

SARS-CoV-2 PCR Pozitif Hastalarda Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Direnci

Bacterial Infections and Antibiotic Resistance Rates in SARS-CoV-2 PCR Positive Patients

Fatma ERDEM¹, Nevzat ÜNAL², Mehmet BANKİR³

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan COVID-19 hastalarından alınan endotrakeal aspirat (ETA), kan ve kateter örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Nisan 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında RT-PCR testi pozitif olarak tespit edilen 254 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan gönderilen kan, kateter ve solunum yolu kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı veri tabanından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 254 COVID-19 RT-PCR pozitif hastadan alınan klinik örneklerde 433 bakteri üremesi saptandı. Bakteriyel etkenler arasında, *Acinetobacter baumannii* (%25,17; n =109), ardından *Escherichia coli* (%5,54 n =24) ve *Klebsiella pneumoniae* (%5,31; n =23) en yaygın patojenler olarak tespit edildi. *A. baumannii* için imipenem, meropenem direnç oranı sırasıyla %86,8 ve %85,9 bulunurken, *K. pneumoniae* ve *E. coli* için ertapenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla için %83,3, %75, *E.coli* için %12,5, %4,1 bulundu. Bu çalışmada, 21 *Staphylococcus aureus* suşunun 15'i MRSA (Meticiline dirençli *S.aureus*) (%71,4) olarak bulundu.

Sonuç: COVID-19 hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması direnç gelişiminin önlenmesi ve kültür duyarlılığının artması için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: SARS CoV-2, Covid 19, Rt Pcr, İkincil Bakteriyel Enfeksiyon, Antibiyotik Drenci

Abstract

Background: In this study, it was aimed to determine the distribution and antibiotic resistance rates of bacteria isolated from endotracheal aspirate (ETA), blood and catheter samples taken from COVID-19 patients admitted Adana City Training and Research Hospital.

Materials and Methods: Between April 1, 2020 and March 31, 2021, 254 patients PCR positive patients were included in the study. Blood, catheter and respiratory tract culture growths and antibiotic susceptibility test results were retrospectively analyzed from the microbiology laboratory database.

Results: 433 bacterial growths were detected in clinical samples taken from 254 COVID-19 PCR positive patients. Among the bacterial agents, *Acinetobacter baumannii* (25.17%; n =109) was the most common pathogens, followed by *Escherichia coli* (5.54% n =24) and *Klebsiella pneumoniae* (5.31%; n =23). While imipenem and meropenem resistance rates for *A. baumannii* were 86.8% and 85.9%, ertapenem and meropenem resistance rates for *K. pneumoniae* and *E. coli* were 83.3%, 75%, and 12.5% , 4,1%, respectively. In this study, 15 of 21 *S.aureus* strains were found to be MRSA (Methicillin-resistant *S.aureus*) (71,4%).

Conclusions: Avoiding unnecessary antibiotic use in COVID-19 patients is critical to prevent resistance development and increase culture sensitivity.

Key Words: SARS CoV-2, Covid 19, Rt Pcr, Secondary Bacterial Infection, Antibiotic Resistance

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Fatma ERDEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, TÜRKİYE

E-mail: dr.akfatma@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 01.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1141758

Giriş

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2), zarflı pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. İlk kez 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde tespit edilen SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı hızla yayılarak yaklaşık iki yıl süren pandemiye neden olmuştur. Solunum yolu viral hastalıklarının önemli bir komplikasyonu mortalite ve morbidite artışına neden olan sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır (1). COVID-19'un en yaygın bakteriyel komplikasyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) ve ventilatörle ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonudur (VA-LRTI) (2). COVID-19 hastalarında ikinci sıklıkta görülen ikincil bakteriyel enfeksiyonlar kan dolaşım enfeksiyonlarıdır. COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon sıklığı ve özellikleri henüz açıklık kazanmış değildir. Koenfeksiyon ya da sekonder enfeksiyon düşünülen hastalarda antibiyotik tedavisi başlanmadan önce mikrobiyal kültür örneklerinin alınması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin yeniden düzenlenmesi kritik öneme sahiptir. Ancak COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda öncesinde yüksek antibiyotik kullanım oranı söz konusu olduğundan mikrobiyal kültür duyarlılığı da azalmaktadır (3).

Bilinen etkin antiviral tedavinin olmaması ve influenza hastalarında yüksek bakteriyel süperenfeksiyon deneyimi (%11-35 arasında görülen koenfeksiyon veya bakteriyel süperenfeksiyon sıklığı) COVID-19 hastalarında yaygın antibiyotik kullanımı ile sonuçlanmıştır. Tüm hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımı ileri vadede antibiyotik direnç gelişimi için ciddi tehdittir (4). Bununla birlikte, ampirik antibiyotik kullanımı azalmış duyarlılıklı mikrobiyolojik testler nedeniyle ve testler sonuçlanana kadar zaman kaybetmemek adına özellikle kritik hastalarda son derece önemlidir. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi etkili antibiyotik seçimi ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması için kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan COVID-19 hastalarından alınan endotrakeal aspirat (ETA), kan ve kateter örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne COVID-19 hastalığı şikâyeti ile başvuran hastalardan klinik örnekler (nazofaringeal sürüntü örnekleri) Türkiye Sağlık Bakanlığı Örnek Alma Kılavuzu önerileri doğrultusunda alındı (5). 1 Nisan 2020 - 31 Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 PCR testi pozitif olarak tespit edilen 36.951 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan gönderilen kan, kateter ve solunum yolu kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı veri tabanından retrospektif olarak incelendi.

Etik Onay

Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde (karar no: 1080) ve Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.



Grafik 1. Kültür pozitif hastaların servis dağılımı

SARS-CoV-2 RT PCR (SARS-CoV-2 Gerçek zamanlı PCR)

SARS-CoV-2 tespiti Detect™ SARS-CoV-2 Tespit Kiti (Coyote Bioscience Co, Çin) ve Bio-Speedy SARSCOV2 (2019-nCoV) qPCR Tespit Kiti (Bioeksen R&D Technologies Ltd, Türkiye) kitleri kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda real time PCR yöntemi ile yapıldı. Amplifikasyon Qiagen Rotorgene Q-5 Plex-HRM Termal Cyclus (Qiagen, Belçika) cihazı ile gerçekleştirildi (6).

Mikrobiyolojik kültür örnekleri

Klinik izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için sırasıyla MALDI-TOF MS (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/iyonizasyon-Uçuş Kütle Spektrometresi Süresi) (Bruker Daltonik Maldi Biotyper 3.0, Almanya) ve VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemleri kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık deneyleri sonuçları EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerileri doğrultusunda yorumlandı (7). Gram negatif bakterilerde karbapenem direnci ve gram pozitif bakterilerde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci disk difüzyon yöntemi ile teyit edildi. Yakın tarihli ve benzer duyarlılık profiline sahip suşlar çalışmaya her hasta için bir kez dahil edildi.

Bulgular

36.951 COVID-19 PCR pozitif hastanın 18.326'sı erkek 18.625'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 40,99 ($\pm 17,41$ SD) olarak bulundu. Hastaların 254'ünün (%0,69) klinik örneklerinde bakteri üremesi saptandı. Kültürde üremesi olan hastaların 98 (%38,58)'i kadın 156 (%61,42)'i erkekti. Bu hastalar için yaş ortalaması 61,2 ($\pm 19,2$ SD) olarak belirlendi. 254 COVID-19 PCR pozitif hastadan alınan klinik örneklerde (214 kan kültürü, 24 aspirat kültürü ve 19 kateter kültürü örneği) 433 bakteri üremesi saptandı. Hastaların

223'ü(%51) Dahili yoğun bakım, 105'i(%24) Anestezi Reanimasyon yoğun bakım, 68'i(%16) Dahili Servis birimlerindedi(Grafik 1).

Bakteriyel etkenler arasında, *Acinetobacter baumannii* (%25,17; n =109), ardından *Escherichia coli* (%5,54 n =24) ve *Klebsiella pneumoniae* (%5,31; n =23) en yaygın patojenler olarak tespit edildi. Solunum yolu örneklerinde en sık izole edilen bakteri *Acinetobacter baumannii* (%65,38; 34/52) iken, kan kültürü ve kateter örneklerinde en sık izole edilen bakteri koagülaz negatif stafilokoklar (sırasıyla %45,18 136/301 ve %37,5; 30/80) olarak tespit edildi (Tablo1).

Gram negatif bakterilerden, *A. baumannii* için imipenem, meropenem direnç oranı sırasıyla %86,8 ve %85,9 bulunurken, *K. pneumoniae* ve *E. coli* için ertapenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla için %83,3, %75, *E.coli* için %12,5, %4,1 bulundu (Tablo2). 21 *Staphylococcus aureus* suşunun 15'i MRSA (Metisiline dirençli *S.aureus*) (%71,4) olarak bulundu. Tüm *S. aureus* suşları vankomisin ve linezolid duyarlı olarak tespit edilirken, siprofloksasin direnç oranı %23,8, ertiromisin direnç oranı %61,9, tigesikilin direnç oranı %14,2 olarak bulundu. *Enterococcus faecium* izolatlarında vankomisin direnç oranı %10,7 bulunurken, *E. faecalis* izolatlarında %17,6 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 1. COVID-19 PCR pozitif hasta klinik örneklerinden izole edilen bakteri ve mantarlar

| Miroorganizma | Aspirat Kültürü (Endotrakel) | Kan Kültürü | Kan kültürü (Kateter) | Genel Toplam |
|--------------------------------|------------------------------|-------------|-----------------------|--------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 34 | 55 | 20 | 109 |
| <i>Candida albicans</i> | | 5 | 1 | 6 |
| <i>Candida spp</i> | 1 | 4 | 3 | 8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | | 15 | 1 | 16 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | | 18 | 5 | 23 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 17 | 5 | 24 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 7 | 13 | 3 | 23 |
| Koagülaz Negatif Stafilokok | | 136 | 30 | 166 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | 7 | 2 | 10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 13 | 7 | 21 |
| Diğer | 6 | 16 | 3 | 25 |
| Genel Toplam | 52 | 301 | 80 | 433 |

Diğer; Üç *Achromobacter xylosoxidans*, dört *Burkholderia (P.) cepacia*, iki *Enterobacter cloacae*, bir *Enterococcus avium*, bir *Proteus hauseri*, iki *Proteus mirabilis*, bir *Providencia stuartii*, iki *Serratia marcescens*, dört *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*, iki *Streptococcus agalactiae (Group B)*, iki *Streptococcus pneumoniae*, üç viridans grup streptokok. *Candida spp*; üç *Candida glabrata*, bir *Candida kefyr*, bir *Candida lusitanae*, bir *Candida orthopsilosis*, iki *Candida tropicalis*.

Tablo 2. A.baumannii, K.pneumoniae, E.coli izolatlarında antibiyotik direnç oranları (%)

| Antibiyotik | A.baumannii | K.pneumoniae | E.coli |
|-----------------------------|-------------|--------------|--------|
| Amikasin | 63,1 | 63 | 4,1 |
| Amoksisilin+Klavulunik asit | - | 91,6 | 50 |
| Ampisilin | - | 100 | 70,8 |
| Sefazolin | - | 91,6 | 62,5 |
| Sefepim | - | 91,6 | 62,5 |
| Sefoksitin | - | 83,3 | 20,8 |
| Sefuroksim | - | 91,6 | 66,6 |
| Seftazidim | 86,6 | 91,6 | 62,5 |
| Seftriakson | - | 91,6 | 62,5 |
| Sefuroksim | - | 91,6 | 62,5 |
| Siprofloksasin | 86,7 | 91,6 | 62,5 |
| Ertapenem | - | 83,3 | 12,5 |
| Gentamisin | 83,1 | 58,3 | 29,1 |
| Meropenem | 85,9 | 75 | 4,1 |
| Piperasilin+Tazobaktam | 87,9 | 87 | 20,8 |
| Trimetoprim+Sülfametoksazol | 75,2 | 83,3 | 41,6 |
| İmipenem | 86,8 | - | - |

Tablo3. Koagülaz Negatif Stafilokok, *S. aureus*, *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarında antibiyotik direnç oranları (%).

| Antibiyotik | Koagülaz Negatif Stafilokok | <i>S.aureus</i> | <i>Enterococcus faecium</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
| Metisilin | 80,7 | 71,42 | - | - |
| Eritromisin | 80,7 | 61,90 | - | - |
| Siprofloksasin | 71,6 | 23,80 | 82,1 | 58,8 |
| Tetrasiklin | 62,1 | 42,85 | - | - |
| Trimetoprim+Sülfametoksazol | 36,96 | 19 | - | - |
| Linezolid | 0 | 0 | 10,7 | 17,6 |
| Teikoplanin | 0 | 0 | 28,5 | 17,6 |
| Vankomisin | 0 | 0 | 28,5 | 17,6 |
| Penisilin | - | 85,7 | - | - |
| Ampisilin | - | - | 82,1 | 12,5 |
| Gentamisin yüksek düzey | - | - | 10,71 | 18,75 |

Tartışma

Sepsis COVID-19 hastalarında mortaliteyi artıran en önemli komplikasyonlardan biridir. Petruk ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada bakteriyel LPS (lipopolisakarit) molekülünün SARS-CoV-2 spike proteinine bağlanarak inflamatuvar yanıtı artırdığı ve hastalığın daha kötü seyretmesine neden olduğunu göstermişlerdir (8). 3834 hastanın dahil edildiği 30 çalışma ile yapılan bir meta-analizde %7 SARS-CoV-2 ve bakteriyel enfeksiyon birlikteliği ve bakteriyel enfeksiyon ile ölüm oranında anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir (9). Öte yandan, İspanya'nın Barselona kentinde COVID-19 tanısı ile hastaneye başvuran 989 yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların 72'sinde (%7,2) 74 bakteriyel enfeksiyon kaydedilmiştir (10).

2021 yılında Türkiye'den bildirilen bir çalışmada da *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* en yaygın patojenler olarak tespit edilirken, bu çalışmada *Acinetobacter baumannii* (%42,9) ardından *Esherichia coli* (%9,44) ve *Klebsiella pneumoniae* (%9,05) en yaygın üç patojen olarak tespit edildi(11). Li ve arkadaşları tarafından Çin'in Wuhan eyaletinde 102 hastanede yatan COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada sekonder bakteriyel etkenler arasında, *A.baumannii* (%35,8; n = 57), ardından *K. pneumoniae* (%30,8; n = 49) ve *S. maltophilia* (%6,3; n = 10) en yaygın patojenler olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, karbapenem direnç oranları çalışmamızla uyumlu olarak *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* için sırasıyla %91.2 ve %75.5 bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu en yaygın patojen tipi literatürle uyumlu olarak Gram negatif basiller olarak tespit edildi. Avrupa'da 36 yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 hastalarında sekonder pnömonide en sık yer alan bakteriler; başta *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter türleri* ve *E. coli* olmak üzere Gram-negatif basiller olarak tanımlandı (13). Yine Sharifipour ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen en yaygın patojen bu çalışma ile uyumlu olarak *Acinetobacter*

baumannii olarak bildirilirken, *S.aureus* ikinci sıklıkla bildirilen alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni idi (9, 14).

COVID-19 hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı %3,6 - %15 arasında değişmektedir ve Koagülaz Negatif Staphylococcus (KNS)'ler üreyen mikroorganizmalar arasında ilk sırayı almaktadır (15-17). Çalışmamızda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu literatürle uyumlu olarak KNS'ler oluşturmaktadır. Eş zamanlı en az iki set kan kültüründe aynı anda üreyen KNS'ler çalışmaya dahil edilmediği halde pandemi döneminde yüksek hasta yoğunluğu, yoğun bakım, acil ve servislerin doluluğu el hijyeninde azalma ve kan kültürü kontaminasyon oranlarında artma ile sonuçlanmıştır. Kontaminasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılamaması çalışmamızın kısıtlıklarındandır. Yine pandemi döneminde kan kültürlerinde kontaminasyon ve gerçek pozitiflik ayırımını inceleyen bir çalışmada KNS'ler %82 oranında kontaminasyon olarak tespit edilmiştir (18). *S. aureus*, yoğun bakımda bakteriyeminin en önemli etkenlerindedir ve uzun süre yoğun bakımda yatan hastalarda MRSA etkenli enfeksiyonların oluşma olasılığı artmıştır (19, 20). Zhu ve arkadaşları tarafından pandemi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığı bir çalışmada pandemi döneminde MRSA oranlarında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (15). Özetle vurgulamak gerekir ki, aşı ile hastaneye yatış oranlarının azaltılması *S. aureus* enfeksiyonlarına yakınlığı azaltacaktır (21). Bu çalışmada *S. aureus* metisilin direnç oranı %71,4 olarak bulunurken, 2022 yılında Tanrıverdi ve arkadaşları tarafından 215 hastanın incelendiği yine tek merkezli bir çalışmada COVID-19 hastalarında *S. aureus* izolatlarında metisilin direnç oranı %57,1 olarak bildirilmiştir (22).

Öte yandan, kritik COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen risk altındaki popülasyonun artması, geniş spektrumlu ilaçların uygulanmasında artış, antibakteriyel ajanlar, invaziv yöntemlerin kullanımında artış (örn. parenteral beslenme, periferik vasküler anjiyoplasti, atrektomi, stentler, mekanik ventilasyon, kalp kateterizasyonu), cerrahi prosedürler ve immünsüpresif tedavi solunum yollarının normal florasında bulunan ve Candidiazisin en yaygın etkeni olan *Candida albicans*'ın görülme sıklığını

artırmaktadır (23). Çalışmamızda 254 hastanın 4'ünde *C. albicans* üremesi saptandı.

Sonuç

Koenfeksiyonun hızlı tanı ve tedavisi şiddetli COVID-19 vakalarında hayat kurtarıcıdır. COVID-19 hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve bununla birlikte ciddi seyreden COVID-19 vakalarında sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yönelik ampirik antibiyotik kullanma gerekliliğinin belirlenmesi ve uygun antibiyotik seçimi ile ilgili yol gösterici daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde (karar no: 1080) ve Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.E.

Literatür Tarama: F.E., N.Ü.

Tasarım: F.E.

Veri toplama: F.E., N.Ü., M.B.

Analiz ve yorum: F.E., N.Ü., M.B.

Makale yazımı: F.E.

Eleştirel incelenmesi: N.Ü., M.B.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

- Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041.
- Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):317.
- Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e11.
- 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):808-10.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/numune-alma-el-kitabi.pdf>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- Petrak G, Puthia M, Petrlova J, Samsudin F, Strömdahl AC, Cerps S, et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(12):916-32.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(1):83-8.
- 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.
- Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2020;9(1):1-7.
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoja P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):188-98.
- Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohepaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases.* 2020;20(1):646.
- Zhu NJ, Rawson TM, Mookerjee S, Price JR, Davies F, Otter J, et al. Changing Patterns of Bloodstream Infections in the Community and Acute Care Across 2 Coronavirus Disease 2019 Epidemic Waves: A Retrospective Analysis Using Data Linkage. *Clinical Infectious Diseases.* 2021.ehead of print
- LeRose J, Sandhu A, Polistico J, Ellsworth J, Cranis M, Jabbo L, et al. The Impact of COVID-19 Response on Central Line Associated Bloodstream Infections and Blood Culture Contamination Rates at a Tertiary Care Center in Greater Detroit Area. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2020:1-15.
- Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020;53(4):505-12.
- Rebold N, Alosaimy S, Morrisette T, Holger D, Lagnf AM, Ansari I, et al. Clinical Characteristics Associated with Bacterial Bloodstream Coinfection in COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy.* 2022;11(3):1281-96.
- Cusumano JA, Dupper AC, Malik Y, Gavioli EM, Banga J, Berbel Caban A, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(11).
- Mutlu TA, Bozok T. Identification of Bacterial Agents Isolated from Lower Respiratory Samples of COVID-19 Patients and Investigation of their Antibacterial Resistance Patterns. 2022;52:48-55.
- Adalbert JR, Varshney K, Tobin R, Pajaro R. Clinical outcomes in patients co-infected with COVID-19 and Staphylococcus aureus: a scoping review. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1):985.
- Çaycı YT, Seyfi Z, Vural DG, Bilgin K, Birinci A. COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Bakteriyel Kültür Örneklerindeki Üremelerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Değer.* 12(2):203-7.
- Rafat Z, Ramandi A, Khaki PA, Ansari S, Ghaderkhani S, Haidar H, et al. Fungal and bacterial co-infections of the respiratory tract among patients with COVID-19 hospitalized in intensive care units. *Gene Rep.* 2022;27:101588.