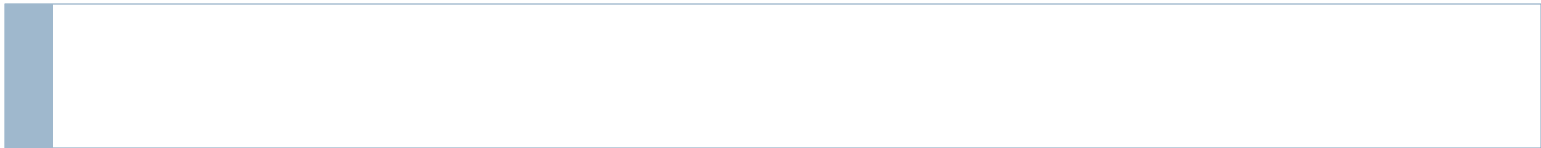


**Türkiye'deki  
*Pseudomonas aeruginosa*  
izolatlarının son 10 yıllık dönemdeki  
antibiyotik direnç prevalansı ve  
direnç eğilimindeki değişim: Meta-  
analiz**

Ali Acar, Gökhan Karaahmetođlu, Halis Akalın



# AMAÇ

---

- ▶ Ülkemizde son 10 yılda (2007-2016) *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarındaki güncel direnç profili ve direnç oranlarındaki değişiminin ulusal düzeydeki boyutunun ortaya konularak ;
    - ▶ Antimikrobiyal dirençle ilgili stratejilerin geliştirilmesinde yol gösterici olunması ve
    - ▶ Klinisyenler için ampirik antibiyotik seçimindeki kararlarında kanıt düzeyi yüksek öneri sunulması amaçlanmıştır.
    - ▶ Bu kapsamda son 10 yılda ulusal düzeydeki *P. aeruginosa* direnç profilini ve seyrini belirlemeye yönelik meta-analiz planlanmıştır
-

# Gereç yöntem

---

- ▶ Meta-analiz çalışmamız PRISMA (Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi .



# Meta-analiz uygunluk kriterleri

1	Çalışmalarda suşların 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2016 yılları arasında analiz edilmiş olması
2	Çalışmaların Türkiye’de yapılmış olması
3	Özgün çalışma veya araştırma makalesi olması
4	Yayın dilinin Türkçe veya İngilizce olması
5	Makalelerin tam metnine ulaşılabilir olması
6	Bakteri izolatlarının <i>Pseudomonas aeruginosa</i> olması
7	İzolatların izole edildiği klinik örneğin belirtilmiş olması
8	İrdelenen suşun 20’den fazla olması
9	İstatistiksel verilerin sayı ve oranlar açısından doğrulanabilir olması
10	Duyarlılık analizinde kullanılan yöntemin belirtilmiş olması (Disk difüzyon, E test, ticari mikrodilüsyon, agar veya sıvı dilüsyon gibi)
11	Antibiyotik direncinin belirlenmesinde CLSI ve/veya EUCAST sınır değerlerinin kullanılması
12	Duyarlılık analizinde, tedavide kullanılan en az üç majör anti-psödomonal antibiyotik grubunu içermesi (Karbapenemler, kinolonlar, aminoglikozitler, anti-psödomonal penisilinler, sefalosporinler, aztreonam).

# Literatür tarama

---

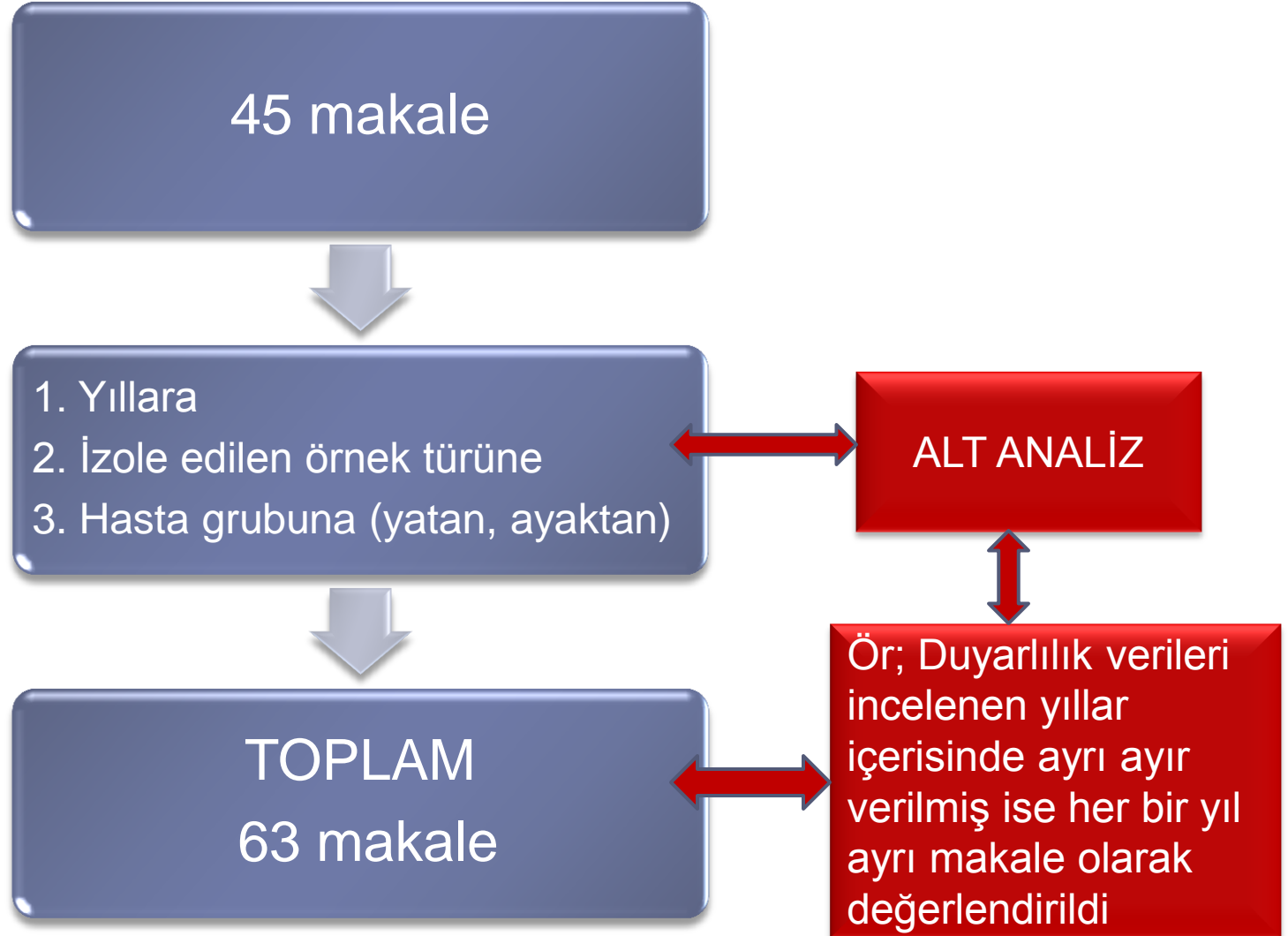
- ▶ Literatür taramada iki ulusal (ULAKBİM; Ulakbim Türk Medikal Literatür ve Türk Medline; Türkmedline Ulusal Biomedikal Süreli Yayınlar) ve iki uluslararası (Pubmed, Web of Science) veri tabanı kullanıldı.
  - ▶ Ulusal veri tabanında (“*Pseudomonas aeruginosa*” veya “*Pseudomonas spp.*”)ve (“antibiyotik direnci” veya “antibiyotik duyarlılığı”) anahtar kelimelerinin kombinasyonları kullanılarak tarama yapıldı.
  - ▶ Uluslar arası veri tabanında ise (“*Pseudomonas aeruginosa*” veya “*Pseudomonas spp.*”) ve (“antibiotic susceptibility” veya antibiotic resistance”) ve (“Türkiye” veya “Turkey”) anahtar kelimelerinin kombinasyonları kullanılarak literatür taraması yapıldı.
- 



# MAKALE SEÇİMİ

Tanımlama	Veri tabanında anahtar kelimeler kullanılarak Yapılan taramayla bulunan kayıtlar <u>PubMed</u> (n=299) <u>Türk Medline</u> (n=164) <u>Ulakbim</u> (n=554) (Toplam n=1017)	
Yayımların elenmesi	Aynı makalelerin elenmesi sonrasındaki veriler (n=599)	
	2007-2016 yılları haricindeki makalelerin elenmesi sonrasındaki veriler (n=349)	
	Seçilmiş veriler n=349	Dışlanan veriler (Tam metne ulaşılamayan) n=12
Uygunluk	Tam metne ulaşılan makalelerin uygunluğu n=337	Tam metin makalelerin dışlanma nedeni 1. Direnç oranı bildirilmemiş veya antimikrobiyal direnç çalışması değil. n=84 2. Tür düzeyinde tanımlama yapılmamış. n=17 3. <30 izolat. n=47 4. Çoğul dirençli şuşlarda antibiyotik direnç çalışması. n=13 5. Patojenin izole edildiği klinik örnek belirtilmemiş. n=41 6. Türkiye dışı yayın. n=9
Kabul edilen	Meta-analiz Uygulanan Makale n=45 (alt gruplarla 63)	7. Araştırma makalesi değil. n=10 8. CLSI/NCCLS/EUCAST sınır değerinin kullanılmaması. n=18 9. İnsan dışı çalışma. n=10 10. İzolatların elde edildiği zaman (yıl) dilimi belirtilmemiş n=38 11. <3 az anti-psödomonal antibiyotik grubu içermesi: 5

# Makale seçimi



# Literatürlerin gözden geçirilmesi ve verilerin toplanması

---

- ▶ Literatürlerin değerlendirilmesi;
    - ▶ İki bağımsız araştırmacı, tereddüt varlığında kıdemli üçüncü araştırmacının değerlendirmesi ile konsensüse varıldı
  - ▶ Her bir çalışmadan;
    - ▶ Yayın yılı, birinci yazar, çalışmanın yayınlandığı dergi, çalışma dizaynı, çalışmanın yapıldığı zaman aralığı, şehir, coğrafi bölge, izolatin elde edildiği klinik örnek, etkenin hastane veya toplum kökenli olduğu, hastaların hospitalizasyon durumu (yoğun bakım, klinik, poliklinik), mikroorganizma tespit yöntemi, antibiyotik duyarlılık metodu ve kriteri bilgileri çıkarıldı.
  - ▶ Çalışmalarda bildirilen antibiyotik direnç verilerinde homojenizasyonu sağlamak için;
    - ▶ Değerlendirilen toplam izolat sayısı ve dirençli izolat sayısı verilen yayınlar kabul edildi.
    - ▶ Orta duyarlı olarak bildirilen sayısal veya % direnç oranları, dirençli gruba dahil edilerek dirençli izolat sayı ve direnç oranı tekrar hesaplandı.
- 





# İstatistiksel Analiz

---

- ▶ SPSS-23.0 ve MedCalc yazılımları kullanılarak yapıldı.
- ▶ Çalışmaların heterojenitesi  $I^2$  testi ile araştırıldı. Cohrane önerisine göre  $I^2$  değerine göre heterojenite düşük (%25), orta (%50) ve yüksek (%75) olarak belirlendi. Heterojen verilerin hesaplanmasında rastgele etki modeli kullanıldı.
- ▶ Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı.
- ▶ Bağımsız grupların oranlarının karşılaştırılması Z testi veya Ki-kare testi ile yapıldı.
- ▶ Gruplar arasında ortalama değerlerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan değişkenler için Student T-Testi, normal dağılıma uymayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.
- ▶ Üç ya da daha fazla grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında örneğin yıllar içerisinde antibiyotik direnci değişimin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi [one-way analysis of variance (ANOVA)] kullanıldı.
- ▶ İstatistiksel karşılaştırmalar %95 güven aralığında,  $p \leq 0.05$  anlamlı kabul edildi.



	2007-2016 %	2007-2011 %	2012-2016 %	P
	44163	22914	21289	
PIP	40,5	31,8	49,8	<b>0,0001</b>
TZB	33,9	27,4	44,9	<b>0,0001</b>
CAZ	38,6	38,4	38	0,08
FEB	35,6	35,0	34,9	0,95
SLB	32,3	32,3	32,4	0,97
IMP	28	25,6	32,9	<b>0,0001</b>
MER	30,1	25,8	36,3	<b>0,0001</b>
AZM	57,5	55,4	61,8	0,12
GM	28,2	30,6	25,5	<b>0,0002</b>
AK	17,8	17	19,7	<b>0,01</b>
TOB	15,7	20,2	11,4	<b>0,0001</b>
NET	27,9	29,5	24,4	0,09
CIP	30,7	33,6	25,9	<b>0,0001</b>
LEV	32,3	33,7	31,4	0,43
COL	2,2	0,3	3,3	<b>0,0008</b>

	Kan	İdrar	Solunum	Yara
PIP	56,7	-	27,3	54,4
TZB	26,7	27,1	36,4	46,1
CAZ	34	34,3	39,6	45,8
FEB	38,5	36,1	38,5	22,7
SLB	36,7	28,1	31,2	-
IMP	29,1	19,2	29,4	31,3
MER	29,6	22,5	33,4	31,1
AZM	57,9	22,4	79	-
GM	22,9	32,8	31,2	27,4
AK	13,3	18,1	19,3	23,9
TOB	-	20,3	17,1	-
NET	20,4	-	33,1	-
CIP	29,9	31,7	30	32,5
LEV	31,7	-	31,5	-
COL	1,4	-	2,6	3,3

# Klinik örneklere göre direnç profili

- ▶ **Piperasilin-tazobaktam** direnci en yüksek yara (%46) ve solunum (%36,4) izolatlarında iken, kan (%26,7) ve idrar (%27,1) izolatlarında belirgin olarak düşük saptandı.
- ▶ Anti-psödomonal sefalosporinlerden **sefepim** direnci kan (%38,5), alt solunum yolu (%38,5) ve idrar (%36,1) izolatlarında benzer oranlarda iken yara izolatlarında (%22,7) belirgin olarak düşük, **sefoperazon-sulbaktam** kan (%36,7) ve solunum (%31,2) izolatlarında benzer oranlarda iken idrar izolatlarında (%28,1) ise belirgin düşük saptandı. Buna karşın seftazidim direnç oranı en yüksek yara (%45,8) izolatlarındaydı.
- ▶ **Karbapenem** direnç oranları en düşük idrar izolatlarında (MER %22,5; IMP %19,2) iken, yara izolatlarında (MER %31,1; IMP %31,1) en yüksek oranda saptanmıştır.
- ▶ **Aminoglikozit** direnci sırasıyla en yüksek solunum, idrar, yara ve en düşük kan izolatlarında görüldü.

	Marmara	Ege	Akdeniz	İAB	GDA	DAB	Karadeniz	P
PIP	18,6	81	-	56,5	-	6,1	25	0,1
TZB	19,1	67,5	7,1	15,2	27	16	18,2	0,09
CAZ	36	57,3	20,7	23,2	57,1	22,8	23,3	<b>0,03</b>
FEB	25,2	46,3	21	39,2	37,5	31,7	40,7	0,9
SLB	25,9	59,8	13,8	73,6	28,9	-	21,7	0,2
IMP	20	21,1	20,9	35	31,7	14,4	20,3	0,2
MER	25,9	29,1	11,1	29,8	22	16,7	70,8	0,5
AZM	37	80,4	-	43,7	-	9,7	-	<b>0,002</b>
GM	22,2	35,9	12,1	28,5	36	19,4	22,2	0,3
AK	20,2	17,4	8,9	20,8	31	13,2	17,4	0,9
TOB	9,5	27,3	-	8	-	13,9	-	0,6
NET	47,1	27	-	19,6	-	-	-	0,6
CIP	19,7	39,2	11,9	30,8	42,5	21,8	26,2	0,12
LEV	34,8	33,8	21,3	32,6	-	-	36,6	0,84
COL	1,1	0	-	3,9	0	-	2	0,5

# Bölgelere göre direnç deęişimi

---

- ▶ İki den fazla birleştirilmiş direnç oranlarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar örneklemelerin ortalama ve SS kullandığı One Way Anova (ORT;SS), normal dağılıma uymayan örneklemelerin ortanca, minimum-maksimum değerlerinin kullanıldığı Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
- ▶ AZT: Grup içinde ve Gruplar arasında anlamlı fark var.
  - ▶ Ege -Doęu Anadolu,
  - ▶ Ege-İç Anadolu bölgesine göre anlamlı yüksek
- ▶ CAZ: grup içinde anlamlı fark, gruplar arasında Post Hoc testleri ile
  - ▶ Ege-Akdeniz, Ege-Karadeniz, Ege-İç Anadolu anlamlı yüksek
  - ▶ Güney Doęu Anadolu-İç Anadolu, Güneydoęu Anadolu-Karadeniz bölgelerine göre anlamlı Yüksek



# Yoğun bakım izolatlarında direnç

Antimikrobiyal ajanlar	Yoğun Bakım Ünitesi	Klinik	P
	Ort±SS	Ort±SS	
Piperasilin-tazobaktam	57,9±18,0	19,0±11,7	<b>0,005</b>
Seftazidim	50,4±18,2	35,8±19,3	0,24
Sefepim	52,7±18,1	38,5±19,1	0,34
İmipenem	39,8±24,9	30,8±11,5	0,5
Meropenem	46,7±24,2	20,0±1,4	<b>0,007</b>
Gentamisin	40,4±21,7	36,4±13,4	0,77
Amikasin	31,1±18,3	15,1±5,9	0,17
Siprofloksasin	38,3±17,5	40,0±21,2	0,97



# Sonuç

---

- ▶ Ülkemizde *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direncinin yüksektir
  - ▶ Piperasilin, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, amikasin ve kolistin direnç oranlarında son 5 tılda artış trendi devam etmektedir. ( $p < 0,05$ ).
  - ▶ Gentamisin, tobramisin ve siprofloksasin direnç oranlarında son 5 yılda azalma vardır ( $p < 0,05$ ).
  - ▶ Yoğun bakım ve klinikte yatan hasta izolatlarının direnç oranlarının karşılaştırılmasında, meropenem ve piperasilin-tazobaktam direnç oranları yoğun bakım izolatlarında anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).
  - ▶ Türkiye’de *P. aeruginosa* direnç sürveyansını güçlendirmek ve tedavi kılavuzlarını güncel veriler dikkate alınarak zamanında güncellemek gerekir.
- 

