Özgün Çalışma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2023;57(4):507-534*/doi: 10.5578/mb.20239943

Geliş Tarihi (Received): 11.10.2022 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 25.06.2023

Türkiye'de COVID-19 Pandemi Döneminde Antimikrobiyal Direnç Değişimi

The Change in Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic in Türkiye

Nisel YILMAZ[1](ID), Gülşen ALTINKANAT GELMEZ[2](ID), Güner SÖYLETİR[3](ID), KLİMUD Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu*

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

[1] *University of Health Sciences İzmir Faculty of Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, İzmir, Türkiye.*

[2] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

[2] *Marmara University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.*

[3] Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

[3] *Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.*

**KLİMUD Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu (İsme göre alfabetik olarak sıralanmıştır.) Arzu İlki(ID), Aynur Eren Topkaya(ID), Ayşe İstanbullu Tosun(ID), Devrim Dündar(ID), Duygu Öcal(ID), Ebru Evren(ID), Erdal Özbek(ID), Esra Özkaya(ID), Filiz Yarımçan(ID), Füsün Cömert(ID), Gülşen Hazırolan(ID), Halil Er(ID), Hüseyin Güdücüoğlu(ID), Irmak Baran(ID), Mehmet Soylu(ID), Melike Yaşar Duman(ID), Mervenur Demir Çuha(ID), Mihriban Yücel(ID), Murat Telli(ID), Nezahat Akpolat(ID), Reyhan Yiş(ID), Serap Yağcı(ID), Ufuk Hasdemir(ID), Yeliz Tanrıverdi Çaycı(ID), Zehra Kipritçi(ID).*

***Bu çalışma, 20-24 Ekim 2021'de yapılan 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde sunulmuştur.*

Makale Atıfı: *Yılmaz N, Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Türkiye'de COVID-19 pandemi döneminde antimikrobiyal direnç değişimi. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):507-534.*

ÖZ

Antimikrobiyal direnç (AMD), tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli problemlerden biridir. Koronavirüs hastalığı-2019 [Coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinin AMD üzerindeki etkisi ise halen tartışılmaya devam etmektedir. Bazı araştırmacılar pandeminin AMD oranlarını arttıracağını savunurken diğer araştırmacılar tersini iddia etmektedir. Bu çalışmada, Türkiye'de birincisi COVID-19 pandemisi öncesindeki dönem, ikinci ve üçüncüsü ise pandemi sürecindeki dönem olmak üzere üç kesitsel dönemde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* izolatlarının AMD değişimini araştırmak amaçlanmıştır. COVID-19 pandemi öncesinde (Kasım 2019) ve sürecinde (Kasım 2020 ve Temmuz 2021) hastanelerin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve diğer yataklı kliniklerinde yatan hastaların idrar, kan ve alt solunum yolu örneklerinden etken olarak izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *S.aureus* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim araştırılmıştır. Çalışmaya, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu üyelerinden gönüllü olan toplam 17 hastane katılmıştır. Bakterilerin tanımlanması otomatik bakteri tanımlama sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri ise bir merkezde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle, diğer merkezlerde otomatik antibiyotik duyarlılık test sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) ile yapılmış ve Avrupa Antibiyotik

İletişim (Correspondence): *Prof. Dr. Nisel Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye.*
Tel (Phone): *0532 671 5736,* ***E-posta (E-mail):*** *niseloz@yahoo.com*

Duyarlılık Test Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)] kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık değişimleri Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. p< 0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Kasım 2019'da 1152, Kasım 2020'de 1139 ve Temmuz 2021'de 1739 olmak üzere toplam 4030 izolatın antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları irdelenmiştir. *E.coli* izolatlarında sefotaksim ve seftazidime duyarlılık oranının pandemi döneminde arttığı (sırasıyla, p= 0.04, p= 0.001); nitrofurantoine duyarlılık oranının (p= 0.02) ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranlarının (p< 0.001) azaldığı belirlenmiştir. Diğer tüm incelenen antimikrobiyallerin duyarlılık oranlarının istatistiksel olarak değişmediği görülmüştür. *K.pneumoniae* izolatlarında tüm antimikrobiyallerin duyarlılık oranlarının pandemi döneminde azaldığı, ancak GSBL oranlarının 2019-2020 arası arttığı (p= 0.01), 2020-2021 arası azaldığı (p= 0.02) görülmüştür. Pandemi öncesi ve sonrası olarak değerlendirme yapıldığında ise GSBL oranlarının arttığı saptanmıştır. *S.aureus* izolatlarında ise siprofloksasin (p= 0.0001), levofloksasin (p= 0.003) ve gentamisine (p= 0.005) duyarlılık oranlarının pandemi döneminde arttığı görülmüştür. Diğer antimikrobiyal duyarlılık oranlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. *S.aureus* izolatlarının metisilin direncinin 2019-2020 arasında azalıp (p= 0.03) 2021'de tekrar arttığı (p= 0.04) ve pandemi öncesi dönemdeki orana döndüğü görülmüştür. Çalışma sonuçları; pandemiyle beraber COVID-19 yayılımını azaltmak için alınan önlemlerin (karantina uygulamaları, artan el hijyeni, maske kullanımı ve ulusal/uluslararası seyahat kısıtlaması gibi) GSBL üreten *E.coli* gibi bakterilerin yayılımını ve el hijyen indikatörü olarak değerlendirilen metisiline dirençli *S.aureus* oranını azaltabileceğini düşündürmektedir. Pandeminin ilerleyen dönemlerindeki artış ise el hijyen kurallarına uyumdaki gevşemeyi akla getirmektedir. *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranların azalması ve GSBL oranının artması pandemi döneminde antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanılmasına bağlı olabilir. Ancak, pandemi sona ermişçesine tüm kural ve önlemlerin eskiye döndüğü bugünlerde yapılacak yeni bir çalışma ile bu verilerin desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Antimikrobiyal direnç; COVID-19 pandemisi; Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae; Staphylococcus aureus; Türkiye.*

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most important problems threatening human health worldwide. The impact of the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic on AMR continues to be discussed. Some researchers argue that the pandemic will increase AMR rates, while others suggest the opposite. The aim of this study was to investigate the change in AMR of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* strains in three cross-sectional periods in Türkiye, the first one before the COVID-19 pandemic, the second and the third one during the pandemic. The change in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* strains isolated from urine, blood, and lower respiratory tract samples of patients hospitalized in intensive care units and wards of hospitals before (November 2019) and during the COVID-19 pandemic (November 2020 and July 2021) was investigated in this study. A total of 17 voluntary hospitals, members of the Antibiotic Susceptibility Surveillance Study Group (ADSI) of the Society for Clinical Microbiology Specialists (KLIMUD), participated in the study. Identification of bacteria was performed with automated bacterial identification systems (VITEK2, bioMérieux, France or Phoenix, BD, USA). Antibiotic susceptibility tests were performed in one center with the Kirby-Bauer disc diffusion method and in other centers with automated antibiotic susceptibility test systems (VITEK2, bioMérieux, France or Phoenix, BD, USA), and the results were evaluated according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria. Antibiotic susceptibility ratios were statistically analyzed using either the chi-square or Fisher's exact test. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant. Antibiotic susceptibility test results of a total of 4030 strains; 1152, 1139, and 1739 belonging to November 2019, November 2020, and July 2021, respectively; were examined. While cefotaxime and ceftazidime susceptibility rates in *E.coli* strains increased during the pandemic period compared to previous period (p= 0.04, p= 0.001, respectively); nitrofurantoin sensitivity (p= 0.02) and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) ratios (p< 0.001) were found to be decreased. It was determined that the susceptibility rates of all other examined antimicrobials did not change statistically. It was observed that the susceptibility rates of all antibiotics in *K.pneu-*

moniae isolates decreased during the pandemic period, but the ESBL rates increased between 2019-2020 (p= 0.01) and decreased between 2020-2021 (p= 0.02). It was found that ESBL rates increased before and after the pandemic. It was observed that the susceptibility to ciprofloxacin (p= 0.0001), levofloxacin (p= 0.003), and gentamicin (p= 0.005) in *S.aureus* strains increased during the pandemic period. No significant changes were observed in other antibiotic susceptibility rates. Methicillin resistance of *S.aureus* (MRSA) strains decreased between 2019-2020 (p= 0.03) and increased again in 2021 (p= 0.04) and returned to the pre-pandemic rate. Our study results suggest that the measures taken to reduce the spread of COVID-19 with the pandemic (such as quarantine practices, increased hand hygiene, mask use, and national/international travel restriction) may reduce the spread of bacteria such as ESBL-producing *E.coli* and the rate of MRSA, which is considered as a hand hygiene indicator. The increase in the later stages of the pandemic recalls the relaxation in compliance with hand hygiene rules. The decrease in the susceptibility rate of *K.pneumoniae* isolates to antibiotics and the increase in the ESBL rate may be due to inappropriate and excessive use of antibiotics during the pandemic period. However, we believe that these data should be supported by studies to be conducted nowadays when all the rules and measures are back as if the pandemic has ended.

Keywords: *Antimicrobial resistance; COVID-19 pandemic; Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae; Staphylococcus aureus; Türkiye.*

GİRİŞ

Günümüzde, antimikrobiyal direnç (AMD), hem ekonomiye maliyeti hem de halk sağlığına etkisi nedeniyle son yıllarda küresel gündemin en temel problemlerinin başında gelmektedir. AMD'ye bağlı olarak yılda yaklaşık 700000 kişi hayatını kaybetmektedir. Gerekli önlemlerin alınmaması ve direnç oranının bu hızla artmaya devam etmesi halinde, 2050 yılında AMD'ye bağlı yılda yaklaşık 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir[1].

Bu veriler doğrultusunda, 2019 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), AMD'nin "görünmez bir salgın" olduğunu bildirmiştir[2]. AMD görünmez bir salgın olarak hayatı tehdit ederken 2019 yılı sonunda şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)]'ye bağlı COVID-19 salgını hayatımıza hızla giriş yapmış ve 11 Mart 2020'de DSÖ pandemi ilan etmiş, eş zamanlı olarak Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19'a bağlı ilk olguyu açıklamıştır[3].

COVID-19 pandemisi hayatımızın pek çok alanında değişiklik meydana getirmiştir. Pandemi ile toplumda maske ve eldiven gibi kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımının artması, el hijyeni başta olmak üzere kişisel hijyen kurallarına dikkat edilmesi, kişiler arası sosyal mesafenin korunması, toplumda sağlık ihtiyaçlarının ertelenmesine bağlı olarak hastanelerdeki COVID-19 dışı hasta sayısının azalması, ulusal ve uluslararası seyahat kısıtlamalarının yapılması gibi faktörlerin AMD oranlarında azalmaya neden olacağını düşündürmektedir. Bununla beraber, COVID-19 pandemisi nedeniyle hastanelerde doluluk oranının artması, hastaların yatış süresinin uzaması, girişimsel işlemlerin artması, dirençli mikroorganizmalar ile enfekte hastaların izole edilememesi, artan dezenfektan kullanımı ve bunun sonucunda dirençli mikroorganizmaların seçilmesi, antibiyotik yönetim programlarına uyulamaması ve en önemlisi antibiyotik kullanım oranının artması gibi faktörlere bağlı olarak AMD oranlarında artış olacağı öngörülmektedir[4-9].

Bu nedenle COVID-19 pandemisinin AMD'yi nasıl etkilediğini gösteren verilere gereksinim bulunmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'de birincisi COVID-19 pandemisi öncesindeki dönem, ikinci ve üçüncüsü ise pandemi sürecindeki dönem olmak üzere üç kesitsel dönemde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarında meydana gelen değişimlerin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından (Tarih: 15/10/2021 Karar No: 2021/10-08) onaylandı.

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu tarafından, COVID-19 pandemisi öncesinde ve sürecinde olmak üzere üç kesitsel dönemde hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve diğer yataklı kliniklerinde yatan hastaların idrar, kan ve alt solunum yolu (ASY; balgam, trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi) örneklerinden etken olarak izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *S.aureus* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim araştırıldı. Gönüllülük esasına dayanan ve çok merkezli olarak planlanan çalışmaya İstanbul, Ankara ve İzmir'den üçer, Kocaeli, Zonguldak, Samsun, Trabzon, Van, Diyarbakır, Antalya ve Aydın'dan birer olmak üzere, bakteri tanımlama ve duyarlılık testleri için iç ve dış kalite kontrol çalışılan toplam 17 hastane dahil oldu. Merkezlerin Kasım 2019 (pandemi öncesi), Kasım 2020 ve Temmuz 2021 (pandemi süreci) aylarında izole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Her bir bakteri türü için araştırmaya katılan hastanelerin YBÜ'lerinde yatan hastaların en az beşer, diğer yataklı kliniklerinde yatan hastaların en az onar klinik örneğine ait antimikrobiyal duyarlılık sonuçları değerlendirilmeye alındı. Mükerrer olmaması için ilgili ay içinde hastaların ilk ve tek örnek sonucu incelendi.

Bakterilerin tanımlanması, otomatik bakteri tanımlama sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) ile yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri bir merkezde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle gerçekleştirilirken diğer merkezlerde otomatik antibiyotik duyarlılık test sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) kullanılarak yapıldı. İzolatların amoksisilin-klavulanik asit (AMC), piperasilin tazobaktam (TZP), sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ), ertapenem (ETP), meropenem (MEM), siprofloksasin (CIP), gentamisin (GEN), amikasin (AK), trimetoprim sülfametoksazol (SXT), nitrofurantoin (NIT), penisilin (P), eritromisin (E), klindamisin (DA), vankomisin (VA), teikoplanin (TEI), levofloksasin (LEV), tetrasiklin (TET), fusidik asit (FA), daptomisin (DAP), linezolid (LZD) duyarlılıkları Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Test Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)] kriterlerine göre değerlendirildi[10]. Ayrıca *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatları için genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı, *S.aureus* izolatları için ise metisilin direnci ve indüklenebilir klindamisin direnci sonuçları da analiz edildi. EUCAST kriterlerine göre orta duyarlı

(I, yüksek dozda duyarlı) bulunan sonuçlar duyarlı kategorisine dahil edilerek değerlendirildi.

Antibiyotik kullanım oranları ile AMD oranlarının değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla çalışmaya katılan merkezlerin Kasım 2019 ve Kasım 2020 dönemlerinde kullandıkları toplam antibiyotik miktarları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Pandemi öncesi ve sürecinde antimikrobiyal duyarlılıklarında izlenen değişimler Kikare veya Fisher's exact testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel olarak $p< 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan merkezlerde Kasım 2019 (n= 1152), Kasım 2020 (n= 1139) ve Temmuz 2021 (n= 1739) tarihlerinde olmak üzere üç farklı kesitsel dönemde izole edilen ve değerlendirmeye alınan türlere ait toplam 4030 izolatın antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları incelenmiştir. İncelenen her bakterinin izole edildikleri klinik örnekler ve bu klinik örneklerin gönderildiği bölümlerin hastanelere göre dağılımı Tablo I, II ve III'te gösterilmiştir.

E.coli izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim incelendiğinde; CTX ve CAZ'a karşı duyarlılık oranlarının pandemi döneminde pandemi öncesi döneme kıyasla arttığı (CTX için; %47'den %52.8'e, p= 0.04; CAZ için %41.7'den %51.3'e, p= 0.001); NIT'e karşı duyarlılık oranının ise azaldığı (%96.2'den %90.2'ye, p= 0.02) görülmüştür. Diğer antimikrobiyallere karşı duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Şekil 1, Tablo IV).

E.coli izolatlarının izole edildiği klinik örneklerin gönderildiği birimlere göre antimikrobiyal duyarlılık oranlarının değişimi değerlendirildiğinde; YBÜ'den izole edilen *E.coli* izolatlarının CTX ve CAZ'a karşı duyarlılık oranlarının pandemi süresince arttığı (CTX için %37'den %53.7'ye, p= 0.01; CAZ için %31.7'den %45.3'e, p= 0.02) saptanmıştır. NIT'e karşı duyarlılık oranlarının önceki dönemlere kıyasla 2021 yılında anlamlı oranda azaldığı (%94.2'den %84.2'ye, p= 0.02) görülmüştür. YBÜ dışındaki diğer yataklı kliniklerde yatan hastalardan izole edilen *E.coli* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmemiştir (Tablo V).

E.coli izolatlarının izole edildiği klinik örnek türüne göre antimikrobiyal duyarlılık değişimleri incelendiğinde; idrar ve kandan izole edilen izolatlarda sadece CAZ'a karşı (p= 0.04), ASY örneklerinden izole edilen izolatların ise hem CAZ hem de CTX'e karşı duyarlılık oranlarındaki artışlarının anlamlı olduğu (sırasıyla p= 0.04 ve p= 0.02) bulunmuştur. ERT ve MEM'e karşı duyarlılık oranlarının 2019-2020 arası arttığı daha sonra 2020-2021 arası anlamlı oranda azaldığı (sırasıyla p= 0.02 ve p= 0.004) görülse de pandemi öncesi ve sonrası olarak değerlendirildiğinde duyarlılık oranlarının azaldığı saptanmıştır (Tablo VI).

Tablo I. *Escherichia coli İzolatlarının Hastanelere Göre Dağılımı (Sayı)*

	E.coli																	
	Kasım 2019						Kasım 2020						Temmuz 2021					
	Servis			YBÜ			Servis			YBÜ			Servis			YBÜ		
Merkez İsimleri	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	9	3	6	3	1	10	7	2	6	3	2	19	7	2	6	6	3
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	10	9	0	5	3	0	10	9	0	6	4	1	20	9	0	7	5	4
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	6	4	5	2	3	10	9	2	5	2	1	20	9	3	7	6	3
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	12	8	2	5	0	4	12	9	0	6	0	4	20	8	3	6	6	2
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	5	0	5	2	2	10	5	0	5	5	0	20	9	2	8	5	6
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	14	7	2	6	4	1	12	9	1	6	0	4	20	10	1	7	6	1
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	6	4	5	3	2	10	9	1	5	4	0	20	9	2	6	5	5
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	12	8	3	5	1	3	18	9	2	6	2	1	19	8	3	7	6	3
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	8	2	4	1	3	11	6	3	5	2	3	18	8	2	7	4	3
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	37	4	3	4	0	1	24	1	0	6	0	0	22	9	2	6	6	1
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	12	6	3	7	1	3	12	9	0	6	5	1	20	9	3	8	6	5
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	7	3	5	2	3	10	8	2	5	1	3	20	8	3	5	5	1

Tablo I. *Escherichia coli İzolatlarının Hastanelere Göre Dağılımı (Sayı) (devamı)*

	E.coli																	
	Kasım 2019						Kasım 2020						Temmuz 2021					
	Servis			YBÜ			Servis			YBÜ			Servis			YBÜ		
Merkez İsimleri	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	7	1	5	2	3	10	8	3	6	2	2	20	9	3	6	6	3
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	13	7	2	6	1	1	19	2	1	6	3	2	20	10	1	7	6	3
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	12	1	0	4	0	0	8	0	1	4	0	0	18	8	0	6	0	1
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	6	3	0	2	1	0	7	2	0	4	0	0	9	6	0	3	1	0
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	20	2	0	4	1	1	16	1	0	8	0	2	20	9	1	7	3	1
Alt Toplam	**220**	**103**	**32**	**83**	**27**	**31**	**209**	**103**	**18**	**95**	**33**	**26**	**325**	**145**	**31**	**109**	**82**	**45**
Toplam		**355**			**141**			**330**			**154**			**501**			**236**	

ASY: Alt solunum yolu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Tablo II. *Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Hastanelere Göre Dağılımı (Sayı)*

	K.pneumoniae																	
	Kasım 2019						Kasım 2020						Temmuz 2021					
	Servis			YBÜ			Servis			YBÜ			Servis			YBÜ		
Merkez İsimleri	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	3	1	4	6	3	10	4	2	5	3	3	18	5	2	6	5	3
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	10	3	0	5	8	4	9	5	0	6	7	3	20	8	4	6	7	4
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	2	8	5	2	3	10	1	2	4	4	8	20	6	4	7	5	4
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	11	5	5	4	2	3	11	2	6	5	3	2	20	5	3	7	6	3
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	1	0	5	3	7	10	1	6	5	8	2	22	8	0	5	6	3
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	12	5	5	5	2	3	10	7	3	3	1	5	22	9	3	8	9	4
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	5	5	5	4	1	10	6	4	5	5	0	20	9	4	5	9	3
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	13	5	7	2	2	4	12	2	3	4	2	8	19	9	3	7	8	4
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	4	7	4	3	2	15	1	3	6	1	4	20	3	2	7	5	1
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	27	4	3	1	1	4	8	5	4	3	2	10	19	6	4	6	8	3
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	13	5	3	3	0	5	10	6	4	4	5	1	20	5	3	7	7	4
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	6	3	5	2	3	10	4	0	5	2	3	20	6	0	5	9	3

Tablo II. *Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Hastanelere Göre Dağılımı (Sayı) (devamı)*

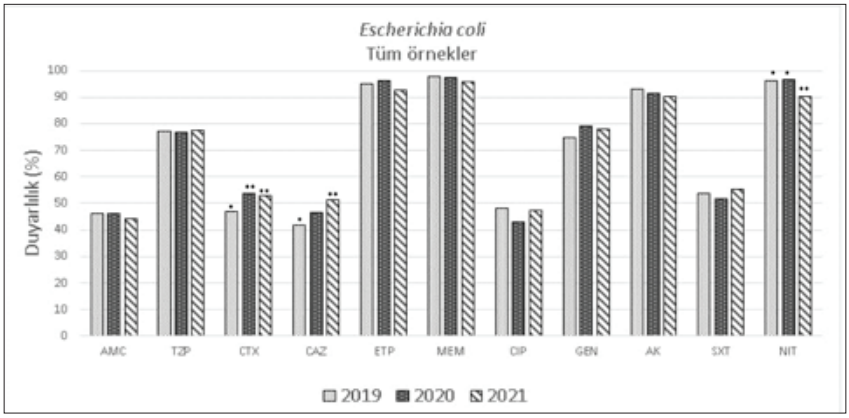
	K.pneumoniae																	
	Kasım 2019						Kasım 2020						Temmuz 2021					
	Servis			YBÜ			Servis			YBÜ			Servis			YBÜ		
Merkez İsimleri	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**	**İdrar**	**Kan**	**ASY**
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	5	5	5	2	3	10	3	7	5	2	3	16	4	3	6	5	3
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	15	2	5	5	2	3	13	3	4	5	4	1	20	6	3	8	5	4
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	4	0	2	4	7	1	3	1	1	3	4	0	9	6	2	6	7	2
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	1	0	0	1	1	1	2	0	1	1	4	2	6	1	0	2	3	0
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	5	1	0	4	0	2	12	0	2	5	0	6	11	4	2	3	6	3
Alt Toplam	**184**	**56**	**59**	**67**	**47**	**52**	**165**	**51**	**52**	**74**	**57**	**61**	**302**	**100**	**42**	**101**	**110**	**51**
Toplam		**299**			**166**			**268**			**192**			**444**			**262**	

ASY: Alt solunum yolu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Tablo III. *Staphylococcus aureus İzolatlarının Hastanelere Göre Dağılımı (Sayı)*

	Staphylococcus aureus											
	Kasım 2019				**Kasım 2020**				**Temmuz 2021**			
	Servis		**YBÜ**		**Servis**		**YBÜ**		**Servis**		**YBÜ**	
Merkez İsimleri	**Kan**	**ASY**	**Kan**	**ASY**	**Kan**	**ASY**	**Kan**	**ASY**	**Kan**	**ASY**	**Kan**	**ASY**
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	3	2	4	3	7	5	4	2	9	6	2	2
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	4	0	7	3	9	0	4	2	7	3	3	2
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	5	5	1	4	3	6	0	5	8	7	3	3
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	6	1	3	2	9	0	1	4	10	4	3	2
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	4	0	1	4	6	1	4	1	9	3	5	2
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	3	6	2	3	4	6	0	5	11	7	5	3
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	6	3	2	3	9	0	0	2	9	4	5	2
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi	9	4	1	1	8	2	1	2	10	4	2	3
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	6	4	1	3	5	5	0	5	8	6	3	3
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	4	5	0	1	0	4	0	1	4	7	4	2
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	9	0	2	0	8	0	5	0	10	3	3	1
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	5	0	0	7	4	2	3	9	7	5	3
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	8	2	3	2	8	4	1	2	8	5	2	1
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	4	1	1	4	7	2	2	1	11	6	5	3
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	0	2	1	0	1	0	0	0	2	3	2	2
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2	0	1	4	1	0	0	3	4	1	2	1
Alt Toplam	**86**	**42**	**28**	**35**	**92**	**39**	**24**	**40**	**130**	**76**	**55**	**35**
Toplam	**128**		**63**		**131**		**64**		**206**		**90**	

ASY: Alt solunum yolu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.



Şekil 1. *E.coli duyarlılık oranları (%).*

,: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.

Tablo IV. *Escherichia coli İzolatlarının Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ETP	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NIT
Kasım 2019 (n= 496)	46.4	77.3	47*	41.7*	95.2	97.7	48.1	74.7	92.9	53.6	96.2*
Kasım 2020 (n= 484)	46.2	76.6	53.8**	46.8	96.4	97.3	42.9	79.3	91.3	51.6	96.5*
Temmuz 2021 (n= 737)	44.08	77.7	52.8**	51.3**	92.6	95.8	47.6	77.9	90.3	55.3	90.2**

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.

E.coli izolatlarının GSBL oranlarındaki değişim incelendiğinde; pandemi dönemi boyunca oranların azaldığı dikkati çekmiştir (2019-2020-2021 dönemleri sırasıyla %53.4, %50.6, %39.2, p< 0.001). Ayrıntılı olarak incelendiğinde; YBÜ'den gönderilen örneklerden izole edilen *E.coli* izolatları ile (p< 0.0001), idrar (p= 0.004) ve ASY örneklerinden (p= 0.006) izole edilen izolatların GSBL oranlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Şekil 2, Tablo VII).

Tablo V. *Escherichia coli İzolatlarının Klinik Örneklerin Gönderildiği Bölümlere Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

	Bölüm	Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ERT	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NİT
Escherichia coli (n= 1717)	Yoğun Bakım Ünitesi (n= 531)	Kasım 2019	41.7	73.5	37*	31.7*	91.4	95.7	41.8	78.7	90	50.7	94.2*
		Kasım 2020	36.7	74	46.8	45.3**	95.3	96.7	37.6	79.2	88.9	53.2	93.5*
		Temmuz 2021	44	77	53.7**	42.5	87.7	91.5	44.5	78.3	85.6	53.8	84.2**
	Diğer Yataklı Klinikler (n= 1186)	Kasım 2019	48.4	78.8	51.1	45.5	96.8	98.5	44.2	73.2	94	54.8	97.1
		Kasım 2020	50.6	77.8	56.8	47.5	96.9	97.5	45.4	79.3	92.4	50.9	97.8
		Temmuz 2021	49	78	52.5	49.2	95	97.8	49	77.6	92.6	56	91.3

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir ($p< 0.05$).

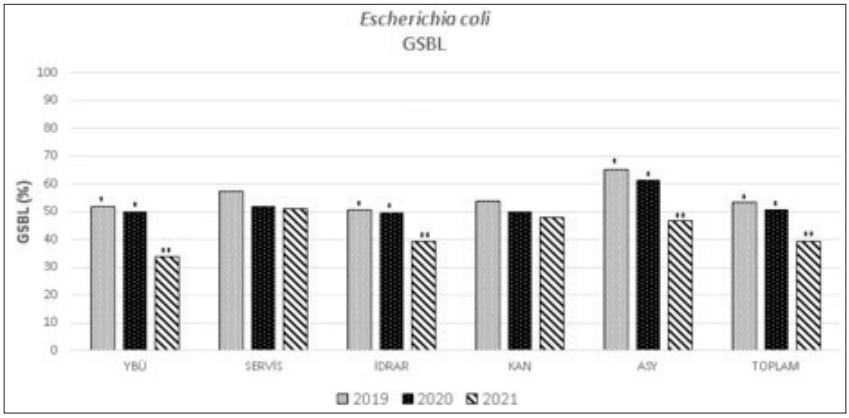
AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.

Tablo VI. *Escherichia coli İzolatlarının Klinik Örneklerin Gönderildiği Bölümlere Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

	Örnek Türü	Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ERT	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NİT
Escherichia coli (n= 1717)	İdrar (n= 1041)	Kasım 2019	53.7	83	49	42.5*	98.3	99.3	46.2	75.5	94	57.5	96.2*
		Kasım 2020	50.5	78.8	54.6	46.4	97.1	97	43	79.2	93.4	51.9	96.5
		Temmuz 2021	52.1	79.3	52.6	50.1**	94.8	96.6	44.9	79.3	90.3	58.4	90.2**
	Kan (n= 493)	Kasım 2019	38.1	71.5	55	44.1*	91.4	96.1	40.7	76.1	94.6	46.2	-
		Kasım 2020	41.6	76.4	58.1	51.1	95.5	97.7	45.5	80.8	91.1	53.6	-
		Temmuz 2021	39.3	67.8	57.6	52.4**	91.4	95.9	44.8	76.9	90	52.4	-
	Alt Solunum Yolu (n= 183)	Kasım 2019	28.1	61.9	24*	30*	88.8	93.6*	36.5	68.2	84.1	50.7	-
		Kasım 2020	30	61.3	37.5	35.8	95.4*	97.7*	34	75	77.2	43.2	-
		Temmuz 2021	35.2	66.8	39**	50**	86.9**	89.8**	46.3	73.9	80	50.7	-

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir ($p< 0.05$).

AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.



Şekil 2. *Escherichia coli GSBL oranları (%).*

,: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ASY: Alt solunum yolu.

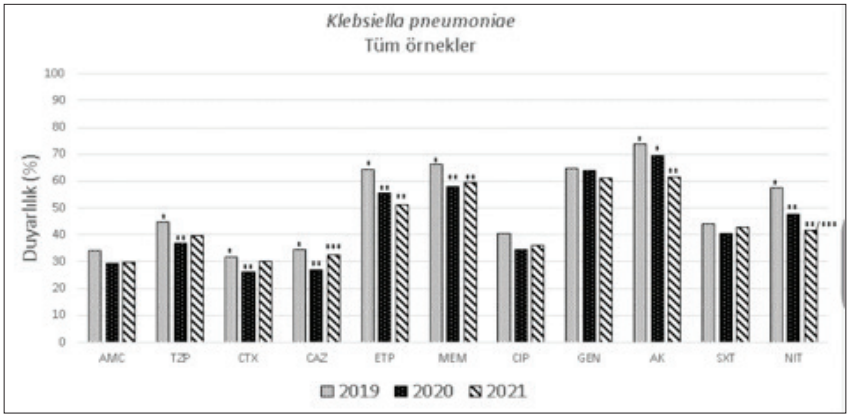
Tablo VII. *Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Oranları (%)*

		Tarih	Bölüm		Örnek Türü			
			YBÜ	Diğer Yataklı Servis	İdrar	Kan	ASY	Toplam
GSBL	*Escherichia coli*	Kasım 2019	51.8*	57.4	50.8*	53.8	65*	53.4*
		Kasım 2020	50*	51.9	49.3*	50	61.3*	50.6*
		Temmuz 2021	34**	51.2	39.3**	48.1	46.9**	39.2**
	Klebsiella pneumoniae	Kasım 2019	51*	56.6*	53.6*	50.4*	54*	53*
		Kasım 2020	59.3**	66.6**	61.9**	58.3**	67.2**	63.1**
		Temmuz 2021	52.6***	62.7**	57.8	57.8**	53.4***	57.2***

*/**, **/***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ASY: Alt solunum yolu.

K.pneumoniae izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim incelendiğinde; pandemi öncesi döneme göre tüm izolatlar için antimikrobiyal duyarlılık oranlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıntılı incelemede, TZP, CTX, CAZ, CIP ve SXT'ye karşı duyarlılık oranlarının 2019-2020 döneminde azalıp 2020-2021 döneminde biraz arttığı görülse de bu izolatların antimikrobiyal duyarlılık oranları pandemi öncesi döneme göre azalmıştır. Bunlardan TZP (%44.7'den %37'ye, p= 0.01), CTX (%31.8'den %26.2'ye, p= 0.04) ve CAZ'a karşı (%34.6'dan %26.9'a, p= 0.01) duyarlılık oranlarının azalması anlamlı bulunmuştur. *K.pneumoniae* izolatlarının ERT, MEM, GEN, AK ve NIT'e karşı duyarlılık oranlarının ise incelenen tüm dönemlerde azaldığı saptanmıştır (sırasıyla p< 0.0001, p= 0.01, p= 0.007, p= 0.01, p= 0.007) (Şekil 3, Tablo VIII).



Şekil 3. *Klebsiella pneumoniae duyarlılık oranları (%).*

,,***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

K.pneumoniae izolatlarının izole edildiği klinik örneklerin gönderildiği birimlere göre antimikrobiyal duyarlılık oranlarının değişimi değerlendirildiğinde, YBÜ'den gönderilen örneklerden izole edilen izolatların duyarlılık oranlarında 2019-2020 dönemleri arası azalma görülürken 2020-2021 arası artış görülmüştür. Bu antibiyotiklerden sadece CTX (%10.3'ten %21.7'ye, p= 0.03) ve CAZ (%16.3'ten %27.5'e, p= 0.006)'a karşı duyarlılık oranlarındaki artış anlamlı bulunmuştur. YBÜ dışındaki diğer yataklı kliniklerinden gönderilen numunelerden izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarının ERT (%73.5'ten %55.6'ya, p= 0.001) ve MEM (%71.1'den %63.2'ye, p= 0.03)'e karşı duyarlılık oranlarındaki azalma anlamlı bulunmuştur (Tablo IX).

K.pneumoniae izolatlarının izole edildiği klinik örnek türüne göre antimikrobiyal duyarlılık değişimleri incelendiğinde; idrardan izole edilen izolatların AMC, TZP, CTX ve CAZ'a karşı duyarlılık oranlarında 2019-2020 arası azalma görülürken, 2020-2021 arası artış saptanmıştır. İdrardan izole edilen izolatların diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları ise pandemi süresince azalmıştır. Bu antibiyotiklerden ERT (%69.2'den %56.9'a, p= 0.003), MEM (%73.2'den %61.8'e, p= 0.003), AK (%75.6'dan %61.1'e, p< 0.0001) ve NIT (%57.4'ten %41.8'e, p= 0.0006)'e karşı duyarlılık oranlarındaki azalma anlamlı bulunmuştur. Kandan izole edilen izolatlarda ise CAZ, ERT, MEM ve AK'a karşı duyarlılık oranları anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla %29.7'den %19.8'e, p= 0.04; %58.5'ten %34'e, p= 0.001; %58.5'ten %46.1'e, p= 0.003; %69.2'den %57.7'ye, p< 0.0001). ASY örneklerinden izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarının, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, AK dışındaki diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları 2019-2020 döneminde azalıp sonrasında hafif artmıştır. Ancak pandemi öncesi ve sonrası olarak değerlendirildiğinde azaldığı görülmüştür. AK duyarlılık oranları ise pandemi sürecinde azalmaya devam etmiştir (Tablo X).

Tablo VIII. *Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ETP	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NIT
Kasım 2019 (n= 465)	34.3	44.7*	31.8*	34.6*	64.3*	66.5*	40.6	64.6	73.7*	44.2	57.4*
Kasım 2020 (n= 460)	29.3	37**	26.2**	26.9**	55.6**	58.1**	34.6	63.8	69.5*	40.6	47.5**
Temmuz 2021 (n= 706)	29.6	39.6	30	32.5***	51.4**	59.4**	36.1	61.3	61.7**	42.7	41.8**/***

*/**, **/***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir ($p< 0.05$).
AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.

K.pneumoniae izolatlarının GSBL oranlarındaki değişimi incelendiğinde; 2019-2020 arası oranların arttığı (%53'ten %63.1'e, p= 0.01), 2020-2021 arası azaldığı (%63.1'den %57.2'ye, p= 0.02) görülmüştür. Pandemi öncesi ve sonrası olarak değerlendirme yapıldığında ise GSBL oranlarının arttığı saptanmıştır. Gönderilen bölüm ve izole edilen klinik örneklere göre incelendiğinde de benzer sonuçlar bulunmuştur (Şekil 4, Tablo VII).

Tablo IX. *Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Klinik Örneklerin Gönderildiği Bölümlere Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

	Bölüm	Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ERT	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NİT
Klebsiella pneumoniae (n= 1631)	Yoğun Bakım Ünitesi (n= 620)	Kasım 2019	20.3	27.7	17.5	20	47.1	47.5	30.1	51.5	58.4	37.1	36.4
		Kasım 2020	18.1	21.9	10.3*	16.3*	38.2	40.1	22.2	51.3	58	32.2	33.4
		Temmuz 2021	23.1	29.7	21.7**	27.5**	44	47.7	32.5	54.1	53.4	39.3	35.7
	Diğer Yataklı Klinikler (n= 1011)	Kasım 2019	41.8	54.1	40.4	42.8	73.5*	74.5	46.4	71.9	82.6	48.1	63.4
		Kasım 2020	37.4	47.7	38.6	34.9	67.8*	71.1*	43.4	72.7	80.2	46.6	53.1
		Temmuz 2021	39.4	48.7	39.1	38.6	55.6**	63.2**	38.2	65.5	79.2	44.8	61.9

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir ($p< 0.05$).

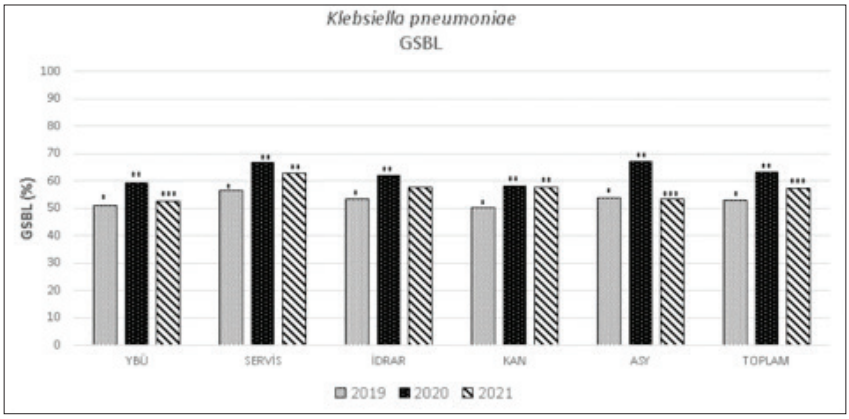
AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.

Tablo X. *Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Klinik Örnek Türlerine Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

	Örnek Türü	Tarih	AMC	TZP	CTX	CAZ	ERT	MEM	CIP	GEN	AK	SXT	NİT
K.pneumoniae **(n= 1631)**	İdrar (n= 893)	Kasım 2019	38.1	50.5	38.1	36.4	69.2*	73.2*	38.2	64.9	75.6*	45.2	57.4*
		Kasım 2020	33.5	44.5	33.7	31	64.1	66.3	37.3	65.9	72.3*	44.7	47.5**
		Temmuz 2021	36.2	46.9	35.1	33.6	56.9**	61.8**	36.3	59.6	61.1**	43.8	41.8**/***
	Kan (n= 421)	Kasım 2019	33.4	35.9	25.8	29.7*	58.5*	58.5*	40.7	60.7	69.2*	41.2	-
		Kasım 2020	23	26.8	21.9	19.8**	45.6	53.7	26.4	63	62.9*	27.7	
		Temmuz 2021	27.6	28.6	33	23.4	34**	46.1**	35	59.8	57.7**	36.4	-
	Alt Solunum Yolu (n= 317)	Kasım 2019	25.8	39.6	22.5	35.2	58	58.3	45.9	67.5	73.8	45.1	-
		Kasım 2020	22.3	30.9	14.7	25.4	46.8	45.1	36.6	73	69.9	44.2	-
		Temmuz 2021	26.1	35.9	19	33.7	49.4	50.5	42.7	66.6	65.1	46	-

*/**, **/***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir ($p< 0.05$).

AMC: Amoksisilin klavulanik asit, TZP: Piperasilin tazobaktam, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ETP: Ertapenem, MEM: Meropenem, CIP: Siprofloksasin, GEN: Gentamisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, NIT: Nitrofurantoin.



Şekil 4. *Klebsiella pneumoniae genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları (%).*

,,***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ASY: Alt solunum yolu.

Tablo XI. *Staphylococcus aureus İzolatlarının Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)*

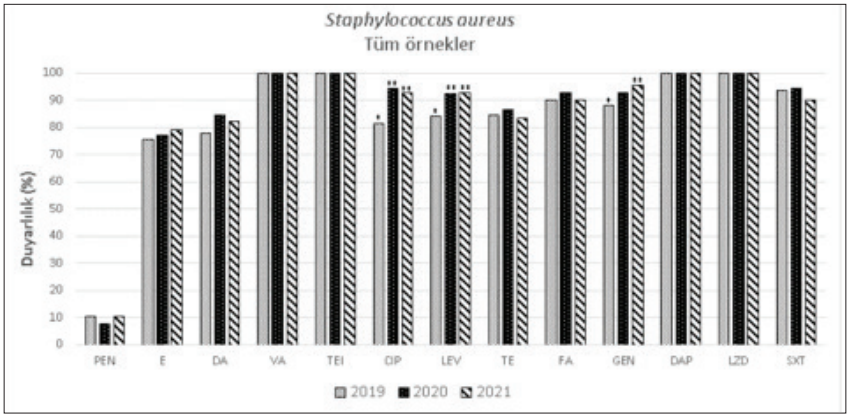
Tarih	P	E	DA	VA	TEI	CIP	LEV	TET	FA	GEN	DAP	LZD	SXT
Kasım 2019 (n= 191)	10.5	75.4	78	100	100	81.4*	84.1*	84.7	90.2	88.3*	100	100	93.7
Kasım 2020 (n= 195)	7.8	77.2	84.5	100	100	94.5**	92.6**	86.6	92.7	92.8	100	100	94.3
Temmuz 2021 (n= 296)	10.4	79.1	82.1	100	100	92.9**	93**	83.4	90.1	95.6**	100	100	90.2

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

P: Penisilin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, VA: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, GEN: Gentamisin, DAP: Daptomisin, LZD: Linezolid, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

S.aureus izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim incelendiğinde; CIP (%81.4'ten %92.9'a, p= 0.0001), LEV (%84.1'den %93'e, p= 0.003) ve GEN (%88.3'ten %95.6'ya, p= 0.005)'e karşı duyarlılık oranlarının pandemi döneminde arttığı görülmüştür. Diğer antibiyotik duyarlılık oranlarında anlamlı değişiklik görülmemiştir. *S.aureus* izolatlarında VA, TEI, DAP ve LZD direnci saptanmamıştır (Tablo XI).

S.aureus izolatlarının izole edildiği klinik örneklerin gönderildiği birimlere göre antimikrobiyal duyarlılık oranlarının değişimi değerlendirildiğinde; YBÜ'den gönderilen izolatların P ve E'ye karşı duyarlılık oranlarında azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. YBÜ dışındaki diğer yataklı kliniklerinden gönderilen numunelerden izole edilen izolatların CIP (%78'den %94.3'e, p= 0.001), LEV (%79.5'ten %92.7'ye, p= 0.005) ve GEN (%85'ten %96.6'ya, p= 0.0003)'e karşı duyarlılık oranlarında anlamlı artış olduğu görülmüştür (Şekil 5, Tablo XII).



Şekil 5. *Staphylococcus aureus duyarlılık oranları (%).*

,: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

P: Penisilin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, VA: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, GEN: Gentamisin, DAP: Daptomisin, LZD: Linezolid, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

S.aureus izolatlarının elde edildiği klinik örnek türüne göre antimikrobiyal duyarlılık değişimleri incelendiğinde kandan elde edilen izolatların, DA (%78'den %88.7'ye, p= 0.04), CIP (%77'den %95.2'ye, p= 0.0002) ve LEV (%76.7'den %94.2'ye, p= 0.0002)'e karşı duyarlılık oranlarının pandemi öncesine göre anlamlı oranda arttığı görülmüştür. ASY örneklerinden elde edilen izolatların antibiyotik duyarlılık oranlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo XIII).

S.aureus izolatlarının metisiline direnci 2019-2020 arasında anlamlı oranda azalıp (%36.3'ten %26'ya, p= 0.03) 2021 döneminde tekrar artmıştır (%26'dan %37.1'e, p= 0.04) (Şekil 6).

İndüklenebilir klindamisin direnci, YBÜ dışındaki diğer yataklı kliniklerinden gönderilen örneklerden elde edilen izolatlarda anlamlı oranda azalmış (%16.5'ten %9.2'ye, p= 0.04), ASY örneklerinden izole edilenlerde ise artmıştır (%13.1'den %21'e, p= 0.03) (Tablo XIV).

Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik duyarlılık oranlarındaki değişim arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kurumların antibiyotik tüketim miktarları değerlendirilmek istendiğinde, Kasım 2019 ve Kasım 2020 dönemlerinde toplam altı merkezin antibiyotik tüketim miktarlarına ulaşılmıştır. Geri kalan 11 merkez verilerine ulaşılamamıştır. Bu altı merkezde *E.coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarında anlamlı değişim görülmezken; *K.pneumoniae* izolatlarının TZP, CTX, CAZ, ERT, MEM, GEN ve AK'a karşı duyarlılık oranlarında anlamlı oranda azalma olduğu saptanmıştır. Antibiyotik tüketim miktarları incelendiğinde TZP, CTX, CAZ, MEM ve GEN kullanımının arttığı; AMC, ERT, CIP, AK ve SXT kullanım miktarının azaldığı görülmüştür (Şekil 7).

Tablo XII. Staphylococcus aureus İzolatlarının Klinik Örneklerin Gönderildiği Bölümlere Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)

	Bölüm	Tarih	P	E	DA	VA	TEI	CIP	LEV	TET	FA	GEN	DAP	LZD	SXT
Staphylococcus aureus (n= 682)	Yoğun Bakım Ünitesi (n= 217)	Kasım 2019	9.6	82.4	80.9	100	100	87.7	96.6	87	87.2	95.1	100	100	95.2
		Kasım 2020	6.3	76.2	88.8	100	100	94.9	92.3	85.9	96	90.6	100	100	96.8
		Temmuz 2021	5.5	75.5	82.2	100	100	94.6	96.9	80	84.4	93.3	100	100	87.7
	Diğer Yataklı Klinikler (n= 465)	Kasım 2019	11	72	76.5	100	100	78.2*	79.5*	83.5	92.5	85*	100	100	92.9
		Kasım 2020	10	77.6	82.4	100	100	94.3**	92.7**	87	89	93.8**	100	100	93.1
		Temmuz 2021	12	80.6	82.1	100	100	91.2**	90.6**	84.5	92.9	96.6**	96.5	100	92.7

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

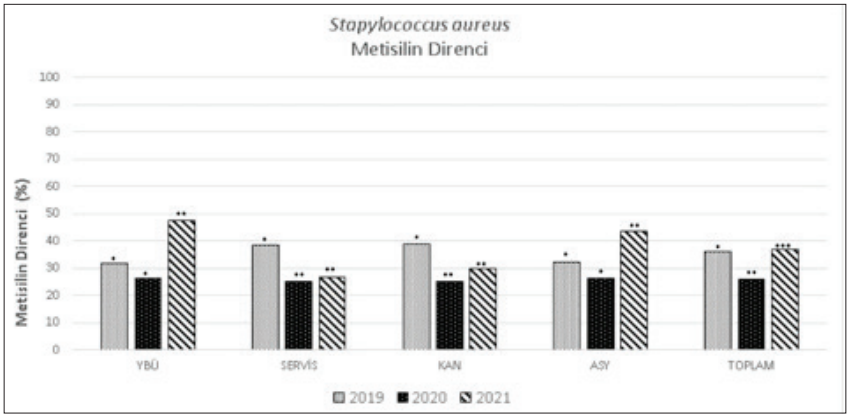
P: Penisilin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, VA: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, GEN: Gentamisin, DAP: Daptomisin, LZD: Linezolid, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo XIII. Staphylococcus aureus İzolatlarının Klinik Örnek Türlerine Göre Antimikrobiyal Duyarlılık Oranları (%)

	Bölüm	Tarih	P	E	DA	VA	TEI	CIP	LEV	TET	FA	GEN	DAP	LZD	SXT
Staphylococcus aureus (n= 682)	Kan (n= 415)	Kasım 2019	13.2	70.6	78*	100	100	77*	76.7*	83.3	92.5	88.4	100	100	92.1
		Kasım 2020	10.4	80.3	88.7**	100	100	95.2**	94.2**	86.2	91.3	92.2	100	100	93.1
		Temmuz 2021	9	80.6	83.5	100	100	92.8**	94.5**	83	89.8	94.8	93	100	96.5
	Alt Solunum Yolu (n= 267)	Kasım 2019	6.5	83.3	77.9	100	100	87.5	94.3	86.8	87.2	88.1	100	100	96.1
		Kasım 2020	6.4	72	78.2	100	100	93.5	90.5	87.3	95.5	93.6	100	100	96.2
		Temmuz 2021	12.7	75.4	77.4	100	100	94.5	92.1	83.3	91.9	95	94.5	97	91.1

*/**: Tek yıldızdan iki yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

P: Penisilin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, VA: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, FA: Fusidik asit, GEN: Gentamisin, DAP: Daptomisin, LZD: Linezolid, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.



Şekil 6. *Staphylococcus aureus izolatlarının metisiline direnç oranları (%).*

,,***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p< 0.05).*

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ASY: Alt solunum yolu.

Tablo XIV. *Staphylococcus aureus İzolatlarının Metisiline Direnç ve İndüklenebilir Klindamisin Direnç Oranları (%)*

	Direnç Mekanizması	Tarih	Bölüm		Örnek Türü		Toplam
			YBÜ	Servis	Kan	ASY	
Staphylococcus aureus	Metisilin Direnci	Kasım 2019	31.7*	38.5*	38.9*	32.4*	36.3*
		Kasım 2020	26.5*	25.1**	25**	26.5*	26**
		Temmuz 2021	47.7**	26.6**	30**	43.7**	37.1***
	İndüklenebilir Klindamisin Direnci	Kasım 2019	14.8	16.5*	17.9	13.1*	16
		Kasım 2020	17.2	15.8*	11.5	21.4**	16.8
		Temmuz 2021	20	9.2**	12	21**	14.3

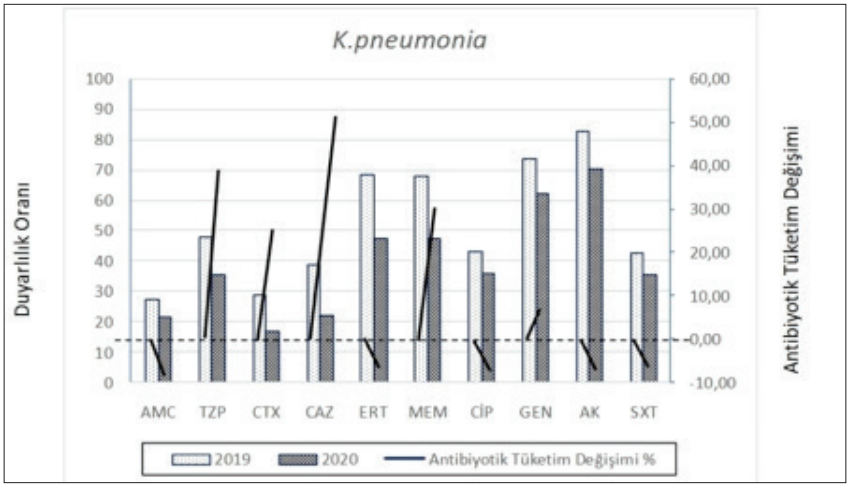
*/**, **/***: Tek yıldızdan iki yıldıza, iki yıldızdan üç yıldıza doğru istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğunu göstermektedir (p< 0.05).

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ASY: Alt solunum yolu.

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin antimikrobiyal direnç oranlarını nasıl etkilediği halen tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar pandeminin AMD oranlarını artıracağını savunsa da bazı araştırmacılar tersini iddia etmektedir[3,7,8,11]. Bu çalışmada Türkiye'de pandemi öncesi ve pandemi süreci olmak üzere üç kesitsel dönemde *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *S.aureus* izolatlarının AMD değişimi incelenmiştir.

E.coli izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişimi değerlendirildiğinde en dikkat çeken bulgu CTX ve CAZ'a karşı duyarlılık oranlarındaki artış ile GSBL oranlarındaki azalma olmuştur. Ayrıntılı incelemede, YBÜ hastalarından izole edilen *E.coli* izolatları için CTX ve CAZ duyarlılık oranlarında artma görülürken YBÜ dışındaki diğer yataklı kliniklerde yatan hastalardan elde edilen izolatların duyarlılık sonuçlarında değişim olma-



Şekil 7. *Altı hastanenin Kasım 2019 ve Kasım 2020 dönemlerinde Klebsiella pneumoniae duyarlılık oranları ile aynı dönemde altı hastanedeki antibiyotik tüketim değişimi.*

dığı görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen *E.coli* izolatlarının izole edildiği klinik örneklerin dağılımı incelendiğinde %60.6'sı idrar, %28.7'si kan ve %10.7'sinin ASY örnekleri olduğu görülmekle beraber çalışmaya dahil edilen alt solunum yoluna ait örneklerin daha çok YBÜ'deki hastalara ait olduğu tespit edilmiştir (Tablo I). Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde, YBÜ hastalarına ait örnekler için elde edilen sonuçlara benzer şekilde CTX ve CAZ'a karşı duyarlılık oranlarında artış belirlenmiştir.

Pandemi boyunca *E.coli* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişiminin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Endonezya'da Wardoyo ve arkadaşlarının pandemi öncesi ve sırasında *E.coli* izolatlarının duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında[12], pandemi döneminde *E.coli* izolatlarının duyarlılık oranlarının arttığı, GSBL oranının ise önemli ölçüde azaldığı vurgulanmıştır. Fransa'da Lemenand ve arkadaşları[13], pandemi döneminde huzurevleri ve birinci basamak sağlık kurumlarından gelen çeşitli örneklerden izole edilen *E.coli* izolatlarında GSBL oranının azaldığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, bunun nedenini pandemiyi önlemek amacıyla alınan tedbirler kapsamında sosyal mesafe politikasının uygulanmasına, hastaneye gelen COVID-19 dışı hasta sayısının azalmasına, buna bağlı olarak daha az sayıda kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmasına, daha az sayıda reçete yazılmasına ve toplumda antibiyotik kullanımının azalmasına bağlamışlardır.

K.pneumoniae izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarının değişimi incelendiğinde en dikkat çeken bulgu pandemi süresince karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarındaki azalmadır. Diğer antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirildiğinde ise Kasım 2020 döneminde azalma görülürken Temmuz 2021 döneminde düşük oranda artış tespit edilmiştir. Ancak pandemi öncesi ve sonrası

olarak değerlendirme gerçekleştirildiğinde duyarlılık oranlarının azaldığı görülmektedir. GSBL oranlarının ise tersine pandemi döneminde önce artıp daha sonra azaldığı saptanmıştır. Pandemi döneminde Türkiye'den ve dünyanın farklı yerlerinden sıklıkla karbapenem dirençli *K.pneumoniae* (KDKP) izolatları ile enfekte COVID-19 hastaları bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada GSBL pozitif ve KDKP gibi dirençli mikroorganizmaların COVID-19 servislerinde daha sık görüldüğü vurgulanmıştır[14]. Al-Hadidi ve arkadaşlarının yaptığı derlemede[15], pandemi döneminde hastanede yatan COVID-19 hastalarında KDKP prevalansının arttığı ve dirence en sık KPC, OXA-48 ve NDM tipi enzimlerin neden olduğu bildirilmiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] COVID-19'un AMD üzerindeki etkisini incelediği raporda, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 ile 2020 yılları arasında hastane kaynaklı karbapenem dirençli *Enterobacterales* enfeksiyonlarda %35, GSBL üreten *Enterobacterales* enfeksiyonlarında %32 oranında artma olduğu bildirilmiştir[9]. Türkiye'den yayımlanan bir çalışmada COVID-19 hastalarının takip edildiği YBÜ'de KDKP'ye bağlı oluşan bir salgının bildirilmesi pandemi döneminde KDKP gibi dirençli izolatlar ile enfekte hastaların arttığını düşündürmektedir[16].

Bahçe ve arkadaşları[17], COVID-19 olgularının yattığı YBÜ'deki hastaların ASY örneklerinden izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarında pek çok antibiyotiğe karşı direnç saptamışlardır. Karataş ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada[18] pandemi döneminde karbapenem dirençli *Enterobacterales* ve MRSA oranlarında artış bulmuşlardır. Dünyanın farklı ülkelerinde yapılan pek çok çalışmada *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı saptanmıştır. Irak'ta Tizkam ve arkadaşları, yaptıkları çok merkezli çalışmada[19] *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının direnç oranlarında artış olduğunu görmüşlerdir. Hirabayashi ve arkadaşları, 1300'den fazla hastanenin katıldığı Japonya nozokomiyal enfeksiyon sürveyans programı verilerini sundukları çalışmalarında[20] MRSA, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*, üçüncü kuşak sefalosporine dirençli *K.pneumoniae* izolatlarının arttığını bildirmişlerdir. Yunanistan ulusal sürveyans sistem verilerinin paylaşıldığı çalışmada, YBÜ'deki kan ve ASY örneklerinden izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarının direnç oranlarında artma olduğu ve AMD'nin COVID-19 gibi global bir tehdit oluşturduğu bu nedenle acil önlem alınması gerektiği vurgulanmıştır[21].

Pandemi döneminde AMD oranlarında artış saptanan çalışmaların tümündeki ortak düşünce antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanılmasıdır. Solunum yolu viral enfeksiyonlarında konak savunma mekanizmaları zayıfladığı için bakterilerin solunum yoluna yerleşmesi kolaylaşmakta ve buna bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyon (SBE) gelişme riski artmaktadır. Nitekim, 1918 influenza pandemisinde ölümlerin çoğu SBE'lere bağlı olmuştur. COVID-19 pandemisinde de benzer durumun olacağı düşünülmüştür. Pandeminin ilk aylarında COVID-19 tedavisinde yaşanan belirsizlikler, pnömoni nedeniyle hastaneye yatan hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımının yapılamaması, sağlık çalışanlarının stres altında çalışarak hastayı kurtarma çabaları antiviral ve antibakteriyel ilaçların beraber kullanımının artışına sebep olmuştur. Sonuç olarak pandemi sürecinde antibiyotik kullanım oranları artmıştır[4,5,21]. CDC'nin yayınladığı raporda da Mart-Ekim 2020 arasında COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %80'inin bu süreçte anti-

biyotik kullandığı gösterilmiştir[10]. Pandeminin ilk aylarında Zhou ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada[22] COVID-19 hastalarının yaklaşık %50'sinin ölüm nedeninin SBE'ye bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Ancak ilerleyen aylarda yapılan çalışmalarda COVID-19'a bağlı SBE sıklığının tahmin edildiği kadar yüksek olmadığı anlaşılmıştır. Langford ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde[23], COVID-19 hastalarının %3.5'inde bakteriyel ko-enfeksiyon, %14.3'ünde SBE olduğu ve hastaların %71.9'unun antibiyotik tedavisi aldığı görülmüştür. Türkiye'de Karataş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[18], benzer olarak SBE oranı %3.59; ko-enfeksiyon oranı %2.62 bulunmuştur. Hamidi ve arkadaşları[24], pandemi döneminde meropenem, piperasilin tazobaktam, teikoplanin ve florokinolon kullanımının arttığını göstermişlerdir. CDC'nin raporuna göre COVID-19'a bağlı hastanede yatan hastalarda en sık seftriakson ve azitromisin kullanıldığı bildirilmiştir[9].

Yapılan çalışmada AMD değişimi ile hastanelerin antibiyotik kullanım miktarları arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde sadece altı hastanenin Kasım 2019 ve Kasım 2020 dönemlerindeki antibiyotik kullanım miktarlarına ulaşılabilmiştir. Altı merkezin bu dönemlerde TZP, CTX, CAZ, MEM ve GEN kullanım miktarlarında artış olduğu saptanırken *K.pneumoniae* izolatlarında bu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında anlamlı azalma ($p< 0.05$) olduğu görülmüştür. Her ne kadar tüm merkezlerin verilerine ulaşılamasa da bu veriler pandemi döneminde artan antibiyotik kullanımı ile beraber antibiyotiklere karşı *K.pneumoniae* izolatlarının duyarlılık oranlarında görülen azalmayı açıklayabilir.

Yapılan çalışmada özellikle ASY'den izole edilen *E.coli* izolatları ile tüm *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenemlere karşı direnç oranları artarken üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direncin azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni ülkemizde en sık görülen OXA-48 tipi karbapenamaz enzimlerinin varlığına bağlı olabilir. Pandemi döneminde hastanelerde fiziksel şartların uygun olmaması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulamaması bu dirençli izolatların yayılımını kolaylaştırmış olabilir. Ancak, yapılacak yeni çalışmalar ile bu verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın dikkat çeken bulgularından biri *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının NIT'e karşı duyarlılık oranlarında görülen azalmadır. NIT ve fosfomisin komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSE) ampirik tedavide en yaygın kullanılan ilaçlardır[25]. Pandemi döneminde COVID-19 dışı hastaların sağlık kuruluşlarına başvurularını ertelemeleri sonucunda bu ilaçların özellikle toplumda en sık görülen enfeksiyonlardan biri olan ÜSE'lerde ampirik olarak kullanımının artmasına bağlı direnç oranları artmış olabilir. Ancak, bunu kanıtlayabilmek için toplumda tüketilen antibiyotik miktarlarını bilmek gerekir.

COVID-19 pandemi döneminde, sağlık çalışanlarının yoğun ve zor şartlar altında çalışması, tükenmişlik sendromu yaşamaları, deneyimsiz personellerin YBÜ'lerde çalışması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulamaması gibi faktörler de direnç oranlarının artmasına neden olmuştur[6,8,9]. İtalya'da yayınlanan bir çalışma, pandeminin ilk aylarında deneyimsiz personellerin YBÜ'de çalışmasının ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uymamasının KDKP gibi dirençli etkenlerin hastanede yayılmasında ne kadar önemli olduğunu göstermiştir[26].

S.aureus izolatlarının antibiyotik duyarlılık değişimi incelendiğinde MRSA oranlarının önce azaldığı sonra tekrar arttığı görülmüştür. Genel olarak, MRSA el hijyen indikatörü olarak kullanılmaktadır[27]. MRSA oranındaki azalma COVID-19 pandemi başlangıcında alınan çok sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerinin sonucu olabilir. Pandeminin başlangıcında toplumda olduğu gibi hastanelerde de el hijyeni ve KKE kullanımı konusunda yüksek oranda uyum vardı. Ancak MRSA oranının, Temmuz 2021'de tekrar pandemi öncesi dönemdeki orana döndüğü görülmüştür. Bu da pandeminin ilerleyen dönemlerinde el hijyen kurallarına uyumdaki gevşemeyi düşündürebilir.

Bu çalışmada, direnç genlerinin ve enzimlerinin araştırılamaması ve çalışmaya katılan tüm merkezlerin tüketilen antibiyotik miktarlarının olmaması gibi bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Uzun vadede pandeminin AMD üzerindeki etkisini görebilmek için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

COVID-19 pandemisi, 21. yüzyıla damgasını vursa da DSÖ'nün bildirdiği gibi AMD görünmez bir pandemi olarak COVID-19 gölgesinde tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Bu amaçla; güvenilir mikrobiyolojik sürveyans yapılmalı, bulaşıcı hastalıkların tanısında hızlı tanı testleri geliştirilmeli, akılcı antibiyotik kullanımı sağlanmalı, hastanelerde antimikrobiyal yönetim programları hızlıca tekrar yapılandırılmalı ve aşılama stratejileri radikal bir şekilde iyileştirilmelidir. "Tek Sağlık" politikası ile insanlar, hayvanlar ve çevre üzerinde AMD oranlarını azaltmaya yönelik ulusal eylem planları ortak bir çerçevede oluşturulup uygulanmalıdır[4-6,9].

TEŞEKKÜR

Çalışmaya verdiği katkılardan dolayı Prof. Dr. Zeynep Gülay'a teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 15/10/2021 Karar No: 2021/10-08).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

*KLİMUD Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu (İsme göre alfabetik olarak sıralanmıştır.) Arzu İlki (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul), Aynur Eren Topkaya (Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul), Ayşe İstanbulu Tosun (İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul), Devrim Dündar (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli), Duygu Öcal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara), Ebru Evren (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara), Erdal Özbek (Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır), Esra Özkaya (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon), Filiz Yarımçan (İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul), Füsün Cömert (Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak), Gülşen Hazırolan (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara), Halil Er (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Antalya), Hüseyin Güdücüoğlu (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van), Irmak Baran (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon), Mehmet Soylu (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir), Melike Yaşar Duman (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir), Mervenur Demir Çuha (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara), Mihriban Yücel (Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara), Murat Telli (Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın), Nezahat Akpolat (Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır), Reyhan Yiş (İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir), Serap Yağcı (Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara), Ufuk Hasdemir (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul), Yeliz Tanrıverdi Çaycı (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun), Zehra Kipritçi (Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul).

KAYNAKLAR

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. London: HM Government and the Wellcome Trust 2016; 1-84.
2. World Health Organization. In the face of slow progress, WHO offers a new tool and sets a target to accelerate action against antimicrobial resistance. World Health Organization, 2019. Available from: https://www.who.int/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr
4. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial resistance threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? J Infect Public Health 2021; 14(5): 555-60. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.011
5. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. J Infect Public Health 2021; 14(1): 53-60. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.10.018
6. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2020; 75(7): 1681-4. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194
7. Collignon P, Beggs JJ. CON: COVID-19 will not result in increased antimicrobial resistance prevalence. JAC Antimicrob Resist 2020; 2(3): dlaa051. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa051
8. Monnet DL, Harbarth S. Will Coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? Euro Surveill 2020; 25(45): 2001886. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: US impact on antimicrobial resistance, special report 2022. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2022. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. Available from: http://www.eucast.org
11. van Duin D, Barlow G, Nathwani D. The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: A debate. JAC Antimicrob Resist 2020; 2(3): dlaa053. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa053
12. Wardoyo EH, Suardana IW, Yasa I, Sukrama IDM. Antibiotics susceptibility of *Escherichia coli* isolates from clinical specimens before and during COVID-19 pandemic. Iran J Microbiol 2021; 13(2): 156-60.
13. Lemenand O, Coeffic T, Thibaut S, Colomb Cotinat M, Caillon J, Birgand G. Decreasing proportion of extended-spectrum beta-lactamase among *E.coli* infections during the COVID-19 pandemic in France. J Infect 2021; 83(6): 664-70. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.016
14. Bentivegna E, Luciani M, Arcari L, Santino I, Simmaco M, Martelletti P. Reduction of multidrug-resistant (MDR) bacterial infections during the COVID-19 pandemic: A retrospective study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(3): 1003. https://doi.org/10.3390/ijerph18031003
15. Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, Johar A, Yassine HM, Al Thani AA, et al. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: A systematic literature review. Microb Drug Resist 2021; 27(12): 1705-25. https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0619
16. Ergen P, Koçoğlu ME, Nural M, Kuşkucu MA, Aydin Ö, İnal FY, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a COVID-19 intensive care unit; a case-control study. J Chemother 2022; 34(8): 517-23. https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2064698
17. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of COVID-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. Microb Pathog 2022; 164: 105409. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105409
18. Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: Comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single-center study. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2021; 20(1): 51. https://doi.org/10.1186/s12941-021-00454-7
19. Tizkam HH, Fadhil OQ, Ghazy E. Effect of COVID-19 on bacterial resistance. Sys Rev Pharm 2020; 11(11): 423-7.

20. Hirabayashi A, Kajihara T, Yahara K, Shibayama K, Sugai M. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. J Hosp Infect 2021; 117: 147-56. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.011
21. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, Argyropoulou A, Perivolioti E, Koudoumnakis N, et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: Data from the Greek electronic system for the surveillance of antimicrobial resistance-WHONET-Greece (January 2018-March 2021). Life (Basel) 2021; 11(10): 996. https://doi.org/10.3390/life11100996
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
23. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020; 26(12): 1622-9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016
24. Hamidi AH, Yılmaz Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. J Surg Med 2021; 5(2): 124-7. https://doi.org/10.28982/josam.834535
25. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, Gales AC, Grigoryan L, Huang H, et al. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: Expert consensus and practical guidance. J Glob Antimicrob Resist 2022; 28: 18-29. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.11.008
26. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? J Clin Med 2020; 9(9): 2744. https://doi.org/10.3390/jcm9092744
27. Marimuthu K, Pittet D, Harbarth S. The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control. Antimicrob Resist Infect Control 2014; 3: 34. https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-34