

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14 (2):291-297

doi: 10.26559/mersinsbd.900945

Ağır Covid-19'da bakteriyel pnömoni riski artıyor mu?

 Sinem Akkaya Işık¹,  Bengü Şaylan²,  Ercan Yenilmez¹

¹SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğit. ve Araş. Hast., Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mik. Kliniği

²SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğit. ve Araş. Hast., Göğüs Hast. Kliniği

Öz

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda görülen bakteriyel pnömoni etkenlerinin COVID-19 öncesi ve sonrası dönemlerdeki farklılıkların incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** COVID-19 pandemisi öncesi üç aylık dönemde (Grup 1) ve pandeminin üç aylık döneminde (Grup 2) YBÜ'de takip edilen hastaların; demografik özellikleri, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyaçları ve MV'nin ilk günü ve 48. saat sonrası ile yedinci günü arasındaki dönemde alınan derin trakeal aspirat (DTA) kültürleri geriye dönük incelendi. Bu iki gruba ait veriler SPSS Windows 23.0 paket programı ile analiz edildi. **Bulgular:** Dahil edilen hasta sayısı Grup 1'de 101, Grup 2'de 192 idi. Yaş ortalaması ve yattığı gün sayısı incelendiğinde iki grup benzerdi. MV ihtiyacı gelişen hasta sayısı Grup 1'de 69 (%68.3), Grup 2'de 130 (%69.7) idi. MV'nin birinci gününde pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hasta sayısı Grup 1 ve 2'de sırasıyla 45(%65.2) ve 49 (%37.7) idi. Bu hastaların kültürlerinde bakteri izole edilme oranları ise %33.3 ve %14.3 idi. Kültürde bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olanlara oranı Grup 1'de %21.7 iken, Grup 2'de %5.3 idi. MV'nin 48. saati ile yedinci günü arasındaki dönemde pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hasta sayısı Grup 1'de 20 (%29.4), Grup 2'de 39 (%30.9) idi. Alınan bu kültürlerde bakteri izole edilme oranı sırasıyla %65 ve %71.8 olarak belirlendi. Bakteri izole edilen hastaların, tüm MV ihtiyacı olanlara oranı Grup 1'de %19.1 iken, Grup 2'de %22.2 idi. **Sonuç:** Ağır COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyon riski YBÜ'deki diğer hastalara benzerdir. Yoğun bakım ünitelerinde bakteriyel pnömoni açısından hastalara yaklaşım, COVID-19 olmayan hastalara benzer olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağır COVID-19, bakteriyel pnömoni, yoğun bakım, koronavirüs

Başvuru Tarihi: 22.03.2021

Kabul Tarihi: 13.07.2021

Sorumlu Yazar: Sinem Akkaya Işık, SBÜ Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tlf: 05388879202, E-posta: drsinemakkaya@gmail.com

Does the risk of bacterial pneumonia increase in severe Covid-19?

Abstract

Aim: We aimed to reveal the difference in the distribution of bacterial agents causing pneumonia in patients followed in intensive care units (ICUs) in the pre- and post-COVID-19 periods. **Methods:** Deep tracheal aspirate (DTA) cultures in the ICUs in the three-month period before the COVID-19 pandemic (Group 1) and in the three-month period of the COVID-19 pandemic (Group 2) were analyzed. The demographic characteristics of the patients, their mechanical ventilation (MV) status, and DTA cultures taken on the first day and between 48th hours to the 7th day of the MV were analyzed. The data were analyzed using the SPSS for Windows 23.0 package program. **Results:** The number of patients was 101 in Group-1 and 192 in Group-2. Mean age and the mean length of stay were similar. The number of the patients on MV were 69 (68.3%) and 130 (69.7%) in group-1 and 2, respectively. The ratio of patients who were performed DTA due to bacterial co-infection suspicion on the first day of MV was 65.2% and 37.7% in group-1 and 2, respectively. The culture positivity rate was 33.3% and 14.3% in group-1 and 2, respectively. The rate of patients with culture positivity among patients who needed MV was 21.7% in group 1, and 5.3% in group 2. The number of patients who were performed DTA due to bacterial co-infection suspicion between 48th hours and 7th day of MV was 20 (29.4%) and 39 (30.9%) in group-1 and 2, respectively. The culture positivity in group-1 and 2 was 65% and 71.8%, respectively. The rate of patients with culture positivity among patients who needed MV was 19.1% in group 1, and 22.2% in group 2. **Conclusion:** The risk of bacterial co-infection among severe COVID-19 patients was similar to the other patients in ICUs. In terms of bacterial pneumonia, the approach to patients followed in the ICU for COVID-19 should be similar to the pre-COVID-19 pandemic period.

Keywords: Severe COVID-19, bacterial pneumonia, intensive care, coronavirus

Giriş

Viral pnömonilerde bakteriyel ko-enfeksiyon birlikteliği yaygındır. Ağır influenza enfeksiyonunda solunum sisteminde bakteriyel ko-enfeksiyon oranı %20-30 olarak tespit edilmiştir.^{1,2} Görülen bu ko-enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak belirlenmiş, bu hastaların hızlı tanısı ve tedavisi önem kazanmıştır.^{3,4} Ağır korona virüs hastalığı 2019'da (COVID-19) ise bakteriyel ko-enfeksiyon prevalansı tam olarak belirlenememiştir.^{5,6} Bazı kılavuzlarda hastalığın tedavisinde anti-bakteriyel ajanların etkisi olmasa da, ağır vakalarda ko-enfeksiyonu önlemek için kullanılmasını önerilmiştir. Bu durum gereksiz antibiyotik kullanımı; yan etki ve direnç gelişimi ile ilişkili endişeleri artırmaktadır.⁷

Halen devam eden bir pandemi olan COVID-19'da ampirik antibiyotik yönetimi kılavuzlarının iyileştirilmesi için, ağır pnömoni ile takip edilen hastalarda alt solunum yolunda bakteriyel ko-enfeksiyon

oranları ve etken patojenler belirlenmelidir. Bu amaçla COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastaların derin trakeal aspirat (DTA) kültürlerinde izole edilen bakterileri ve DTA kültürlerindeki COVID-19 öncesi döneme göre farklılıkları incelemeyi amaçladık.

Yöntem

COVID-19 olmayan hastaların takip edildiği üç aylık dönemde (Grup 1) (Ocak, Şubat ve Mart 2020) ve COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların bulunduğu üç aylık dönemde (Grup 2) (Nisan, Mayıs ve Haziran 2020) YBÜ'de takip edilen hastalar incelendi. Belirlenen hastaların demografik özellikleri, antibiyotik kullanım durumları, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyaçları ve sonlanım durumları geriye dönük tarandı.

Sağlık bakımı ile ilişkili pnömonileri tespit etmek için hem MV birinci gününde hem de 48. saatten sonra alınan DTA kültür sonuçları değerlendirmeye alındı. Elde

edilen veriler Microsoft Office Excell Professional'a kaydedildi.

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı değer olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında "Ki-kare Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı Grup 1'de 101 ve Grup 2'de 192 idi. Hastaların yaş ortalaması ve yattığı gün sayısı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Grup 2'de komorbidite sayısı daha fazlaydı ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p:0.113). Mekanik ventilatör ihtiyacı gelişen hasta sayısı Grup 1'de 69 (%68.3) iken Grup 2'de 130 (%69.7) idi. Mortalite oranı ise Grup 1'de %49.5, Grup 2'de %59.9'du (p:0.107). YBÜ'ne yatışında antibiyotik tedavisi kullanan hastalar incelendiğinde Grup 1'de 73 (%72.3), Grup 2'de ise 179 (%93,2) idi (p:0,012). MV ihtiyacı olan hastalarda antibiyotik kullanımı ise Grup 1'de 60 (%86.9) iken Grup 2'de 128 (%98.5) olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Genel	Dönem		*p- değeri	
		Grup 1	Grup 2		
	Ortalama ± SS veya n(%)	Ortalama ± SS veya n(%)	Ortalama ± SS veya n(%)		
Yaş, yıl	67±16.0	67±18.0	68±15.5	0.585	
Yattığı gün	15.4±16.7	15.4±16.5	15.4±16.8	1.000	
Komorbidite sayısı	0	57 (19.5)	14 (13.9)	43 (22.4)	0.113
	1	108 (36.9)	46 (45.5)	62 (32.3)	
	2	88 (30.0)	28 (27.7)	60 (31.3)	
	>2	40 (13.7)	13 (12.9)	27 (14.1)	
YBÜ yatışında antibiyotik kullanımı	252 (86.0)	73 (72.3)	179 (93.2)	0.012	
MV ihtiyacı olan hastalarda antibiyotik kullanımı	188 (94.5)	60 (86.9)	128 (98.5)	0.042	
Sonlanım durumu	Taburcu	128 (43.7)	51 (50.5)	77 (40.1)	0.107
	EX	165 (56.3)	50 (49.5)	115 (59.9)	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör

Mekanik ventilasyonun birinci gününde bakteriyel pnömoni şüphesi ile DTA alınan hasta sayısı Grup 1'de 45 (%65.2) ve Grup 2'de 49 (%37.7) idi. Alınan bu DTA kültürlerinde bakteri izole edilme oranı sırasıyla %33.3 ve %14.3 idi (p:0.049). Kültürde bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı Grup 1'de

%21.7 iken, Grup 2'de %5.3 idi (p:0.001) (Tablo 2). COVID-19 döneminde *A. baumannii* en çok izole edilen bakteri iken *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izole edilen diğer bakterilerdi. Ancak bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi döneme benzerdi (p: 0.295) (Tablo 3).

Grup 1’de ve Grup 2’de MV ihtiyacı 48 saatten fazla devam eden hasta sayısı sırasıyla 68 ve 126 idi. Mekanik ventilasyonun 48. saat sonrası ile yedinci günü arasındaki dönemde pnömoni düşünülerek DTA kültürü alınan hasta sayısı ise sırasıyla 20 (%29.4) ve 39 (%30.9) idi. Alınan bu kültürlerde bakteri izole edilme oranı Grup 1’de 13 (%65), Grup 2’de ise 28

(%71.8) olarak belirlendi ($p: 0.766$). Bakteri izole edilen hastaların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı Grup 1’de %19.1 iken, Grup 2’de %22.2 idi ($p:0.727$) (Tablo 4). İzole edilen bakteriler incelendiğinde COVID-19 döneminde en sık *A. baumannii*’nin izole edildiği belirlendi. Ancak bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi dönem ile benzerdi ($p:0.179$) (Tablo 5).

Tablo 2. Mekanik ventilasyonun birinci gününde DTA kültürü üreme oranları

		Dönem		Toplam	p
		Grup 1	Grup 2		
DTA kültüründe üreme olanların, kültürü alınan hastalara oranı	Üreme var n (%)	15 (33.3)	7 (14.3)	22 (23.4)	0.049
	Toplam n (%)	45 (100.0)	49 (100.0)	94 (100.0)	
DTA kültüründe üreme olanların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı	Üreme var n (%)	15 (21.7)	7 (5.3)	22 (11.1)	0.001
	Toplam n (%)	69 (100)	130 (100)	199 (100)	

DTA: Derin trakeal aspirat, MV: mekanik ventilatör

Tablo 3. Mekanik ventilatörün birinci gününde DTA kültürü üremelerinde izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri adı	Dönem*		
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)
<i>A. baumannii</i>	3 (20.0)	4 (57.1)	6 (27.3)
<i>E. coli</i>	3 (20.0)	1 (14.3)	4 (18.2)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
<i>K. pneumoniae</i>	6 (40.0)	1 (14.3)	8 (31.8)
<i>P. aeruginosa</i>	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.5)
<i>S. aureus</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
<i>S. maltophilia</i>	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.5)
Toplam	15 (100.0)	7 (100.0)	22 (100.0)

* $p:0.295>0.050$

Tablo 4. Mekanik ventilatörün 7. gününe kadar alınan DTA kültürü üreme oranları

		Dönem*		Toplam	p*
		Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)		
DTA'ta üreme olanların, kültürü alınan hastalara oranı	Üreme var				0.766
	n (%)	13 (65.0)	28 (71.8)	41 (69.5)	
	Toplam				
	n (%)	20 (100.0)	39 (100.0)	59 (100.0)	
DTA'ta üreme olanların, MV ihtiyacı olan tüm hastalara oranı	Üreme var				0.727
	n (%)	13(19.1)	28(22.2)	41(20.6)	
	Toplam				
	n (%)	68 (100)	126 (100)	199(100)	

DTA: Derin trakeal aspirat, MV: mekanik ventilatör

Tablo 5. Mekanik ventilatörün 7. gününe kadar DTA kültüründe izole edilen bakterilerin dağılımı

Bakteri adı	Dönem*		Toplam n(%)
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	
<i>A. baumannii</i>	4 (30.8)	17 (60.7)	21 (51.2)
<i>E. coli</i>	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.4)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (38.5)	8 (28.6)	13 (31.7)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (23.1)	3 (10.7)	6 (14.6)
Toplam, n(%)	13 (100.0)	28 (100.0)	41 (100.0)

*p:0.179>0.050

Tartışma

COVID-19'un şiddetini etkileyen sebeplerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda şiddeti arttıran sebeplerin başında ko-morbid hastalıklar ve ileri yaş tespit edilmiştir.⁸ Çalışmamızda COVID-19 dönemi ile COVID-19 öncesi dönemde YBÜ'de takip edilen hastalar karşılaştırıldığında yaş ve ko-morbid hastalık oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızda MV ihtiyacı gelişen ve bakteriyel pnömoni şüphesi ile DTA kültürü alınan hastalarda bakteri izole edilme oranı,

COVID-19 döneminde daha düşüktür. Bu durum, tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi, ağır COVID-19 hastalarında, bakteriyel pnömoni tanısının klinik ve laboratuvar benzerlik nedeniyle kesin bir şekilde konamadığını düşündürmüştür.^{9,10} Ayrıca, çalışmamızda YBÜ'de ağır COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda antibiyotik kullanımı, COVID-19 dışı nedenlerle takip edilen hastalardan anlamlı olarak yüksektir. Bu durum COVID-19 hastalarında etken izolasyonunun sağlanamamasının diğer bir nedeni olarak düşünülebilir.

COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda gelişen bakteriyel ko-

enfeksiyonların ayrıca incelendiği çalışma sayısı sınırlıdır. Ancak 2020 yılında bu konu ile ilgili 24 çalışma verisinin dahil edildiği bir meta-analizde 3338 hasta incelenmiştir.⁸ Bu meta-analizde gelişen bakteriyel enfeksiyonlar; başvuru sırasında görülen enfeksiyonlar (a) ve hastalık sırasında veya hastanede yatışı sırasında ortaya çıkan ikincil enfeksiyonlar (b) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada hastaların %3.5'i başvuru sırasında enfekte iken, %14.3'ünde ikincil enfeksiyonlar gelişmiştir. Analizde ayrıca ağır COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda bakteriyel ko-enfeksiyon oranının %8.1 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ağır COVID-19 nedeniyle MV ihtiyacı gelişen hastaların %37.7'sinde bakteriyel pnömoni düşünülmüştür ve bu değer meta-analiz verilerinin üstündedir.⁸ Çalışmamızda DTA kültürlerinde bakteri izole edilen hastaların tüm MV ihtiyacı gelişen hastalara oranı %5.3 olup, meta-analiz verileri ile kıyaslandığında düşüktür. Bizim çalışmamızda sadece bakteriyel pnömoni verileri dahil edilmiş, idrar yolu enfeksiyonu, katater enfeksiyonu gibi veriler dışlanmıştır. Ayrıca çalışmamızın verileri MV'nin birinci gününe aittir.

Hastaların MV'nin birinci gününde alınan DTA kültürlerinde üreme oranları COVID-19 öncesi döneme göre anlamlı düşük olsa da, MV'nin 48. saatinden yedinci gününe kadar geçen sürede alınan DTA kültürlerinin üreme oranları arasında fark yoktu. Bu veriler ile MV'de takip edilen COVID-19 hastalarına bakteriyel pnömoni açısından yaklaşımın, COVID-19 öncesi dönemle benzer olması gerektiği sonucuna ulaşılabilir.

COVID-19'da gelişen bakteriyel ko-enfeksiyonlarda etken bakterinin ne olduğu net olmayan diğer bir noktadır.^{5,6} Çalışmamızda bu amaçla hem MV birinci gününde hem de 48. saatinden sonra yedinci güne kadar bakteriyel pnömoni şüphesi ile gönderilern DTA kültürlerinde izole edilen bakterilerin dağılımı COVID-19 öncesi dönem ile benzerdi. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19'da gelişen bakteriyel pnömonilerde daha çok etken olan bir bakteri belirlenmemiştir.

Sonuç

Çalışmamızda ağır Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda, ampirik antibiyotik tedavi gerekliliği için yeterli kanıt saptanamamıştır. Yoğun bakımda mekanik ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi riski ise COVID-19 öncesi dönem ile benzerdir. Ancak antibiyotik kullanım oranları ağır COVID-19 hastalarında yüksektir. Bu nedenlerle bakteriyel ko-enfeksiyon düşünülerek antibiyotik tedavisi başlanırken dikkatli değerlendirmek önemlidir. Ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir faktör olan etken mikroorganizma dağılımında ise COVID-19 öncesi döneme göre belirgin farklılık yoktur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda MV'nin yedinci gününe kadar olan DTA'lar incelenmiştir. Daha uzun süre MV ile takip edilen hastalar çalışma verilerine dahil edilmemiştir. Bu çalışma kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Yazar Katkısı : Fikir: Bengü Şaylan, Ercan Yenilmez, Sinem Akkaya Işık; Tasarım ve dizayn: Sinem Akkaya Işık, Bengü Şaylan; Denetleme: Ercan Yenilmez, Sinem Akkaya Işık; Kaynaklar: Sinem Akkaya Işık, Ercan Yenilmez; Malzemeler: Bengü Şaylan, Sinem Akkaya Işık; Veri toplama ve işleme: Bengü Şaylan, Sinem Akkaya Işık; Analiz ve yorum: Sinem Akkaya Işık, Ercan Yenilmez; Literatür taraması: Sinem Akkaya Işık, Bengü Şaylan; Yazı yazar: Sinem Akkaya Işık; Eleştirel inceleme: Ercan Yenilmez.

Çıkar çatışması /Mali destek: Çalışma ile ilgili olarak, herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Çalışma yapılması ve makalenin yazılması süresince mali ve maddi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza:

- Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013-14. *J Clin Virol.* 2016;80:12-19. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.008.
2. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487-1498. doi:10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
 3. Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect.* 2011;63(4):260-266. doi:10.1016/j.jinf.2011.04.004.
 4. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi:10.1111/irv.12398.
 5. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-810. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.024.
 6. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e11. doi:10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
 7. Langford BJ, So M, Raybardhan S, 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):1622-1629. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016.
 8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 9. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097-2111. doi:10.1002/iub.2356.
 10. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61-66. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.041.