

COVID-19 ÖNCESİ DÖNEMDE VE COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİYEL VE FUNGAL ETKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

EVALUATION OF BACTERIAL AND FUNGAL AGENTS ISOLATED FROM PATIENTS ADMITTED TO
INTENSIVE CARE UNITS BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND
COMPARISON OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES

Melahat GÜRBÜZ¹, Emek TÜRKEKUL ŞEN², Berrin ESEN¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 salgını, küresel bir halk sağlığı krizi yarattı. COVID-19'lu yoğun bakım hastaları, çeşitli risk faktörleri nedeniyle bakteriyel ve mantar kaynaklı enfeksiyonlara daha yatkındır. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında antibiyotik kullanım profili ve mikrobiyolojik izolatlardaki eğilimleri karşılaştırarak Yoğun Bakım Ünitesindeki (YBÜ) antibiyotik tüketimini izole edilen etkenleri analiz etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 döneminde ve Mart 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında COVID-19 dönemi öncesinde hastaneye yatırılan YBÜ hastalarından laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örnekler retrospektif olarak incelendi. Kültürde saptanan bakteriyel ve fungal etkenler Vitek 2 tanımlama yöntemi kullanılarak tanımlandı.

BULGULAR: Bu çalışmaya COVID-19 öncesi 1 yıllık süre içerisindeki 666 ve SARS-CoV-2 pandemisi sırasındaki COVID-19 ile uyumlu semptomları olan ve PCR testi pozitif çıkan 67 hasta örneği olmak üzere toplamda 733 örnek dahil edilmiştir. Pandemi öncesindeki bir yıllık dönemde en sık izole edilen etken %23,5 ile *Klebsiella pneumoniae* iken bunu %17,7 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve %16,8 ile *Acinetobacter baumannii* izlediği görülmüştür. Pandeminin ilk bir yıllık dönemi boyunca en sık izole edilen etken, COVID-19 öncesi dönemin aksine, %35,8 ile *Acinetobacter baumannii* olmuştur. Bunu sırasıyla % 16,4 ile *Klebsiella pneumoniae* ve büyük oranda Gram pozitif etkenler takip etmiştir.

SONUÇ: COVID 19 hastalarında eşlik eden bakteriyel/fungal enfeksiyonların prevalansı ve etkenlerin çeşitliliği bilinmemektedir. Bu hasta grubunda saptanan etkenlerin ve duyarlılıklarının önceki yıllarda saptananlarla karşılaştırılmasının ampirik tedaviyi yönlendirmekte fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Koenfeksiyon, Antimikrobiyal direnç, SARS-CoV-2, Yoğun bakım ünitesi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The COVID-19 pandemic has created a global public health crisis. Intensive Care Unit (ICU) patients with COVID-19 are more prone to bacterial and fungal infections due to various risk factors. We aimed to analyze the isolated factors of antibiotic consumption in the ICU by comparing the antibiotic use profile and trends in microbiological isolates before and after the COVID-19 pandemic.

MATERIAL AND METHODS: Various clinical samples sent to the laboratory from ICU patients hospitalized during the COVID-19 period between March 2020 - February 2021 and before the COVID-19 period between March 2019-February 2020 were retrospectively analyzed. Etiological agents of bacterial and fungal infections were identified using the Vitek 2 identification method.

RESULTS: A total of 733 samples were included in this study, comprising 666 samples from the 1-year period before COVID-19 and 67 samples of patients with symptoms consistent with COVID-19 during the SARS-CoV-2 pandemic and positive PCR test. In the one-year period before the pandemic, the most frequently isolated agent was *Klebsiella pneumoniae* with 23.5%, followed by *Pseudomonas aeruginosa* at 17.7% and *Acinetobacter baumannii* at 16.8%. During the first one-year period of the pandemic, the most frequently isolated agent was *Acinetobacter baumannii* at 35.8%, unlike the pre-COVID-19 period. This was followed respectively by *Klebsiella pneumoniae* at 16.4% and predominantly Gram-positive agents.

CONCLUSIONS: The prevalence of concomitant bacterial/fungal infections and the diversity of agents in COVID 19 patients are unknown. We think that the comparison of the agents and their susceptibilities detected in this patient group with those detected in previous years will be useful in guiding empirical treatment.

KEYWORDS: COVID-19, Coinfection, Antimicrobial resistance, SARS-CoV-2, Intensive care unit.

Geliş Tarihi / Received:22.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Melahat GÜRBÜZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drmelahatgrbz@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6290-1216, 0000-0002-4328-7190, 0000-0003-1590-7150

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (02.04.2021/4).

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç önemli bir halk sağlığı sorunu olarak günümüzün en önemli problemlerindedir (1). Hastanelerde antibiyotiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı direnç gelişiminde önde gelen faktörlerdendir. Yapılan çalışmalara göre antimikrobialların %25-50 oranında gereksiz veya uygunsuz kullanıldığı tahmin edilmektedir ve bu durumun antimikrobiyal direnci doğrudan etkilediği bildirilmiştir (2). Ayrıca her geçen gün, mikroorganizmaların önceden duyarlı olan ilaçlara karşı dirençli hale gelmesi, ilaç endüstrisinin piyasaya yeni antimikrobialları sunma kapasitesinin üstüne çıkmaktadır (3).

Daha önceki viral salgınlardan elde edilen deneyimler, gelişebilecek bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini ortaya koymakla beraber, araştırmacılar COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren gereksiz antibiyotik kullanımının riskleri konusunda uyarıda bulunmaktadırlar (4). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ciddi immünolojik işlev bozuklukları olan, uygulanan girişimsel işlemlerin de etkisiyle doğal bariyerleri bozulmuş kritik hastalara bakılması nedeni enfeksiyon prevalansı daha yüksek olmaktadır. Bu da hastanelerdeki diğer servislere oranla daha yüksek oranda antimikrobiyal kullanımına yol açmaktadır (2). Bu nedenle, pandemi sürecinde antimikrobiyal kullanımının takip altına alınması, yanlış kullanım veya aşırı kullanımın önlenmesi çok önemlidir. Birçok ülkede yürütülen çalışmalarda, pandemi sırasında yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal kullanımında artış olduğu bildirilmiştir (5).

COVID-19 hastalarının prognozunu ve mortalitesini etkileyen önemli faktörlerden biri de viral enfeksiyonla eş zamanlı saptanan koenfeksiyon veya enfeksiyonun devam ettiği süreçte gelişen ikincil bakteriyel ve/veya fungal kaynaklı enfeksiyonlardır (6). COVID-19 hastalarında eşlik eden enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan patojen *Streptococcus pneumoniae*'dir, bunu *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Aspergillus spp.* izlemektedir. Mevcut enfeksiyon kontrol protokollerinin çoğu ikincil bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarının önlenmesinde yeterli olmazken genellikle COVID-19 virüsünün bulaşmasını önlemeyi amaçlar. Ancak ölen COVID-19 hastalarının yarısında ikincil enfeksiyonlar bulunduğu bildirilmiştir (7). Bununla birlikte, bildirilen ampirik antimikrobiyal tedavi (%72-100) uygulamaları ile ikincil enfeksiyon insidansı

(%8-15) arasında bir tutarsızlık tespit edilmiştir (8). Bu uyumsuzluk göz önüne alındığında, yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü kılavuzları, antibiyotik seçimini yönlendirmek için konakçı faktörleri ve yerel epidemiyolojik verileri kullanarak yalnızca ağır seyreden COVID-19 hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi önermektedir (9).

Saptanacak bakteriyel ve fungal enfeksiyon etkenlerine ait veriler, COVID-19'un kanıta dayalı tedavisine rehberlik etmesi açısından değerlidir. Hastanemizde doğrulanmış SARS-CoV-2 pozitifliği olan yoğun bakım hastalarına ait verilerin ve COVID-19 öncesi bir yıllık dönemdeki YBÜ'sindeki hastalara ait verilerin kesitsel bir analizini yaptık. Her iki dönemde hastalardan gönderilen klinik örneklerde tespit edilen mikrobiyolojik üremelerin sıklığını ve üreyen etkenlerin duyarlılık profillerini ortaya koymayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mart 2019 - Şubat 2020 ve Mart 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden (kan, trakeal aspirat, balgam, idrar vb.) üreme saptanan ve duyarlılık testi çalışılanlar retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir. COVID-19 öncesi döneme ait 666 kültür pozitifliği, COVID-19 döneminde ise SARS-CoV-2 pozitifliği olduğu sürede kültür pozitifliği saptanan 67 hastaya ait veri değerlendirmeye alınmıştır. Laboratuvara gelen örneklerin kanlı agar, eozin metilen blue agar (EMB) ve çukulata agarda kültürleri yapılmıştır. Özellikle mantar incelemesi için gönderilen örnekler Sabouraud Dekstroz Agara (SDA) ekilmiştir. Bakterilerin, mantarların tanımlaması ve antibiyotik, antifungal duyarlılık testleri otomatize VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi ile çalışılmış ve sonuçlar The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2021) önerilerine göre değerlendirilmiştir (10).

Etik Kurul

Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.04.2021 tarih ve 2011/KAEK-2 kod numaralı, 2021/4 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi "IBM SPSS Statistics 20" programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak değerlendirilmiş, kategorik değişkenler bakımından etkenler arasındaki farklılıklar ki-kare testi ile incelenmiştir. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya COVID-19 öncesi 1 yıllık süre içerisindeki 666 ve SARS-CoV-2 pandemisi sırasındaki COVID-19 ile uyumlu semptomları olan ve PCR (RT-PCR) testi pozitif çıkan 67 hastada tespit edilen üremeler olmak üzere toplamda 733 kültür pozitifliği dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Saptanan üremelerin 312 (%42,6)'si kadın, 421 (%57,4)'i erkek hastalara aitti. Üreme saptanan hastalar beş farklı yaş grubunda incelenmiş olup hem kadın hem de erkek hastalardan izole edilen etkenlerin 65 yaş ve üzeri grupta daha fazla olduğu görülmüştür (**Tablo 1**).

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Bölüm	Cinsiyet		Yaş				
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	0-18	19-34	35-54	55-64	65+
COVID-19 Öncesi	282 (42,3)	384 (57,7)	78	36	80	77	395
COVID-19 Dönemi	30 (44,8)	37 (55,2)	2	0	4	9	52
Toplam	312 (42,6)	421 (57,4)	80	36	84	86	447

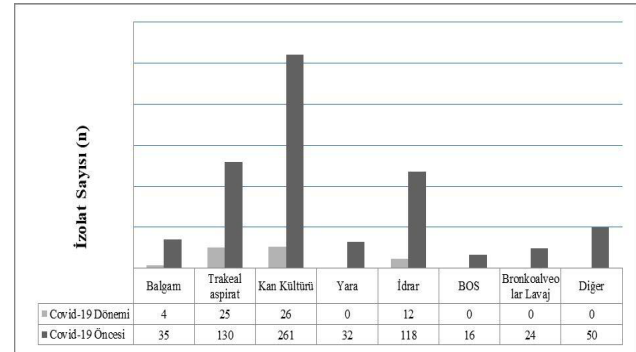
Hem pandemi öncesi dönemde hem de pandemi döneminde bakteriyel ve fungal etkenler en sık kan kültürü (%39,1), trakeal aspirat (%21,1) ve idrar (%17,8) örneklerinden izole edilmiştir (**Tablo 2**). Pandemi öncesi ve pandemi döneminde gönderilen klinik numuneler karşılaştırıldığında trakeal aspirat örneklerinden izole edilen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p= 0,0006), (Tablo 2).

Tablo 2: Yoğun bakım ünitesinden izole edilen etkenlerin klinik örnekler göre dağılımı

Örnek	COVID-19 Öncesi n (%)	COVID-19 Dönemi n (%)	Toplam n (%)	p*
Balgam	35 (5,3)	4 (6)	39 (5,3)	0,8037
Trakeal aspirat	130 (19,5)	25 (37,3)	155 (21,1)	0,0006
Kan Kültürü	261 (39,2)	26 (38,8)	287 (39,1)	0,9511
Yara	32 (4,8)	0	32 (4,4)	0,2126
İdrar	118 (17,7)	12 (17,9)	130 (17,8)	0,9685
BOS	16 (2,4)	0	16 (2,2)	0,6371
Bronkoalveolar Lavaj	24 (3,6)	0	24 (3,3)	0,3641
Diğer	50 (7,5)	0	50 (6,8)	0,0651
Toplam	666	67	733	

*p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gönderilen klinik örneklerin dağılımı **Şekil 1**'de verilmiştir. **Tablo 3** de COVID dönemine ait saptanan üremelerde etkenlerin izole edildiği bölgelere göre dağılımı verilmiştir. Solunum yolu örneklerinde baskın olarak saptanan *Acinetobacter baumannii* üremeleri dikkat çekmektedir.



Şekil 1: Yoğun bakım ünitesinden gönderilen çeşitli klinik örneklerin dağılımları

Tablo 3: COVID-19 pozitif hastalardan izole edilen etkenlerin dağılımı

	KDI	SYE	IYE	TOPLAM
<i>Escherichia coli</i>	1		4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5	4	11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	23		24
<i>Enterococcus faecalis</i>	4		4	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		2
KNS	13			13
<i>Candida albicans</i>	3			3
Toplam	26	29	12	67

KDI Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, SYE Solunum Yolu Enfeksiyonu, IYE İdrar Yolu Enfeksiyonu

COVID-19 öncesi ve sonrası klinik örneklerdeki bakteriyel ve fungal üremelerin değerlendirildiği bu çalışmada saptanan üremelerin hastane enfeksiyonu veya toplum kaynaklı enfeksiyon etkeni olma durumu veya hastalarda saptanan üremelerin koenfeksiyon veya sekonder enfeksiyon olduğu ayırımı yapılmamıştır. Tüm üremeler anlamlı kabul edilerek her iki dönem için saptanan üremelere ait mikrobiyolojik veriler karşılaştırılmıştır. Pandemi öncesindeki bir yıllık dönemde en sık izole edilen etken %23,5 ile *Klebsiella pneumoniae* iken bunu %17,7 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve %16,8 ile *Acinetobacter baumannii*'nin izlediği görülmüştür.

Pandeminin ilk bir yıllık dönemi boyunca en sık izole edilen etken, COVID-19 öncesi dönemin aksine, %35,8 ile *Acinetobacter baumannii* olmuştur. Bunu sırasıyla % 16,4 ile *Klebsiella pneumoniae* ve büyük oranda Gram pozitif etkenler takip etmiştir. Gram pozitif etkenler arasında özellikle *Enterococcus faecalis*'in öne çıktığı görülmüştür (**Tablo 4**).

Tablo 4: COVID-19 öncesi ve sonrası bir yıllık dönemde izole edilen etkenlerin dağılımı

Etken	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		Toplam		p*
	n	%	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	72	10,8	5	7,5	77	10,5	0,3942
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	156	23,5	11	16,4	167	22,8	0,1925
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	1	1,5	1	0,1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	9	1,3	-	-	9	1,2	-
<i>Serratia marcescens</i>	7	1,1	-	-	7	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	118	17,7	-	-	118	16,1	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	112	16,8	24	35,8	136	18,6	0,0001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	1,7	-	-	11	1,5	-
<i>Enterococcus faecium</i>	30	4,5	-	-	30	4,1	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	1,3	8	11,9	17	2,3	0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	3	2	3	22	3	0,7040
KNS	67	10	13	19,4	80	10,9	0,0193
<i>Candida albicans</i>	20	3	3	4,5	23	3,1	0,5092
Diğer	35	5,3	-	-	35	4,8	-
Toplam	666	100	67	100	733	100	

*p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

COVID-19 öncesi ve sonrası bir yıllık sürede izole edilen etkenler incelendiğine *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* ve Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) üremeleri açısından iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmıştır ($p < 0.05$). Aynı zamanda pandemi öncesinde 20 (%3) izolat ve pandeminin ilk yılında ise 3 (%4,5) izolat olmak üzere toplamda 23 izolat ile örneklerin tamamının %3,1'inden de *Candida albicans* tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, Gram pozitif bakteriler arasında KNS'lerden sonra en sık izole edilen etkenler sırasıyla *Enterococcus faecium* (%4,1) ve *Staphylococcus aureus* (%3) olmuştur. Hem COVID-19 öncesi dönemde hem de pandemi döneminde izole edilen *S. aureus* ve enterokok türlerinde en etkili antibiyotikler vankomisin, tigesiklin, teikoplanin ve linezolid olmuştur (**Tablo 5**).

Tablo 5: Gram pozitif bakterilerde antimikrobiyal duyarlılık sonuçları (n)

Antibiyotik	<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Enterococcus faecalis</i>				<i>Enterococcus faecium</i>			
	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi**	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Benzil Penisilin	1	14	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Eritromisin	10	4	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Klindamisin	10	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetrasiklin	10	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Fusidik Asit	13	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	11	4	2	0	2	7	3	4	1	29	-	-
Trimetoprim/Sulfametoksazol	14	0	2	0	0	9	1	5	0	27	-	-
Gentamisin	13	2	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	14	0	2	0	9	0	6	0	26	1	-	-
Daptomisin	13	1	1	0	*	-	-	-	-	-	-	-
Vankomisin	15	0	2	0	9	0	8	0	29	1	-	-
Teikoplanin	13	0	2	0	8	0	7	0	26	1	-	-
Linezolid	15	0	2	0	8	1	7	0	28	1	-	-

*: Test edilmeyen antibiyotik

** : COVID-19 döneminde üreme saptanmamıştır

Pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki bir yıllık sürede, Gram negatif bakterilerin tamamı incelendiğinde, etkenler arasında toplamda

en sık izole edilen türün *Klebsiella pneumoniae* (%22,8) olduğu görülmüştür. Ancak pandemi öncesi dönemde izolatlar arasında en sık izole edilen etken yine *Klebsiella pneumoniae* (%23,5) iken pandemi esnasında *Acinetobacter baumannii*'nin %35,8 gibi yüksek bir oranda en çok izole edilen bakteri olduğu belirlenmiştir. COVID-19 öncesi dönemde %17,7 oranında *Pseudomonas aeruginosa* etkeni izole edilmişken pandeminin ilk yılında hiç izole edilmemiştir. Yine COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakterilerden *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* sırasıyla %1,3, %1,1 ve %1,7 oranlarında izole edilirken pandemi döneminde bu etkenler de izole edilmemiştir Tablo 4.

Bu çalışmaya dahil edilen ve sıklıkla izole edilen gram negatif bakterilere ait antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. COVID-19 öncesi dönemde toplam izolatların %10,8'ini oluşturan *E.coli*'ye karşı en etkili antibiyotiklerin sırasıyla nitrofurantoin (%96,2), amikasin (%95,5) olduğu görülürken karbapenem grubu antibiyotiklerde de %85'in üzerinde bir duyarlılık oranı tespit edilmiştir, sefalosporin grubu ve kinolon grubu antibiyotiklerin ise en etkisiz ajanlar oldukları görülmüştür. COVID-19 döneminde ise *E.coli*'ye karşı en etkili antibiyotikler genel olarak karbapenem grubu antibiyotikler (%100), sefoksitin (%100), tigesiklin (%100) ve nitrofurantoin (%100) olurken siprofloksasin (%20), ampicilin (%20) ve trimetoprim/sulfametoksazol (%20)'ün bu bakteriye karşı etkili olmadığı görülmüştür (**Tablo 6**).

Tablo 6: Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal duyarlılık sonuçları (n)

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Acinetobacter baumannii</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Ampisilin	7	40	1	4	0	83	0	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin/ Klavulanik Asit	8	35	2	2	7	61	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperasilin	3	19	-	-	0	64	0	3	-	-	-	-	-	15	60	-
Piperasilin/ Tazobaktam	39	27	4	1	23	121	1	10	-	-	-	-	-	40	72	-
Sefepim	9	36	*	-	24	97	0	7	-	-	-	-	-	58	53	-
Sefiksım	7	12	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sefoksitin	30	12	4	0	24	57	1	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Seftazidim	5	18	3	2	27	124	0	11	-	-	-	-	-	52	65	-
Seftriakson	2	11	2	2	7	75	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Sefuroksim	8	37	1	3	7	73	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
İmipenem	45	4	5	0	51	42	4	5	1	76	0	17	46	34	-	-
Meropenem	62	8	5	0	64	88	3	8	1	110	0	24	56	61	-	-
Ertapenem	43	3	4	0	33	56	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamisin	42	28	4	1	52	95	4	7	17	94	2	22	94	19	-	-
Tobramisin	9	14	-	-	18	41	0	3	24	46	2	14	64	9	-	-
Netilmisin	11	11	-	-	19	39	0	3	9	64	2	14	35	40	-	-
Amikasin	63	3	4	1	88	65	3	8	45	67	8	16	95	20	-	-
Siprofloksasin	13	57	1	4	30	121	1	10	1	109	0	24	69	47	-	-
Levofloksasin	4	22	-	-	16	58	0	3	0	73	0	15	36	43	-	-
Nitrofurantoin	25	1	4	0	12	11	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	45	0	1	0	34	86	4	4	71	35	17	6	-	-	-	-
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	25	45	1	4	56	97	3	8	18	92	4	20	-	-	-	-

*: Test edilmeyen antibiyotik

K.pneumoniae COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde en çok izole edilen etkenlerin başında gelmektedir. İzole edilen *K.pneumoniae* suşlarının tamamı incelendiğinde bunların genellikle çoklu ilaça dirençli oldukları tespit edilmiştir. Pandemi öncesi dönemde en etkili antibiyotikler amikasin (%57,5), imipenem (%54,8) ve nitrofurantoin (%52,2) iken pandemi döneminde tigesiklin (%50) ve imipenem (%44,4) olduğu görülmüştür (Tablo 6). *A.baumannii* suşlarının da genel olarak çoklu ilaca dirençli oldukları görülmüştür. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde *A.baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotigin tigesiklin olduğu görülmüş ve duyarlılık oranı sırasıyla %67 ve %73,9 olarak bulunmuştur. *A.baumannii*'de karbapenem direnci ise neredeyse %100'e yakın tespit edilmiştir (Tablo 6).

TARTIŞMA

Solunum yolu virüsleri ile enfekte olan bireylerde çok çeşitli patogenez mekanizmaları ile ikincil bakteriyel enfeksiyonların oluşumuna zemin hazırlanmaktadır. Hakkında sıklıkla araştırmaların yapıldığı 1918 influenza salgını (11) ve 2009 H1N1 salgını (12) da dahil olmak üzere diğer pek çok solunum yolu viral enfeksiyonunda olduğu gibi, mevcut pandemi sırasında da SARS-CoV-2 ile ilişkili olası ikincil bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmektedir (13). SARS-CoV, MERS-CoV ve yoğun bakım ünitelerinde yatan influenza hastalarında eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar daha önce de farklı araştırmacılar tarafından rapor edilmişti (14). Hatta yapılan bazı retrospektif çalışmalar, 1918 İspanyol gribi sırasında bakteriyel pnömoninin morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir (15). MacIntyre ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, 2009 ve 2012 yılları arasında influenza A (H1N1) pandemisi sırasında bakteriyel koenfeksiyonların prevalansının %23 olduğu bildirilmiştir (12). Bir başka çalışmada ise laboratuvarca doğrulanmış influenza enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %65'inin bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olduğu yayınlanmıştır (16).

Enfeksiyöz bir ajan tarafından başlatılan birincil enfeksiyon sırasında veya sonrasında hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gelişebilmektedir. COVID-19 sırasında da eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir rol oynamıştır ve artan hastalık şiddeti, vaka

ölüm oranı ile de ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin solunum yollarındaki konak mikrobiyomu ile etkileşmesini açıklayan mekanizmanın anlaşılmasına acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır (17).

Hastanede yatan kritik COVID-19 hastalarında gelişen bakteriyel enfeksiyonların prevalansı bir meta-analiz ile ortaya konulmuş ve yaklaşık %14 olduğu bildirilmiştir (17). Lehmann ve ark.'larının Kuzey Amerika'da yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastaları arasında bakteriyel enfeksiyon prevalansının %41 olduğu bildirilmiştir (18). Solunum virüsleri ile enfekte olan hastalarda bakteriyel pnömoni insidansının %11 ile %35 arasında değiştiği yayınlanmıştır (16). Yakın zamanda Fu ve ark.'larının yaptıkları çalışmada YBÜ'ne kabul edilen COVID-19 hastalarının %13,9'unun bakteriyel enfeksiyondan muzdarip olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastaları arasında değişen oranlarda bakteriyel enfeksiyon olmasına rağmen, mortal seyreden vakalarda prevalansın %50 kadar yüksek olabildiği bildirilmiştir (19). SARS-CoV-2 ile ilgili bir dizi retrospektif vaka çalışmasında, ciddi ve ağır olmayan hastalarda sırasıyla %7,7 ve %3,2 oranlarında bakteriyel ve fungal enfeksiyon olduğu doğrulanmıştır (20). İtalya'da, durumu kritik olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan ölen 16.654 hasta arasında yürütülen bir çalışmada bu vakaların %11'inin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

Langford ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde, COVID-19 ile enfekte YBÜ hastalarında bakteriyel enfeksiyonun, diğer yoğun bakımlardaki hastalardan, çok daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Çalışmamıza paralel olarak bu analizde de Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* izole edilen en yaygın bakteriler iken bu bakteriler arasındaki antimikrobiyal direnç oranları bizim çalışmamızda da olduğu gibi çok yüksek bulunmuştur (22).

Russell ve ark. tarafından 2021 yılında yürütülen çalışmada, Gram negatif bakteriler arasında, Enterobacterales familyasına ait etkenlerin genellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edildiği bildirilmiştir (23). Bir diğer çalışmada ise COVID-19'dan etkilenen hastaların genellikle kan örneklerinden *Escherichia coli* ve *Klebsiella*

türlerinin sıklıkla izole edildiği gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise en sık izole edilen etkenler solunum yoluna ait örneklerden olup bunu kan kültürü örnekleri takip etmektedir (Tablo 2). Kan kültürü örneklerinde ise bu çalışmanın aksine baskın bir Gram negatif üremesi saptanmamıştır. Çalışmamızda kan kültürlerinde baskın olarak KNS üremesi saptanmıştır ancak rutin uygulamada set kavramına uyulmadığından bu üremelerin enfeksiyon veya kontaminasyon olarak değerlendirilmesi klinik karara bırakılmıştır.

Sathyakamala ve ark.'nın yaptıkları çalışmada *Acinetobacter spp*'de direnç oranı %81,5 oranında tespit edilmiş olup bunun %63,6'sı COVID YBÜ'den izole edilirken %36,3'ü diğer yoğun bakım hastalarından elde edilmiştir (24). Yayımlanan birçok çalışmada daha, *A.baumannii*'de yüksek oranda dirençten söz edilirken bunu *K.pneumoniae* izolatlarındaki direncin takip ettiği bildirilmiştir (25, 26). Bizim çalışmamızda da *A.baumannii* suşlarının çoklu ilaca dirençli oldukları tespit edilmiş olup karbapenem direncinin nerdeyse %100'e yakın olduğu görülmüştür.

Sreenath ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada, *Klebsiella* türlerinin, yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19'dan etkilenen hastalarda tedavi seçeneklerini genellikle karmaşıktırılan en yaygın organizma olduğu belirtilmektedir (27). Arcari ve ark.'ları çoklu ilaca dirençli *Klebsiella* türlerinin kritik durumdaki COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülen bir patojen olduğunu göstermişlerdir (28). Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve sonrasındaki süreçte, Gram negatif bakteriler arasında, toplamda en çok izole edilen türün *Klebsiella pneumoniae* (%22,8) olduğu görülmüştür. Ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak COVID-19 dışı YBÜ'lerindeki izolatlar arasında en sık izole edilen etken *Klebsiella pneumoniae* (%23,5) iken pandemi esnasında *Acinetobacter baumannii*'nin %35,8 gibi daha yüksek bir oranda en çok izole edilen etken olduğu görülmüştür. COVID-19 döneminde solunum yolu örneklerinden baskın olarak *Acinetobacter baumannii* üretilmiştir. Mahmoudi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Covid-19 hastalarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında en sık sefalosporinlere, ko-trimoksazole ve piperasilin-tazobaktamada direnç bildirilmiştir (26).

Bir diğer çalışmada *Escherichia coli*'de %49 oranında direnç bildirilmiş ve izolatların %57,7'si COVID YBÜ hastalarından, %42,3'ü ise COVID olmayan hastalardan elde edildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada birçok izolat sefalosporinlere dirençli bulunmuşken çok azında imipenem ve meropenem direnci bildirilmiştir (24). Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve pandemi döneminde toplam izolatların %10,5'ini oluşturan *E.coli*'ye karşı her iki dönemde de sınırlı oranda meropenem direnci bildirilmişse de %85'in üzerinde bir duyarlılık oranı tespit edilmiştir.

Qu ve ark. kritik durumdaki COVID-19 hastalarındaki *Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotik direnci kazandıran biyofilm üretme kapasitesinin daha yüksek olduğunu ve böylece bu etkenin önemli bir patojen olarak kalabileceğini belirtmişlerdir (29). Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde %17,7 oranında *Pseudomonas aeruginosa* etkeni izole edilmişken COVID-19 pandemisinin ilk yılında hiç izole edilmemiştir.

İnvaziv mantar enfeksiyonları (İME) genellikle yatan hastalarda ve YBÜ ortamında görülür ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle küflerden kaynaklanan toplum kökenli İME riski daha yüksektir. Nozokomiyal risk faktörlerinin immün paralizye yol açtığı ileri COVID-19 evrelerindeki hastalarda İME bildirilmiştir (30).

White ve ark.'ları İngiltere'de yaptıkları çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında, mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarında invaziv mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisini açıklamışlardır. Bu çalışmada, İME'nin genel insidansı %26,7 olup, COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz İME'nin büyük kısmını (%14,1) oluştururken, bunu %12,6 oranında maya enfeksiyonu izlemiştir (30). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi dönemde %3 oranında *C.albicans* izole edilirken pandeminin ilk bir yıllık sürecinde ise bu oran %4,5 olmuştur (Tablo 3).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların klinik durumları ve mortalite oranları karşılaştırmamış olup sadece YB'da yatan COVID-19 pozitif hastalarda saptanan kültür pozitiflikleri olası enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmiş ve pandeminin olmadığı dönemdeki kültür üremeleriyle etken ve duyarlılık profili açısından aralarındaki farklılıkların değerlendirilmiş olmasıdır.

Pandeminin ilk dalgasından bu yana, COVID-19 hastalarında gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyonların hastalığın seyri üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda araştırma olmasına rağmen klinik uygulamalar bir standarda kavuşabilmiş değildir. Mevcut literatürler, SARS-CoV-2'li hastalarda eşlik eden enfeksiyonlar ile ilgili birbirinden çok farklı oranları önümüze sermiştir ama yine de bu hasta grubunda enfeksiyon gelişme riski önemlidir ve hastanede yatan SARS-CoV-2 hastaları için tedavi protokolleri düzenlenirken göz önünde bulundurulması elzemdir. Özellikle gelişebilecek bakteriyel ve fungal enfeksiyonların COVID-19 hastaları üzerinde yıkıcı etkileri olduğu ve mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı görülmektedir.

COVID-19 tanısı esnasında ve takip eden süreçte, antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce enfeksiyon varlığı titizlikle araştırılmalıdır. Bakteriyel ve fungal enfeksiyon varlığının gösterilmesinin mümkün olmadığı durumlarda ancak kuvvetli klinik şüphe varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir fakat yine de antibiyotik yönetim protokollerine sıkı sıkıya bağlı kalınarak uygulanmalıdır. COVID-19 hastalarında eşlik eden enfeksiyonun yaygınlığını ve etkisini araştırmak için daha fazla örneğin dahil edildiği ve iyi tasarlanmış çalışmaların daha çok yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (2021). Antibiotic Resistance Threatens. <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>, Erişim Tarihi: 20.12.2022.
2. Da Silva RMR, de Mendonça SCB, Leão IN et al. Use of monitoring indicators in hospital management of antimicrobials. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1-8.
3. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect. Medicin Chem*. 2014;6:25-64.
4. Chung DR, Huh K. Novel pandemic influenza A (H1N1) and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):197-207.
5. Ng TM, Tan SH, Heng ST, et al. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on antimicrobial prevalence and prescribing in a tertiary hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):1-8.
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-8.

7. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research*. 2020;285:198005.
8. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68.
9. World Health Organization. World Health Organization; 2020. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, Erişim Tarihi: 15.12.2022.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021, Erişim Tarihi: 15.10.2022.
11. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am*. 1999;96:1651-6.
12. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018;18:637.
13. Manna S, Baidara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(10):1397-1404.
14. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395(10229):1063-77.
15. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-70.
16. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;10:394-403.
17. Kaul D, Rathnasinghe R, Ferres M, et al. Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection. *Nat. Commun*. 2020;11:1-12.
18. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, et al. Community acquired co-infection in COVID-19: a retrospective observational experience. *Clin Infect Dis*. 2020;72(8):1450-2.
19. Fu Y, Yang Q, Xu M, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients of COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(6): ofaa220.
20. Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020:104364.

- 21.** Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;53(4):505–12.
- 22.** 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;26:1622-9.
- 23.** Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021;2:354-65.
- 24.** Sathyakamala R, Peace AR, Shanmugam P. A Comparative Study on Bacterial Co-Infections and Prevalence of Multidrug Resistant Organisms among Patients in COVID and Non-COVID Intensive Care Units. *J Prev Med Hyg.* 2022;26:63(1):19-26.
- 25.** Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:153.
- 26.** Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;15:Doc35.
- 27.** Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, et al. Coinfections with other respiratory pathogens among patients with COVID-19. *Microbiol Spectr.* 2021;9:e0016321.
- 28.** Arcari G, Raponi G, Sacco F, et al. Klebsiella pneumoniae infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57:106245.
- 29.** Qu J, Cai Z, Liu Y, et al. Persistent Bacterial Coinfection of a COVID-19 Patient Caused by a Genetically Adapted *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Colonizer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:641920.
- 30.** White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(7):1634-44.