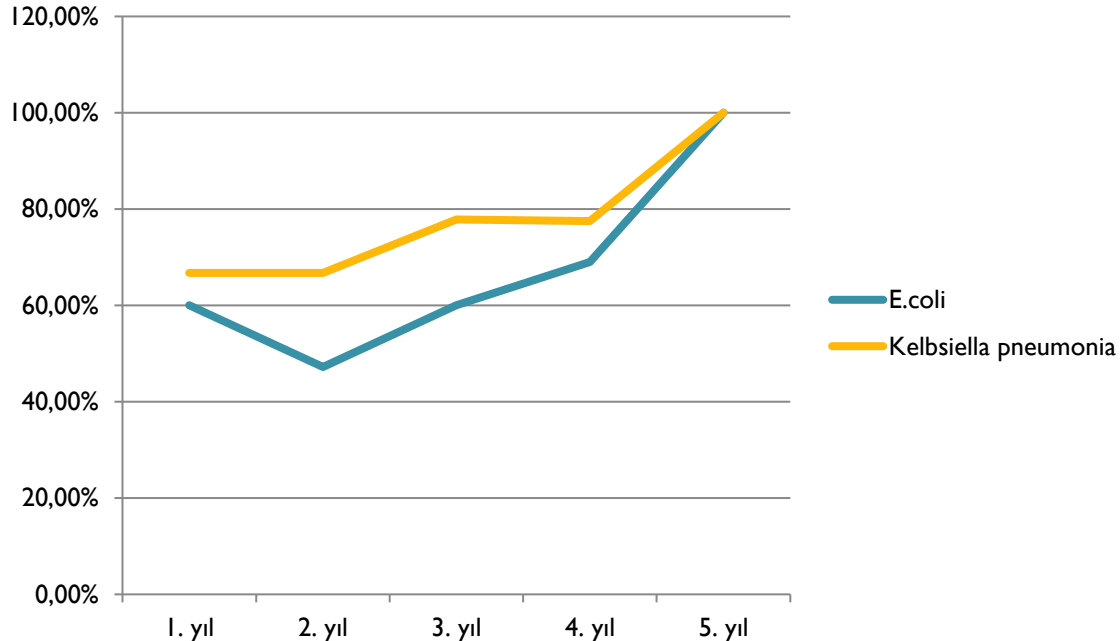
Tablo 2. Yıllara göre hastane enfeksiyonları etkeni olan mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması

Deęişken	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>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]

Mikroorganizmaların Direnç Oranlarındaki Değişim

- *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* için 5.yıldaki piperasilin direnç oranı, 1, 2, 3 ve 4.yıldakine göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($\chi^2=20,760$; $p<0,001$, $\chi^2=19,256$; $p=0,001$)

Grafik-2: *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* yıllara göre piperacilin direnç değişimi



Tablo 3. *E.coli* nin'in yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

										p*
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

Tablo 4. *Klebsiella pneumoniae* nin yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

Direnç yüzdesi											p*
	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		
		Medyan [Min-Max]		Medyan [Min-Max]		Medyan [Min-Max]		Medyan [Min-Max]		Medyan [Min-Max]	
Siproflaksasin	68,98±21,7 7	66,7 [33,3-100,0]	65,88±19,6 4	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 ±28,8 6	80,4 [0,0-100,0]	χ ² =3,804 p=0,433
Amikasin	31,96±20,6 3	33,3 [0,0-63,6]	17,57±15,2 5	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 ±17,0 4	29,2 [0,0-50,0]	χ ² =7,362 p=0,423
Piperasilin	66,34±19,5 3	66,7 [33,3-100,0]	70,13±20,4 0	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]	χ ² =19,256 P<0,001 [1,2,3,4-5]
Piperasilin + tazobaktam	65,81±18,7 1	66,7 [33,3-100,0]	64,28±19,6 0	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 ±28,3 3	77,5 [0,0-100,0]	χ ² =5,569 p=0,234
Meropenem	37,51±19,9 0	36,7 [0,0-66,7]	30,86±22,3 5	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 ±30,5 8	50,0 [0,0-100,0]	χ ² =6,665 p=0,155
Imipenem	35,98±21,0 1	36,7 [0,0-66,7]	30,23±19,6 5	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 ±33,2 5	45,0 [0,0-100,0]	χ ² =4,161 p=0,385
Seftriakson	83,96±12,8 5	82,9 [66,7-100,0]	74,56±17,7 5	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 ±26,6 9	100,0 [0,0-100,0]	χ ² =5,974 p=0,201

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii* yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması


Direnç						p*
	1.yıl	2.yıl	3.yıl	4.yıl	5.yıl	

Tablo 6. *Pseudomonas aeruginosa* nın yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılması

Direnç yüzdesi											p*
	1.yıl		2.yıl		3.yıl		4.yıl		5.yıl		
		Medyan [Min- Max]		Medyan [Min- Max]		Medyan [Min- Max]		Medyan [Min- Max]		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]	$\chi^2=10,97$ 7 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

Antibiyotik Kullanımı ile Direnç Değişiminin Korelasyonu

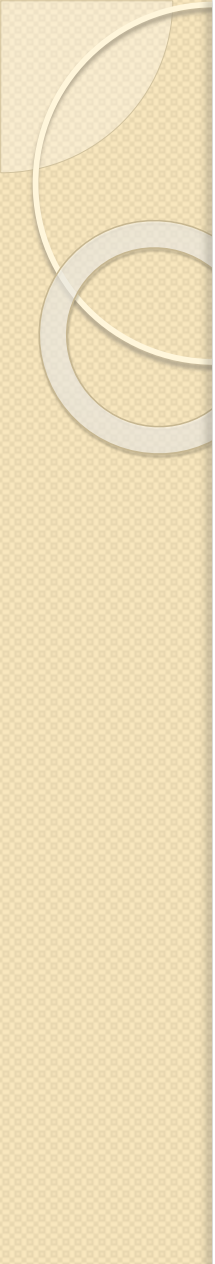
- Pandeminin başladığı 2020 yılı için önceki dört yıla göre piperasilin+tazobaktam kullanımı artmışken, yine 2020 yılı için önceki dört yıla göre *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli* için piperasilin direnci anlamlı olarak artış gösterdi.
- PTZ kullanımı ile *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli* için piperasilin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

- 
- Levofloksasin duyarlılığı rutin olarak çalışılmadığından direnç düzeyindeki değişikliği değerlendirilmedi.
 - Artmış levofloksasin kullanımının siprofloksasin direncini de etkilemediği gösterildi

TARTIŐMA

- Çalışmamızda PTZ ve levofloksasin kullanımının pandemi döneminde ciddi boyutlarda arttığını tespit ettik
- Bu alıŐma pandemi döneminde antibiyotik kullanımındaki deđiŐikliđinin, antibiyotik direnci düzeylerindeki kısa vadeli etkisi göstermektedir
- Buna karŐılık artan antibiyotik kullanımına oranla mikroorganizmalarda artan bir direnç oranı görülmedi

- Hastanelere pandemi süresince başvuran pnömoni hastalarındaki artış, pnömoni tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin tüketiminde artışı yanında getirmiştir.
- COVID-19 pnömonisi ile yatan hastaların %71,9 una antibiyotik verilmişken sadece %6,9 unda bakteriyel enfeksiyon tespit edilmesi, bu dönemde uygunsuz antibiyotik kullanımının büyüklüğünü göstermektedir.

- 
- Pandemi döneminde COVID-19 için spesifik tedavinin olmaması kritik hastalarda antibiyotik kullanımı yönünde baskıya sebep olmuştur.
 - Pandeminin sağlık sistemi üzerindeki bu artan yük, antimikrobiyal direnç dahil diğer tüm sağlık sorunlarının ikinci plana atılmasının en büyük sebebi gibi görünmektedir.

•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):1657-1659

•Blandino, G. Cancer at the time of the COVID-19 hurricane. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020;39(1):74.

doi: [10.1186/s13046-020-01575-1](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01575-1)

- Artmış olan PTZ kullanımı, artmış PTZ direncinde anlamlı bir artış söz konusu değildi
- Ulusal hastane enfeksiyonları sörveyans ağı (UHESA) verilerine göre 2016-2020 yılları arasında *Pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumonia* ve *E.coli* için PTZ direnç değişimi sırasıyla %48,73-51,62, %74-79,82 ve 49,66-34,98 olup çalışmamıza benzer şekilde belirgin bir artış bulunmamaktaydı
- Lee ve ark 10 yıllık süre boyundca hastanede yatan hastalardan elde edilmiş *Klebsiella pneumonia* ve *E.coli* şuslarında PTZ kullanımının piperasilin+tazobaktam direncini etkilemediği gösterilmişti

• https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar_db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2020.pdf

• 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.

DOI: [10.1016/j.ijid.2013.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.030)

- Artan levofloksasin kullanımının çalışmamızda siprofloksasin direncini etkilemediği görülmüştür.
- UHESA verilerinde de *Pseudomonas aureginosa*, *Klebsiella pneumonia* ve *E.coli* için siprofloksasin direnci, 2020 yılında özellikle artan bir eğilim göstermemiştir
- Sedlakova ve ark. 10 yıllık süre zarfında 113.027 suş le yapıtıkları çalışmada, benzer şekilde kinolon kullanımı ile siprofloksasin direnci arasında bir ilişki olmadığını göstermişler

- Yang ve ark. artan levofloksasin kullanımının da tüm kinolonlara dirençli suşların seçildiğini bildirmişlerdir
- Kim ve ark. ise hastaneler arasında kinolon kullanımı ile kinolon direncinin negatif korelasyon gösterdiği bildirdiler
- Mulder ve ark. siprofloksasin direncini kinolon kullanımı ile ilişkili bulmamış; kalsiyum takviyeleri ve proton pompa inhibitörü kullanımı ile ilişkili bulmuşlar


•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.

•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. doi: 10.1097/MD.00000000000013719

•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: 281-289

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 ilişkiyi değerlendirdik. Bazı antibiyotiklerin tüketimi, antimikrobiyal dirençi tek başına indüklemeyebilir

- 
- Üçüncü olarak ise özellikle pandemi dönemini değerlendirmek istediğimiz için, son bir yıldaki antibiyotik miktarındaki artış ile antimikrobiyal direnç ilişkisini irdeledik. Pandemi süresinde kullanımı belirgin olarak artmış olan antibiyotikler daha ileriki dönemlerde dirençli suşların baskın olabileceğinden optimal sonucu yansıtmayabilir.

Sonuç:

- Antimikrobiyal direnç sorunu pandemi döneminde geri plana itilse de sağlık sisteminin önündeki en büyük tehditlerden biridir.
- Antimikrobiyal direnci antibiyotik tüketim miktarı dışında birçok faktörün etkileyebilmektedir.
- Pandemi döneminde artan antibiyotik tüketim miktarının tetikleyeceği dirençli suşların baskın hale gelme sorunu, önümüzdeki yıllarda daha görünür hale gelebilir ve direnç modellerini yakından takip etmek gerekir.
- Bu konuda çok merkezli ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 
- Teşekkürler