

COVID-19 TANILI HASTALARDA KOENFEKSİYONLAR VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

CO-INFECTIONS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

İD RABİYE ALTINBAŞ¹ İD AYSEL YAĞMUROĞLU² İD ESİN ÇETİN² İD SALİH ÇAPRAK² İD SİNAN TÜRKAY²
İD EMİNE KARKAÇ³ İD SENEM TÜFEKÇİOĞLU⁴ İD SERDAR EFE⁵ İD ALİ UNCULU⁶

¹Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Gaziantep, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Giriş: SARS CoV-2'nin, diğer solunum yolu patojenleri ile koenfeksiyonu, hastalığın seyrini kötüleştirir. COVID-19 hastalarının başarılı tedavisi için, antimikrobiyal tedavi uygulanmaktadır. Ancak uygunsuz antimikrobiyal kullanımı, dirençli patojenlerin artmasına, yeni direnç paternlerinin ortaya çıkmasına, tedavisi güç, mortalitesi yüksek enfeksiyonlara neden olur. COVID-19 hastalarında daha iyi terapötik sonuçlar elde etmek ve ampirik antimikrobiyal tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamak amacı ile kendi merkezimizdeki koenfeksiyonlar analiz edildi.

Yöntemler: Nazofaringeal sürüntü örnekleri RT-PZR test yöntemi kullanılarak SARS CoV-2 virüsü yönünden, solunum yolu örnekleri (balgam, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat) de bakteri/mantar kültürleri yönünden test edildi. İzolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı için Vitek 2 Compact (Biomérieux, Fransa) cihazı kullanıldı.

Bulgular: COVID-19 testi pozitif olan hastalar arasında 15 vakada (15/1093 %1.4) bakteriyel/fungal koenfeksiyon görüldü. 3 vakada birden fazla mikroorganizma olmak üzere koenfeksiyonlarda toplam 18 mikroorganizma izole edildi. Bunlar, 10 Gram-negatif bakteri (%55.6), 2 Gram-pozitif bakteri (%11.1) ve 6 maya mantarı (%33.3) olarak raporlandı. Üreyen bakteri türleri sırası ile: *Aeromonas hydrophila/caviae* (n=2), *Burkholderia cepacia* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Acinetobacter baumannii* (n=2), *Achromobacter xylosoxidans* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1) ve *Staphylococcus aureus* (n=2) olarak tanımlandı. Mayaların türleri de *Candida albicans* (n=2), *Candida glabrata* (n=2) ve *Candida kefyr* (n=2) olarak tanımlandı. *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* izolatları çok ilaca dirençli olarak bulundu. İki *Acinetobacter baumannii* türü hariç, hiçbir izolatta karbapenem direncine rastlanmadı. En yüksek direnç gentamisin (%83.3) ve siprofloksasin (%83.3) karşı bulundu. Trimetoprim/sulfametoksazole (%66.7), piperasillin/tazobactam (%66.7) ve amikasin'e (%40) ise daha düşük oranlarda direnç tespit edildi. Her iki *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direnci tespit edildi. Bakterilerin hiçbirinde kolistine direnç görülmedi. Gram pozitif bakteriler vankomisin, linezolid ve tigesikline duyarlı olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, COVID-19 tanısı almış ve eş zamanlı solunum yolu örnekleri kültürü istenen hastalardaki bakteriyel/fungal koenfeksiyonları inceledik. Koenfeksiyon sıklığı düşük olmasına rağmen antimikrobiyal direnç oranları yüksek bulundu. Bu sonuçlara göre, yüksek antimikrobiyal direnç oranlarını önlemek için her merkezin, antimikrobiyal yönetim programı uygulaması önemlidir. Tedavisi güç, mortalitesi yüksek enfeksiyonların ve artan direnç oranlarının önlenmesinde enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymak ve geniş spektrumlu antimikrobiyalleri uygun kullanmak kritik öneme sahiptir. Ülkemizde COVID-19 hastalarının bakteriyel/fungal koenfeksiyonları hakkında henüz yeterli veri yoktur. Bu bağlamda çalışmamızın, sözkonusu hastalar için optimal antimikrobiyal kullanımı konusunda fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, koenfeksiyon, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Co-infection of SARS CoV-2 with other respiratory pathogens worsens the course of the disease. For the successful treatment of COVID-19, antimicrobial therapy is applied. However, inappropriate antimicrobial use causes an increase in resistant pathogens, the emergence of new resistance patterns, and infections that are difficult to treat and have high mortality. Co-infections in our center were analyzed with the aim of obtaining better therapeutic results in COVID-19 patients and contributing to the determination of empirical antimicrobial treatment strategies.

Methods: Nasopharyngeal swab samples were tested for SARS CoV-2 virus using the RT-PCR test method, and respiratory tract samples (sputum, bronchoalveolar lavage, tracheal aspirate) were tested for bacterial/fungal cultures. Vitek 2 Compact (Biomérieux, France) device was used for identification and antibiotic susceptibility testing of the isolates.

Results: Among the patients with positive COVID-19 test, bacterial/fungal co-infection was seen in 15 cases (15/1093 1.4%). A total of 18 microorganisms were isolated in coinfections, including more than one microorganism in 3 cases. These were reported as 10 Gram-negative bacteria (55.6%), 2 Gram-positive bacteria (11.1%) and 6 yeasts (33.3%). Growing bacterial species are respectively: *Aeromonas hydrophila/caviae* (n=2), *Burkholderia cepacia* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *Acinetobacter baumannii* (n=2), *Achromobacter xylosoxidans* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1) and *Staphylococcus aureus* (n=2). Yeast species were also defined as *Candida albicans* (n=2), *Candida glabrata* (n=2) and *Candida kefyr* (n=2). *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* isolates were found to be multiple drug resistant. Carbapenem resistance was not found in any isolates except for two *Acinetobacter baumannii* species. The highest resistance was found against gentamicin (83.3%) and ciprofloxacin (83.3%). Resistance to trimethoprim/sulfametoksazole (66.7%), piperacillin/tazobactam (66.7%) and amikacin (40%) was found at lower rates. Methicillin resistance was detected in both *Staphylococcus aureus*. No resistance to colistin was observed in any of the bacteria. Gram positive bacteria were found susceptible to vancomycin, linezolid and tigecycline.

Conclusion: In our study, we examined bacterial/fungal co-infections in patients diagnosed with COVID-19 and who were also requested to culture respiratory tract samples. Although the frequency of coinfection was low, antimicrobial resistance rates were high. According to these results, it is important for each center to implement an antimicrobial management program in order to prevent high rates of antimicrobial resistance. It is critical to comply with infection control methods and to use broad-spectrum antimicrobials appropriately in the prevention of infections that are difficult to treat, with high mortality, and increasing resistance rates. There is not enough data on bacterial/fungal co-infections of COVID-19 patients in our country yet. In this context, we think that our study will be beneficial for the optimal use of antimicrobials for these patients.

Keywords: SARS-CoV-2, coinfection, COVID-19.

Sorumlu yazar: Rabiye Altınbaş, Mücahitler, Gazi Muhtar Paşa Blv. No:37, 27090 Şehitkâmil, Gaziantep, Türkiye.

E-posta: rabiaoguz@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2535-0480>

Gönderim tarihi: 19.12.2022 **Kabul tarihi:** 29.03.2023

Atf: Altınbaş R, Yağmuroğlu A, Çetin E, Çaprak S, Türkay S, Karkaç E, Tüfekçioğlu S, Efe S, Uncu A. COVID-19 Tanılı Hastalarda Koenfeksiyonlar ve Antimikrobiyal Direnç. Eskisehir Med J. 2023; 4(2): 95-101. doi: 10.48176/esmj.2023.113.

GİRİŞ

İlk kez Çin'in Vuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni olguları olarak dikkatleri üzerine çeken "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Korona Virüs İnfeksiyon Hastalığı 2019 (COVID -19), sağlık sistemini benzeri görülmemiş krize sokarak küresel bir tehdit haline gelmiştir.

COVID-19 hastalarında klinik belirtilerin tipik olmaması (ateş, öksürük, akciğer infiltrasyonu), kimi zaman atipik bakteriyel pnömoniden ayırt edilememesi, özellikle kritik hastalarda görülen ve kliniği kötüleştiren sitokin salıverme sendromu belirtilerinin bakteriyel enfeksiyonları taklit etmesi nedeniyle, tedavide antibakteriyel ajanlar yaygın kullanılmaktadır. Hastaneye yatırılan, ağır hastalığı olan COVID-19 hastalarında, kliniği önemli ölçüde iyileştiriyor olması nedeniyle, kortikosteroidler ve proinflatuvar sitokin IL-6 inhibitörlerinin kullanımı da yaygındır (1). Tüm bunlar bakteri/fungal koenfeksiyonlar için yüksek risk oluşturmaktadır.

COVID-19 ile ilişkili olarak, siliyer hücrelerin hasarı ve mukosilyer aktivitenin bozulması, bakteri/mantarların mukozaya yapışmasını ve kolonizasyonu artırır. Bu nedenle süperenfeksiyondan farklı olarak altta yatan hastalığı olsun ya da olmasın, tüm yaş gruplarındaki hastalar koenfeksiyonlara yatkın hale gelirler (2). SARS-CoV-2 varlığında konakta makrofajların, dendritik hücrelerin, doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde oluşan azalma ile ilişkili mukozal bağışıklığın bozulması, bakteriyel/fungal koenfeksiyonun eradikasyonunu zolaştırır. Bu da hastalığın şiddeti ve mortalitesini artırır (3).

SARS-CoV-2'nin, diğer solunum yolu patojenleri ile koenfeksiyonu, bu hastaların yönetiminde klinisyenlerin işini önemli derecede zorlaştırmaktadır. Çalışmalarda, COVID-19 hastalığının başarılı tedavisi için etkili antimikrobiyal tedavi uygulanması önerilmektedir. Ancak antimikrobiyaller hem tedavi edilen bireyler üzerinde hem de toplum üzerinde potansiyel klinik etkiye sahip tek ilaç sınıfıdır (4). Uygunsuz antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli (ÇİD) suşların gelişimini artıracığından bakteriyel enfeksiyon olasılığının düşük olduğu durumlarda COVID-19 hastalarının, antibiyotik tedavisinin dikkatlice değerlendirilmesi, gerekli değilse antibiyotik verilmemesi çok önemlidir (5). Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının %70'in üzerinde antimikrobiyal aldığı, ancak düşük bakteriyel/fungal koenfeksiyon oluştuğu belirtilmektedir (6). Ampirik tedavi ve koenfeksiyon oranları arasındaki uyumsuzluk göz önüne alındığında yerel epidemiyolojik verilerin periyodik olarak raporlanarak paylaşılması COVID-19 hastalığının yönetilmesinde etkili olacaktır.

Çalışmamızda, COVID-19 hastalarındaki, bakteriyel/fungal koenfeksiyon sıklığını, koenfeksiyon yapan mikroorganizmaları, bunların duyarlılık profillerini retrospektif olarak araştırarak antimikrobiyallerin optimal kullanımlarının önemine dikkat çekmeyi amaçladık. Çalışmamız, yüksek

morbidite ve mortalite ile seyreden SARS-CoV-2 virüsü ile koenfeksiyon sıklığı ve hangi mikrobiyolojik etkenler ile koenfeksiyon geliştiği konusundaki bilgi eksikliğini dolduracaktır. Ayrıca kritik hastaların ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı için önem taşımaktadır.

YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olup, SARS-CoV-2 pnömonisi olan hastaları tedavi etmek için belirlenmiş bir hastanede yapıldı. Nisan 2020 ile Ağustos 2020 tarih aralığında, SARS-CoV-2 gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testi ve eş zamanlı solunum yolu örneklerine ait kültür istemi olan tüm hastalar (yetişkin ve pediatrik) çalışmaya dâhil edildi. Veriler Hastane Laboratuvar Bilgi Yönetim Sisteminden (LBYS) alınarak incelendi.

Nazofaringeal sürüntü örnekleri RT-PZR test yöntemi kullanılarak SARS-CoV-2 virüsü yönünden, solunum yolu örnekleri (balgam, trakeal aspirat) de rutin bakteri/mantar kültürleri yönünden test edildi.

Nazofaringeal sürüntü örnekleri, içerisinde viral nükleik asitlerin korunmasında ve izole edimesinde etkili, viral nükleik asit transport (vNAT) (Bioeksen Ar-Ge Teknolojileri Ltd., Türkiye) tamponu olan steril kaplara konularak laboratuvara teslim edildi. Daha sonra örnekler santrifüj edilerek hücresel kalıntılardan temizlenmesi sağlandı. Klinik numunelerden ekstraksiyon ile elde edilen nükleik asitler, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak RT-PZR yöntemiyle Qiagen, Rotor-Gene 5-Plex HRM sistemi/cihazı kullanılarak SARS-CoV-2 varlığı yönünden test edildi. RNA amplifikasyonu için SARS-CoV-2 virüsüne özgü N (nükleokapsit) ve ORF1ab gen bölgelerini hedef alan Çift Gen RT-PZR kiti (Bioeksen Ar-Ge Teknolojileri Ltd., Türkiye) kullanıldı. Nükleik asit kontrolünde (ekstraksiyon-inhibisyon), insan RNase P geni kullanıldı. Sigmoidal olmayan eğriler "negatif", döngü eşiği (Ct) <38 olan sigmoidal eğriler "pozitif" olarak değerlendirildi.

Balgam örneklerinden hazırlanan Gram boyalı preparatta 10X objektifte >25 nötrofil/saha ve <10 yassı epitel/saha olan örnekler değerlendirilmeye alındı. Solunum yolu örneklerinin %5'lik koyun kanlı agar (RTA, Türkiye), çikolata agar (RTA, Türkiye), Eozin Metilen Blue (EMB) agar (RTA, Türkiye) ve 2 Sabouraud dextrose (SDA) agar (RTA, Türkiye) plak besiyerlerine ekimleri yapıldı. Ekimden sonra 1 SDA plak (25±1°C'de) hariç tüm plaklar 35±1°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Hiç üreme yoksa ya da zayıf üreme varsa inkübasyon süresi 48 saate kadar uzatıldı. İnkübasyon sonunda üreyen örneklerin ön değerlendirilmesi konvansiyonel yöntemler ile (Gram boyama, Giemsa boyama, koloni morfolojisi, katalaz, oksidaz testi, çimlenme boru testi sonuçlarına göre) yapıldı. İzolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı için Vitek 2 Compact (Biomérieux, Fransa) cihazı kullanıldı.

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Solunum yolu örneklerinde üreyen mantarlara antifungal duyarlılık testi yapılmadı.

Internal kontrol olarak; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida parapsilosis* complex ATCC 22019 ve *Candida albicans* ATCC 24433 standart suşları kullanıldı.

Çalışmamız için Etik Kurul Onayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulundan alındı (Karar Tarihi: 29.09.2020 Karar No: 25).

BULGULAR

Hastanemizde, 3500 COVID-19 PZR testi istemi oldu. Bunların 1093'ü (%31.2) pozitif olarak değerlendirildi. Bu hastaların yaş ortalaması 42 yıl (0-95), cinsiyet dağılımı; %50.4'ü (551/1093) kadın, %49.6'sı (542/1093) erkek olarak bulundu. COVID-19 PZR testi istemi olan bu hastalardan, eş zamanlı olarak 93'ünden solunum yolu örnekleri kültür istemi oldu. Bunların %64.5'inde (60/93) üreme oldu. Kültürde üreme olan solunum yolu örnekleri, %36.7 (22/60) trakeal aspirat ve %63.3 (38/60) balgam olarak dağılım gösterdi. Üreyen mikroorganizmalardan 37 (%61.7)'si bakteri [31 Gram-negatif (%83.8), 6 Gram-pozitif (%16.2)], 23 (%38.3)'ü maya mantarı olarak tespit edildi. En sık üreyen maya mantarı *Candida albicans* (%15) en sık üreyen bakteriler ise *Acinetobacter baumannii* (%13.3) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%13.3) olarak tespit edildi. Üç hastada, aynı zamanda iki farklı bakteri (polibakteriyel), bir hastada aynı zamanda hem maya hem bakteri enfeksiyonu (polimikrobiyal) birlikte görüldü. COVID-19 testi pozitif olan hastalar arasında 15 vakada (15/1093 %1.4) bakteriyel/fungal koenfeksiyon görüldü. 12'si bakteri, 6'sı mantar olmak üzere elde edilen toplam klinik izolat sayısı 18'dir. Bunlar da 10 Gram-negatif bakteri (%55.6), 2 Gram-pozitif bakteri (%11.1), 6 maya mantarı (%33.3) olarak tespit edildi. Gram negatif bakterilerin, Gram pozitif bakterilere göre (10/18 %55.6) daha baskın olduğu bulundu. Bakteriler sırası ile: *Aeromonas hydrophila/caviae* (n=2), *Burkholderia cepacia* (n=2), *P. aeruginosa* (n=2), *A. baumannii* (n=2), *Achromobacter xylosoxidans* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1) ve *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n=2) olarak tanımlandı. Üremelerin tümü trakeal aspirat sıvısında tespit edildi. *C. albicans* (n=2), *C. glabrata* (n=2) ve *C. kefyr* (n=2) de trakeal aspirat sıvısında üreyen fungal patojenler olarak tanımlandı. COVID-19 PZR testi istemi olan hastaların, solunum yolu örneklerinde üreyen mikroorganizmaların tür dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Solunum yolu örneklerinde üremesi olan SARS-CoV-2 virüsü pozitif hastaların biri hariç (enfeksiyon servisi) diğerleri (%93.3) yoğun bakım servisinde yatmaktaydı ve tüm hastaların %93.3'ü (14/15) kaybedildi.

Burkholderia cepacia, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* izolatları ÇİD olarak bulundu. İki *A. baumannii* türü hariç

hiçbir izolatta karbapenem direncine rastlanmadı. En yüksek direnç gentamisin (%83.3) ve siprofloksasine (%83.3) karşı bulundu. Trimetoprim/sulfametoksazole (%66.7), piperasilin/tazobaktam (%66.7) ve amikasin'e (%40) daha düşük oranda direnç tespit edildi. Bakterilerin hiçbirinde kolistine direnç görülmedi. Her iki *S. aureus*'ta metisilin direnci pozitif olarak bulundu. Gram pozitif bakteriler vankomisin, linezolid ve tigesikline duyarlı olarak bulundu.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin patofizyolojisinde, virüsün temizlenmesi için konak bağışıklık sisteminde anormal tepkiler oluşur. Buna bağlı olarak hava yollarının mukus sekresyonunda değişiklik, siliyer aktivitede azalma, proinflatuar sitokinlerde artma ve akciğer dokusunda ciddi tahribat oluşur. Makrofaj, doğal öldürücü hücreler, B ve T lenfositler azalarak konak bağışıklık sistemini bozar. Konağın bozulmuş bağışıklık sistemi ve virusun immünopatolojisi ile ilişkili oluşan tahribatlar, konaktaki koruyucu dengeyi ortadan kaldırır ve hastalığın kötü seyretmesine neden olur (7).

Koenfeksiyon, konağın iki veya daha fazla patojen tarafından eş zamanlı enfeksiyonudur. Sebebi tam olarak anlaşılacakla beraber, bağışıklık sistem bozukluğu, virüse bağlı organ hasarı, kazanılmış immün yetmezlik ve uygunsuz ampirik antibiyotik kullanımı olmak üzere çok faktör ile ilişkilendirilmektedir. Solunum yolu viral enfeksiyonu olanlar, koenfeksiyonlara yatkın hale gelirler. Bu da hastalığın teşhis, tedavi ve prognozunu zorlaştırır, mortalitenin artmasına neden olur (7,8).

SARS-CoV-2'nin kontrol altına alınması ve sağkalımın artırılması için, koenfeksiyonların daha iyi anlaşılması kritik öneme sahiptir.

Mekanik ventilasyon, kortikosteroidlerin aşırı kullanımı ve uzun süreli hastanede yatış gibi çoklu risk faktörleri olan ilerlemiş COVID-19 hastalarında pandemi boyunca yaygın ampirik antibiyotik kullanımı gözlemlendi. Birçok çalışmada düşük bakteri/fungal koenfeksiyonlara rağmen çok yüksek ampirik antibiyotik kullanımı olduğu raporlandı. Üstelik bu hastalarda, ampirik antibiyotiklerin yaygın kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı vurgulanıyordu (9-12). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamı antibiyotik tedavisi almaktaydı ancak diğer çalışmalarla uyumlu olarak bakteri/fungal koenfeksiyonlar düşük olarak saptandı.

Sharifpour ve ark. (2) SARS-CoV-2 pozitif 19 hastanın tamamında aynı zamanda solunum yollarında bakteri enfeksiyonu tanımladılar. Bu çalışmanın sonucu hem bizim çalışmamıza hem de yakın geçmişte yapılmış çalışmalara göre çok yüksektir (13-15). Bu 19 bakterinin 17'si (90%) *A. baumannii*, 2 tanesi ise (10%) *S. aureus* olarak belirtildi. Bizim çalışmamızda olduğu gibi *A. baumannii* izolatlarının hepsi, kolistin hariç test edilen tüm antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde direnç gösterdi. Her iki

Tablo 1. COVID 19 istemi olan hastaların solunum yolu örneklerinde üreyen mikroorganizmaların tür dağılımı.

Mikroorganizmalar	PZR negatif ve kültür pozitif (n)	%	PZR pozitif ve kültür pozitif (n)	%	Toplam
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>			1	1,7	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	11,7	2	3,3	9
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	1,7			1
<i>Aeromonas hydrophila/caviae</i>			2	3,3	2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1,7	2	3,3	3
<i>Candida albicans</i>	7	11,7	2	3,3	9
<i>Candida glabrata</i>	5	8,3	2	3,3	7
<i>Candida kefyr</i>	1	1,7	2	3,3	3
<i>Candida parapsilosis complex</i>	2	3,3			2
<i>Candida tropicalis</i>	2	3,3			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	6,7			4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	11,7	2	3,3	9
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1,7			1
<i>Serratia marcescens</i>			1	1,7	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	6,7	2	3,3	6
Toplam	42	70,2	18	29,8	60

*PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

S. aureus izolatu vankomisine duyarlı, diğer antibiyotiklere (penisilin, sefoksitin, azitromisin, eritromisin, gentamisin, kotrimoksazol, linezolid ve siprofloksasin) dirençli olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da izole ettiğimiz her iki *S. aureus* izolatu vankomisine duyarlı, metisiline dirençli olarak bulundu.

Wang ve ark. (15) 1396 COVID-19 hastasından 11'inde (11/1396, 0.8%) bakteriyel, 16'sında (16/1396, 1.2%) fungal koenfeksiyon raporladılar. Bakteriyel koenfeksiyonların yarısında Gram pozitif bakteriler (*S. aureus*) etkendi. Bakteriyel koenfeksiyon oranları bizim çalışmamız ile benzer olmakla birlikte bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda en yaygın bakteriyel koenfeksiyon yapan bakteriler Gram negatif bakterilerdi. Fungal koenfeksiyon oranlarının bizim çalışmamıza göre (6/1093, %0.6) daha yüksek olmasını, balgamdaki tüm maya üremelerinin çalışmaya dahil edilmesi, kolonizasyonun dışlanmaması ile ilişkilendirebiliriz. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilen bir diğer çalışma da Ramadan ve ark.nın (16) çalışmasıdır. Onlar da en sık Gram-negatif bakteriyel koenfeksiyon (30/42; %71.4) gördüklerini raporladılar. Bizim çalışmamızda bakteriyel koenfeksiyonun en yaygın etkeni non-fermente Gram negatif bakterilerden, *B. cepacia*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak görüldü. *B. cepacia*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* türleri çoklu ilaca dirençli olmaları nedeniyle tedavileri zor olan Gram negatif bakterilerdir. *B. cepacia* bakterileri solunum yolu enfeksiyonlarında fırsatçı patojen olup ventilatör ilişkili pnomonilerde etken olarak karşımıza çıkar (17).

Çalışmamıza dâhil olan hastaların (eş zamanlı COVID-19 PZR testi ve kültürde üremesi pozitif) büyük çoğunluğu (%93.3) yoğun bakım ünitesinde yatmaktaydı ve mekanik ventilasyona bağlıydı. COVID-19 hastalarında bakteriyel/fungal koenfeksiyon gelişmesinde mekanik ventilasyonun önemli bir rolü vardır. Mekanik ventilasyon, hava yolu bariyerlerini bozarak konağı fırsatçı patojenlerin istilasına açık hale getirir (13). Çalışmamızdaki çok ilaca dirençli izolatların oluşturduğu koenfeksiyonlarda (*B. cepacia*, *A. baumannii*, *A. xylosoxidans*, *A. hydrophila/caviae*), uzun süre ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış ile birlikte mekanik ventilasyona bağlı olma dikkat çekicidir.

COVID-19 hastalarında bazı koenfeksiyonların polimikrobiyal olduğu belirtilmektedir. Fu ve ark. (13) inceledikleri 5 farklı olgu serisinde, bir hastada *P. aeruginosa* ve *B. cepacia* bakterilerini, başka bir hastada da *P. aeruginosa* ile *C. albicans* ve *Aspergillus fumigatus* etkenlerini eş zamanlı olarak izole etmişlerdir. Chen ve ark. (18) 99 COVID-19 hastasını inceledikleri araştırmada, bir hastada *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Aspergillus flavus* olmak üzere polimikrobiyal koenfeksiyon raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda da bir hastada *A. hydrophila/caviae* ve *A. xylosoxidans*, bir hastada *P. aeruginosa* ve *S. marcescens*, başka bir hastada da *S. aureus* ve *C. albicans* eş zamanlı olarak izole edildi. Polimikrobiyal enfeksiyonların görülmesinde mikroorganizmaların patogenezi arasında sinerjik bir ilişkinin olabileceği, bir patojenin oluşturduğu doku hasarının diğer patojenler ile oluşacak enfeksiyonlar

için indükleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir (19).

Bazı araştırmalarda bizimkinden farklı olarak, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik organizmalar ile oluşan koenfeksiyonlar da raporlanmıştır. Hastanemizde rutin olarak kullanılmayan kültür dışı yöntemlerin atipik solunum yolu mikroorganizmalarının tespitinde daha hassas olduğu bilinmektedir (15).

Antimikrobiyal kullanımının, COVID-19 hastalığında, bakteriyel/fungal solunum yolu koenfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel rolü vardır (20). Bu gücü kaybetmemek için ampirik antimikrobisyonların, uzun süreli hastanede yatış, mekanik ventilasyon ve immün düzensizlik gibi risk faktörüne sahip hastalar için kullanılması tavsiye edilmektedir. Böylece olası dirençleri önlemeye katkı sağlanacaktır (21).

COVID-19 hastalarında koenfeksiyonların araştırıldığı çalışmalarda fungal koenfeksiyon görülme sıklığı %0.9-%3.2 arasında raporlandı (14,22,23). Çalışmamızda %0.55 olarak bulduğumuz fungal koenfeksiyonlarda, non albicans *Candida* türlerini %50 oranından daha yüksek olarak tespit ettik (4/6 %68). Son yıllarda *C. albicans*'tan, non-albicans türlerine doğru artış olduğunu vurgulayan literatür ile bulgularımız uyum göstermektedir (24).

Çalışmalarda SARS-CoV-2 ile fungal koenfeksiyonlarda, daha çok mayalar rapor edilmiştir. İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) etkeni olan *Aspergillus* türleri nadir olarak raporlanmıştır (18,22,25). Bizim çalışmamızda da fungal koenfeksiyonların tamamı *Candida* türü mayalar ile birlikte görüldü. IPA, ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda önemli bir komplikasyon olup kötü sonuçlarla ilişkilidir. Tanı ve tedavisi güç olduğu için yüksek mortalite ve morbidite ile seyredir. IPA tanısında, geleneksel kültür yöntemleri ile birlikte serolojik (galaktomannan) ve moleküler testlerin kullanılması daha hassas sonuçlar alınmasını sağlayacaktır (26).

Solunum yolu örneklerinde üreyen mayaların kolonizasyon ya da etken ayırımı için trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj örneklerinin kültürü balgam örneklerine göre daha kıymetlidir (14). Çalışmamızda, aerosol oluşturan bir işlem olmasına rağmen gerekli koruyucu önlemlere dikkat edilerek COVID-19 hastalarından kültür için alt solunum yolu örnekleri (trakeal aspirat) alındı. 15 hastanın alt solunum yolu örneklerindeki üremelerin tümü klinik olarak anlamlı bulundu (27). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Hughes, Wang, Chen ve ark. (14,15,18) çalışmalarında inceledikleri balgam örneklerinde üreyen mayaları, klinik açıdan önemsiz olarak değerlendirdiler.

Solunum yollarının normal bakteriyel florası, mukozanın bütünlüğünün korunmasında, metabolik ve immünolojik süreçleri modüle etmede ve invaziv patojenlerin kolonizasyonunu önlemede kritik bir rol oynar (28).

COVID-19 hastalarında ampirik antibakteriyel ajanların

kullanımı ile ilgili uygulamalar, önceki viral pnömonilerden elde edilen veriler ile yeni edinilen tecrübelerle dayanmaktadır. Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında düşük oranda bakteriyel/fungal koenfeksiyon tespit edildi. Bu sevindirici olmakla birlikte yüksek direnç görülmesi oldukça endişe vericidir.

Çoğu koenfeksiyonun (%70) ilk COVID-19 teşhisinden sonra meydana geldiği belirtilmiştir (9). Çalışmamız, eş zamanlı SARS-CoV-2 PZR testi ve mikrobiyal kültür pozitifliği olan koenfeksiyonların araştırılması üzerine kurgulanmış olduğu için düşük sayıda koenfeksiyon bulmamız bu durumla ilişkilendirilse de kurumumuzdaki düşük koenfeksiyon oranlarında temiz yoğun bakım ortamının ve etkili enfeksiyon kontrol programı uygulamalarının ciddi bir payı olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak maske kullanımı, el hijyeni ve mesafe uygulamalarının da bakteriyel/fungal koenfeksiyonun düşük oranda görülmesinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. Birincisi, COVID-19 pandemisinde hizmet veren üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen tek merkezli bir çalışma olduğundan, sonuçlarımız genelleştirilemeyebilir. Bulgularımız sınırlı sayıda hasta örneğinin retrospektif olarak araştırılması ile elde edilmiştir. Daha geniş zaman aralığında ve daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmalar ile yaygın etki sağlanabilir.

İkincisi, koenfeksiyona neden olan mikroorganizmaları tanımlamak için geleneksel yöntemler ile kültür kullanıldı. Moleküler testlerin de dâhil edildiği çalışmalar yapılması potansiyel patojenleri belirlemede daha hassas olmaları nedeni ile faydalı olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda, COVID-19 tanısı almış ve eş zamanlı solunum yolu örnekleri kültürü istenen hastalardaki bakteriyel/fungal koenfeksiyonları inceledik. Koenfeksiyonların kontrolü için, akılcı ve uygun antibiyotik politikaları geliştirilmeli, kolonize veya enfekte hastaları ayırımında klinik ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilmelidir.

Ülkemizde SARS-CoV-2'li hastalarda bakteriyel/fungal koenfeksiyonlarının prevalansı ve profili henüz çok iyi anlaşılmamıştır. Çalışmamızın, COVID-19 hastalarında optimal antimikrobiyal kullanımını yönlendirmekte fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Koenfeksiyon ile ilgili bulgularımız sınırlı sayıda vakaya dayanmakla birlikte literatür ile uyumlu olarak (düşük sıklıkta) bulundu. Düşük koenfeksiyon sıklığına rağmen izole edilen mikroorganizmalar yüksek antimikrobiyal direnç oranlarına sahip bulundu. Bu sonuçlara göre, artan antimikrobiyal direnç oranlarının önüne geçmek için her merkez ciddi bir antimikrobiyal yönetim programı uygulamalıdır.

Türkiye'de ilk vakanın görülmesinin ardından,

ülkemizde COVID-19 pnömonisini tanımak, tedavi etmek ve yönetmek konusunda zaman içerisinde çok büyük deneyimler ve tecrübeler edinildi. Yine de SARS-CoV-2 ile koenfeksiyonların tedavisinde, ampirik antimikrobiyal kullanımını önerebilmek için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedavisi güç, mortalitesi yüksek enfeksiyonların ve artan direnç oranlarının önlenmesinde enfeksiyon kontrol yöntemlerine uymak ve geniş spektrumlu antimikrobiyalleri uygun kullanmak kritik öneme sahiptir. Ülkemizde COVID-19 hastalarının bakteriyel/fungal koenfeksiyonları hakkında henüz yeterli veri yoktur. Bu bağlamda çalışmamızın, sözkonusu hastalar için optimal antimikrobiyal kullanımı konusunda fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın, COVID-19 hastalarında daha iyi terapötik sonuçlar elde etmek için ampirik antimikrobiyal tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olarak katma değer yaratacağını düşünüyoruz. Hala COVID-19 hastalarında, ampirik antibiyotik kullanımının koenfeksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmayı amaçlayan benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda çalışmamızın, sözkonusu hastalar için optimal antimikrobiyal kullanımı konusunda fayda sağlayacağını ve bundan sonra yapılacak benzer çalışmalara referans olacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Etik Kurul Onayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan alındı (Karar Tarihi: 29.09.2020 Karar No: 25).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışma retrospektif yapılmıştır.

Yazarlık Katkısı: Fikir/Kavram: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, EK, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU, Tasarım/Dizayn: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, Denetleme/Danışmanlık: RA, EÇ, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU, Veri Toplama ve/veya işleme: RA, Analiz ve/veya Yorum: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, EK, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU, Literatür Taraması: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, EK, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU, Makalenin Yazımı: RA, Eleştirel İnceleme: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, EK, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU, Kaynaklar ve Fon Sağlama: -, Malzemeler: RA, AY, EÇ, SÇ, STÜRKAY, EK, STÜFEKÇİOĞLU, SE, AU.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Kaynaklar: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious

Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis 2020;ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.

2. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. BMC Infect Dis 2020;20:1-7.

3. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. IUBMB Life 2020;72:2097-111.

4. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect 2017;23:793-8.

5. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. Cleve Clin J Med 2020;87:659-63.

6. Zhou P, Liu Z, Chen Y, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;41:1124-5.

7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.

8. Sopirala MM. Predisposition of COVID-19 patients to secondary infections. Curr Opin Infect Dis 2021;34:357-64.

9. Nori P, Cowman K, Chen V, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infect Control Hosp Epidemiol 2021;42:84-8.

10. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clin Infect Dis 2020;71:2459-68.

11. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan R, Chopra A. State of the art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. Infection 2021;49:591-605.

12. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect 2020;81:266-75.

13. Fu Y, Yang Q, Xu M, et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa220. doi: 10.1093/ofid/ofaa220.

14. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. Clin Microbiol Infect 2020;26:1395-9.

15. Wang L, Amin AK, Khanna P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. J Antimicrob

Chemother 2021;76:796-803.

16. Ramadan HKA, Mahmoud MA, Aburahma MZ, et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infect Drug Resist* 2020;13:3409-22.

17. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Aktas F, Arman D. Nosocomial *Burkholderia cepacia* infections in a Turkish university hospital: a five-year surveillance. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:273-7.

18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.

19. Leitão JH, Sousa SA, Ferreira AS, Ramos CG, Silva IN, Moreira LM. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia* complex pathogens and related species. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010;87:31-40.

20. Clancy CJ, Nguyen H. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis* 2020;71:2736-43.

21. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. 2020.

22. Hoque MN, Akter S, Mishu ID, et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog* 2021;156:104941. 23. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021;14:570-6.

24. Mete B, Zerdali EY, Aygun G, ve ark. Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:325-33.

25. Baddley JW, Thompson GR, Chen SCA, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Infection. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:1-11.

26. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:46-53.

27. Shweihat Y, Perry J, Shah D. Isolated *Candida* infection of the lung. *Respir Med Case Rep* 2015;16:18-9.

28. Samonis G, Galanakis E, Ntaoukakis M, et al. Effects of carbapenems and their combination with amikacin on murine gut colonisation by *Candida albicans*. *Mycoses* 2013;56:105-9.



Bu eser [Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.