

# COVID-19 Hastalarında Olası İkincil Bakteriyel Pnömoni İçin Antibiyotik Kullanmanın Yoğun Bakıma Nakil Gerekliliğine Etkisi: Bir Retrospektif Kohort Çalışma

Ahmet Sertçelik<sup>1</sup>, Ümran Özden Sertçelik<sup>2</sup>, Bircan Kayaaslan<sup>3</sup>, Hatice Kılıç<sup>2</sup>, Hatice Rahmet Güner<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

<sup>3</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı 2. Kat, Altındağ/ANKARA.  
e-posta: ahmetsertcelik@gmail.com

**Orcid No:** AS: 0000-0003-4301-0586 BK: 0000-0002-2502-3810 HRG: 0000-0002-1029-1185  
ÜÖS: 0000-0001-8394-6544 HK: 0000-0003-0568-3309

**Atf:** Serçelik A, Sertçelik ÜÖ, Kayaaslan B, ve ark. COVID-19 Hastalarında Olası İkincil Bakteriyel Pnömoni İçin Antibiyotik Kullanmanın Yoğun Bakıma Nakil Gerekliliğine Etkisi: Bir Retrospektif Kohort Çalışma. Hitit Med J 2023;5(3): 162-169. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1294868>

## Özet

**Amaç:** COVID-19 nedeniyle serviste izlenen ikincil bakteriyel pnömoni olasılığı olan erişkin hastalarda antibiyotik kullanma sıklığı ve bunun yoğun bakıma nakil durumu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Üçüncü basamak bir hastanede 10.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeniyle serviste takip edilen 18 yaş üzeri hastalardan olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Pnömoni dışı bakteriyel enfeksiyonu olanlar dışlandı. Bu hasta kohortu yoğun bakıma gidiş açısından yatış süreleri boyunca izlendi. Olası bakteriyel pnömoni tanısı için hastanın görüntüleme bakteriyel pnömoni ile uyumlu bulgu olması yanı sıra öksürük, balgam, 37 °C üzeri vücut sıcaklığı, 10000/µl üzeri lökosit ve/veya, 0,16µg/l üzeri prokalsitonin düzeyinden en az birisinin varlığı arandı.

**Bulgular:** Dahil etme kriterlerine uyan 724 hastadan pnömoni dışında bir bakteriyel enfeksiyon odağı olan 9 hasta dışlanmış ve analizler 715 hasta üzerinden tamamlanmıştır. Hastalar ortanca 7 (ÇADA=6) gün izlenmiş ve hastaların 462'si (%64,6) antibiyotik alırken, 253'ü (%35,4) almamıştır. Antibiyotik alan hastaların 33'ü (%7,1), almayan hastaların ise 26'sı (%10,3) izlem süresinde yoğun bakıma nakledilmiş olup, antibiyotik alanlarda almayanlara göre yoğun bakıma gitme rölatif riski 0,70 (%95 GA = 0,43 - 1,14)'tir. Lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, komorbidite bulunma durumu, ciddi COVID-19 varlığı, favipiravir, azitromisin ve hidroklorokin kullanma durumları eş zamanlı kontrol edildiğinde, antibiyotik kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre yoğun bakıma nakil düzeltilmiş risk odds oranı koruyucu olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,56; %95GA=0,30-1,30). En çok tercih edilen antibiyotikler sefalosporinler (%42,5), makrolidler (%19,2) ve piperasilin-tazobaktam (%8,5)'dir.

**Sonuç:** Antibiyotik kullanmanın yoğun bakıma gidişi önleme konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Olası tip 2 hata, antimikrobiyal direnç nedeniyle ampirik tedavinin yetersizliği yanı sıra tanı kriterlerinin geçerliliği, uygun antibiyotik seçimi benzeri konuların netleştirilmesi için prospektif kohortlara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Antibakteriyel ajanlar, Bakteriyel pnömoni, İzlem, Koenfeksiyon, SARS-CoV-2

**Geliş Tarihi:** 09.05.2023

**Kabul Tarihi:** 15.08.2023

**Yayın Tarihi:** 10.10.2023

**Hakem Değerlendirmesi:** Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilir.

**Etik Beyan:** Çalışma Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.03.2022 tarihinde E. Kurul-E1-22-2504 protokol numarası ile etik açıdan onaylanmıştır.

**İntihal Kontrolleri:** Evet - intihal.net

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

**Şikayetler:** hmj@hitit.edu.tr

**Katkı Beyanı:** Fikir/Hipotez: AS, ÜÖS, BK Tasarım: AS, ÜÖS, BK Veri Toplama/Veri İşleme: AS, ÜÖS, BK, HK, HRG Veri Analizi: AS, ÜÖS, BK, HK, HRG Makalenin Hazırlanması: AS, ÜÖS, BK, HK, HRG

**Hasta Onamı:** Onama gerek yoktur.

**Finansal Destek:** Finansal destek alınmamıştır.

**Telif Hakkı & Lisans:** Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

# The Effect of Antibiotic Use on Transfer to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients with Possible Secondary Bacterial Pneumonia: A Retrospective Cohort Study

Ahmet Sertcelik<sup>1</sup>, Umran Ozden Sertcelik<sup>2</sup>, Bircan Kayaaslan<sup>3</sup>, Hatice Kilic<sup>2</sup>, Hatice Rahmet Guner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Public Health Division of Epidemiology, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases, Ankara, Türkiye.

<sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye

**Address for Correspondence:** Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Public Health Division of Epidemiology, Ankara, Türkiye

Email: ahmetsertcelik@gmail.com

**Orcid ID:** AS: 0000-0003-4301-0586 BK: 0000-0002-2502-3810 HRG: 0000-0002-1029-1185

UOS: 0000-0001-8394-6544 HK: 0000-0003-0568-3309

**Cite As:** Sertcelik A, Sertcelik UO, Kayaaslan B, et al. The Effect of Antibiotic Use on Transfer to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients with Possible Secondary Bacterial Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. Hitit Med J 2023;5(3): 162-169. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1294868>

## Abstract

**Objective:** We aimed to determine the frequency of antibiotics use for possible secondary bacterial pneumonia among hospitalized COVID-19 adults and its association with transfer to intensive care unit (ICU).

**Material and Method:** Hospitalized COVID-19 adults of a tertiary hospital followed retrospectively from 10 March through 31 December 2020, for possible secondary bacterial pneumonia and their transfer to ICU (if any). Patients with bacterial infections other than pneumonia were excluded. Possible bacterial pneumonia was defined as imaging compatible with bacterial pneumonia, together with (at least one of) cough sputum, body temperature above 37 °C, leukocyte count over 10000/μL and/or procalcitonin level over 0.16μg/L.

**Results:** Of the 724 eligibles, nine patients with a bacterial infection other than pneumonia were excluded, leaving 715 for analyses. Over a median of 7 (IQR=6) days of follow-up, 462 (64.6%) of the patients received antibiotics, while 253(35.4%) did not. Thirty-three (7.1%) of the patients receiving antibiotics were transferred to ICU, compared to 26 (10.3%) out of those who did not receive antibiotics: the risk of ICU was 0.70 (95%CI=0.43–1.14). In logistic regression analysis, transfer to ICU was lower, yet not statistically significant, among antibiotic receivers (0.56; 95%CI=0.30–1.03), adjusting for age, gender, comorbidity, COVID-19 severity, use of favipiravir, azithromycin, and hydroxychloroquine.

**Conclusion:** Antibiotic use did not statistically significantly affect transfer to ICU. Prospective cohorts are warranted for conclusive evidence to discard the potential for type 2 errors or ineffectiveness of ampic treatment due to antimicrobial resistance, and to further validate diagnostic criteria and appropriateness of ampic regimens.

**Keywords:** 2019-nCoV Disease, Anti-Bacterial agents, Bacterial pneumonia, Coinfection, Follow-up study

**Date of Submission:** 09.05.2023

**Date of Acceptance:** 15.08.2023

**Date of Publication:** 10.10.2023

**Peer Review:** Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

**Ethical Statement:** The study was ethically approved by Ankara No. 1 Clinical Research Ethics Committee on 23.03.2022 with protocol number E. Board-E1-22-2504

**Plagiarism Checks:** Yes - intihal.net

**Conflict of Interest:** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Complaints:** hmj@hitit.edu.tr

**Authorship Contribution:** Idea/Hypothesis: AS, UOS, BK Design: AS, UOS, BK Data Collection/Data Processing: AS, UOS, BK, HK, HRG Data Analysis: AS, UOS, BK, HK, HRG Article Preparation: AS, UOS, BK, HK, HRG

**Informed Consent:** Not applicable.

**Financial Disclosure:** No financial support has been received.

**Copyright & License:** Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

## Giriş

Ciddi akut respiratuar sendrom Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi dünya genelinde önemli bir sağlık tehdidi olmaya devam etmektedir (1). COVID-19'a bağlı gelişen pnömoni ve hiperinflamatuar durum klinik açıdan kötüleşmeye ve ölüme neden olabilmektedir (2). Diğer yandan viral etkenler ile gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel ko-infeksiyon ve süperinfeksiyon gelişimi artmakta ve bu durum klinik sonucu olumsuz etkilemektedir. SARS-CoV-2 öncesinde 2009 H1N1 pandemik influenza salgını da dahil viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında ikincil bakteriyel pnömonilerin ölümü ve yoğun bakıma gidişi artırdığı görülmüştür (3).

COVID-19 hastalarında yoğun bakıma ihtiyacın gelişmesinde etkili olan hiperinflamatuar durum ve ikincil bakteriyel pnömonileri ayırt etmek zor olabilmektedir. Hiperinflamatuar durumda antibiyotik tedavinin etkili olması beklenmezken ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastaların tedavisinde uygun antibiyotik tedavisinin verilmesi önerilmektedir (4, 5).

Literatürde önerilen bir olası bakteriyel pnömoni tanımı (6) üzerinden referans merkezi olan bir hastanede COVID-19 hastalığı nedeniyle serviste takip edilen erişkin hastalardan olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastalarda kullanılan antibiyotiklerin saptanması ve antibiyotik kullanmanın yoğun bakım gerekliliğine olan etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## Gereç ve Yöntemler

Retrospektif kohort tipindeki bu araştırma, yaklaşık 3100 servis ve 700 yoğun bakım yatak kapasitesine sahip olan referans hastanede yürütüldü. Bu çalışmaya 10.03.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif COVID-19 hastalığı nedeniyle serviste takip edilen 18 yaş üzeri olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastalar dahil edildi. İkincil bakteriyel pnömoni dışında bakteriyel bir enfeksiyonu olan hastalar dışlandı. Herhangi bir örnek seçilmedi ve seçime uygun olan tüm hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar hastanede buldukları sürece yoğun bakıma nakil açısından kayıt sistemi üzerinden geriye dönük izlendi. Nisan 2022 sonrası veri temizliği, veri analizi, çalışma bulgularının yorumlanması ve raporlanması yapıldı. Araştırma Ocak 2023 itibarıyla tamamlandı.

COVID-19 hastalığı tanısı ile serviste izlenen hastaların demografik bilgileri, ek hastalıkları, başvuru sırasında steroid ve antineoplastik ilaç gibi bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanma öyküleri, başvuru sırasındaki belirti ve fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, radyolojik tetkik bulguları, antiviral etkinlik için kullanılan tedaviler, antibiyotik kullanma durumları kaydedildi. Hastalar taburcu olana veya yoğun bakıma nakil olana kadar, hangisi daha önce geldiyse, serviste izlendi. Yoğun bakıma nakledilen hastaların klinik sonuçları (ölüm veya hastaneden taburculuk) hastanenin elektronik kayıtlarından elde edildi. Hastalık seyrini belirlemede birincil sonlanım yoğun bakım ünitesine nakil olarak belirlendi.

Bu çalışmada değerlendirilen ana etken antibiyotik kullanma, sonuç yoğun bakıma nakledilme durumu olarak belirlendi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, ek hastalığının olması, başvuru öncesi steroid ve antineoplastik kullanma öyküsü, COVID-19 hastalığının şiddeti, antiviral

amaçlı kullanılan tedaviler olası karıştırıcılar olarak düşünüldü. Ancak sigara içme durumu ve başvuru öncesi bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanma ile ilgili kayıp verilerin fazlalığı nedeniyle çok değişkenli analize dahil edilmedi.

Hastaların seçiminde kullanılan olası ikincil bakteriyel pnömoni 1) öksürük ve balgam çıkarma, 2) lökosit > 10000/ $\mu$ l, 3) serum prokalsitonin > 0,16  $\mu$ g/l, 4) Vücut sıcaklığı >37°C kriterlerinden en az birinin olmasıyla beraber 5) görüntülemeye (akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT)) bakteriyel pnömoni ile uyumlu bulgu olması olarak tanımlandı(6). Akciğer grafisinde opasite, infiltrasyon, toraks BT'de konsolidasyon, infiltrasyon, kaldırım taşı, hava bronkogramı ve tomurcuklanmış ağaç bulguları pnömoniyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Solunum sayısının 30/dk üzerinde olması ya da oda havasında oksijen saturasyon değerinin %90 altında olması ciddi COVID-19 olarak kabul edildi (7).

Çalışma Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 23.03.2022 tarihinde E. Kurul-E1-22-2504 protokol numarası ile etik açıdan onaylanmıştır. Bu araştırma Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür. Araştırma geriye dönük kayıtlar üzerinden elde edilen kimlik bilgilerinin olmadığı veri üzerinden yapıldığı için aydınlatılmış onam alınmamıştır.

## İstatistik Yöntemler

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu ve gruplar Ki-Kare ya da Fischer'in kesin testi ile karşılaştırıldı. İlişkinin büyüklüğü açısından odds oranı ve ilişkili %95 güven aralıkları verildi. Sürekli veriler normal dağılıma uygunluk açısından değerlendirildi, normal dağılıma uymaması nedeniyle veriler ortanca (çeyrekler arası dağılım aralığı = ÇADA) olarak sunuldu ve gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İkili lojistik regresyon analizi ile antibiyotik kullanmanın yoğun bakıma nakille ilişkisi incelenirken olası karıştırıcılar "Enter" metodu ile modele dahil edilerek kontrol edildi. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  (çift yönlü) olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) sürüm 23 paket programı kullanıldı.

Bu çalışmayla benzer çalışma grubuna sahip bir araştırma olmadığı için örnek büyüklüğü hesabı yapılamadı ve geriye dönük olarak güç hesabı yapıldı. Çalışmanın gücü Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (OpenEpi) sürüm 3.01 ile hesaplandı ve %32,4 olarak bulundu (8).

## Bulgular

Araştırmanın yapıldığı 10.03.2020 – 31.12.2020 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle serviste yatarak izlenen ve dahil etme kriterlerine uyan 724 hasta bulundu. Pnömoni dışında ikincil bakteriyel bir enfeksiyonu olan dokuz hasta çalışmadan çıkarıldı ve analizler 715 hasta üzerinden tamamlandı.

İleri yaşta, halen sigara kullanan ya da kullanıp bırakmış, herhangi bir eşlik eden hastalığı olan, hipertansiyon, astım veya aktif malignitesi bulunan ve ateş, öksürük, balgam ve dispne belirtileri olan hastalarda antibiyotiğin daha çok kullanıldığı görüldü. Kas-eklem ağrısı, halsizliği, tat ve koku alma bozukluğu olan grupta ise antibiyotiğin daha az tercih edildiği belirlendi (Tablo I).

**Tablo I.** Hastaların özellikleri ve başvuru sırasındaki belirtilerinin dağılımı

	Toplam (N=715) n (%)	Yoğun bakıma gidenler (N=59) n (%)	Yoğun bakıma gitmeyenler (N=656) n (%)	OR (%95 GA)	p-değeri
Erkek cinsiyet	436 (61,0)	33 (55,9)	403 (61,4)	1,26 (0,73 – 2,15)	0,41
Ortanca yaş (ÇADA) yılı	715	56,0 (18,0)	56,0 (28,0)	-	0,29
Sağlık çalışanı	32 (4,6)	2 (3,4)	30 (4,7)	0,72 (0,17 – 3,08)	>0,99*
Sigara içme durumu					0,36
Aktif içici	89 (18,2)	8 (20,5)	81 (18,0)	1,06 (0,44 – 2,35)	
Bırakmış	60 (12,2)	2 (5,1)	58 (12,9)	0,37 (0,09 – 1,60)	
İçmemiş (ref.)	341 (69,6)	29 (74,4)	312 (69,2)	1,00	
Komorbidite	416 (58,2)	38 (64,4)	378 (57,6)	1,33 (0,76 – 2,32)	0,31
Ortanca Toplam komorbidite sayısı (ÇADA)	715	1,0 (2,0)	1,0 (2,0)	-	0,32
Hipertansiyon	244 (34,1)	21 (35,6)	223 (34,0)	1,07 (0,62 – 1,87)	0,80
Diyabet mellitus	125 (17,5)	15 (25,4)	110 (16,8)	1,69 (0,91 – 3,15)	0,094
Koroner arter hastalığı	106 (14,8)	8 (13,6)	98 (14,9)	0,89 (0,41 – 1,94)	0,78
Kronik böbrek yetersizliği	31 (4,3)	5 (8,5)	26 (4,0)	2,24 (0,83 – 6,08)	0,17*
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	31 (4,3)	3 (5,1)	28 (4,3)	1,20 (0,35 – 4,08)	0,74*
Astım	41 (5,7)	3 (5,1)	38 (5,8)	0,87 (0,26 – 2,91)	>0,99
Aktif malignensi	27 (3,8)	5 (8,5)	22 (3,4)	2,67 (0,97 – 7,33)	0,063*
Başvurudaki belirtiler	715 (100,0)	59 (100,0)	656 (100,0)	-	-
Ateş	352 (49,2)	28 (47,5)	324 (49,4)	0,93 (0,54 – 1,58)	0,78
Öksürük	582 (81,4)	43 (72,9)	539 (82,2)	0,58 (0,32 – 1,07)	0,079
Balgam	67 (9,4)	2 (3,4)	65 (9,9)	0,32 (0,08 – 1,34)	0,10
Baş ağrısı	52 (7,3)	7 (11,9)	45 (6,9)	1,83 (0,79 – 4,26)	0,18*
Kas / eklem ağrısı	126 (17,6)	12 (20,3)	114 (17,4)	1,21 (0,62 – 2,36)	0,57
Boğaz ağrısı	73 (10,2)	6 (10,2)	67 (10,2)	1,00 (0,41 – 2,40)	0,99
Halsizlik	184 (25,7)	9 (15,3)	175 (26,7)	0,50 (0,24 – 1,03)	0,055
Burun akıntısı	12 (1,7)	2 (3,4)	10 (1,5)	2,27 (0,49 – 10,60)	0,26*
Bulantı-kusma	35 (4,9)	5 (8,5)	30 (4,6)	1,93 (0,72 – 5,20)	0,20*
İshal	35 (4,9)	5 (8,5)	30 (4,6)	1,93 (0,72 – 5,20)	0,20*
Nefes darlığı	306 (42,8)	25 (42,4)	281 (42,8)	0,98 (0,57 – 1,68)	0,95
Tat alma bozukluğu	33 (4,6)	4 (6,8)	29 (4,4)	1,57 (0,53 – 4,64)	0,34*
Koku alamama	28 (3,9)	5 (8,5)	23 (3,5)	2,55 (0,93 – 6,97)	0,072*
İştahsızlık	30 (4,2)	2 (3,4)	28 (4,3)	0,79 (0,18 – 3,39)	>0,99*
<b>Başvuru sırasında aldığı bağışıklık baskılayıcı ilaçlar</b>					
Sistemik steroid	6 (0,9)	-	6 (0,9)	-	>0,99*
Antineoplastikler	7 (1,0)	2 (3,5)	5 (0,8)	4,70 (0,89 – 24,78)	0,10*

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı, ref.: referans  
\*Fischer'in kesin testi

Fizik muayenede ral tespit edilen, ciddi COVID-19 hastalığı bulunan, antiviral tedavi olarak hidroklorokin ve azitromisin alan hastaların istatistiksel anlamlı şekilde antibiyotiği daha çok ve antiviral tedavi olarak favipiravir alanların daha az aldığı görüldü (Tablo II ve III). Olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan ve serviste takip edilen erişkin COVID-19 hastalarından 462'si (%64,6) antibiyotik alırken, 253'ü (%35,4) antibiyotik almamıştı. Antibiyotik alan grupta ortanca izlem süresi 6 (ÇADA=6), almayan grupta 7 (ÇADA=6), çalışma grubunun tamamında 7 (ÇADA=6) gündü.

Antibiyotik alan hastaların 33'ü (%7,1), almayan hastaların

ise 26'sı (%10,3) yoğun bakıma nakledilmiş olup antibiyotik alanlarda almayanlara göre yoğun bakıma nakil rölaf riski 0,70'ti (%95 güven aralığı (GA) = 0,43 – 1,14) (Tablo III).

Olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan ve serviste izlenen erişkin COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanımının yoğun bakıma nakille ilişkisinin incelendiği ikili lojistik regresyon analizine dahil edilecek değişkenlerdeki kayıp veriler için herhangi bir veri türetilmedi ve kayıp veriler nedeniyle analiz 601 hasta üzerinden tamamlandı. Hosmer-Lemeshow testi p-değeri 0,44'tü. Antibiyotik kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre yoğun bakıma nakil düzeltilmiş risk

**Tablo II.** Hastaların başvuru sırasındaki muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları

	Toplam (N=715)	Yoğun bakıma giden (N=59) n (%)	Yoğun bakıma gitmeyen (N=656) n (%)	OR (%95 GA)	p-değeri
<b>Başvurudaki vital bulgular</b>					
Vücut sıcaklığı (>37,8°C)	237 (33,1)	20 (33,9)	217 (33,1)	1,04 (0,59 - 1,82)	0,90
Nabız (>100/dk)	27 (3,8)	3 (5,1)	24 (3,7)	1,41 (0,41 - 4,83)	0,58
Yüksek kan basıncı (>140/90 mmHg)	66 (10,5)	5 (9,4)	61 (10,6)	0,88 (0,34 - 2,30)	0,80
Solunum sayısı (>30/dk)	5 (0,8)	2 (4,2)	3 (0,5)	8,03 (1,31 - 49,27)	0,053*
Oksijen saturasyonu (<%90,0)	145 (23,2)	17 (32,1)	128 (22,4)	1,63 (0,89 - 3,01)	0,11
Ral	94 (13,1)	12 (20,5)	82 (12,5)	1,79 (0,91 - 3,51)	0,088
<b>Başvurudaki laboratuvar bulguları; Ortanca (ÇADA)</b>					
Lökosit (x1000/µL)	715	7,65 (5,93)	5,93 (3,54)	-	<0,001
Lenfosit lökosit (x1000/µL)	715	0,88 (0,81)	1,33 (0,90)	-	<0,001
Nötrofil lenfosit oranı	715	6,18 (7,28)	2,71 (2,53)	-	<0,001
C-reaktif protein (mg/dl)	709	100,0 (97,0)	14,0 (42,3)	-	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	715	0,11 (0,25)	0,03 (0,04)	-	<0,001
Laktat dehidrogenaz (IU/ml)	696	376,0 (95,0)	227,0 (95,0)	-	<0,001
Fibrinojen (g/l)	570	5,65 (2,35)	3,80 (1,70)	-	<0,001
Ferritin (µg/l)	661	448,0 (896,5)	143,5 (246,5)	-	<0,001
d-dimer (mg/l)	644	1,06 (1,31)	0,50 (0,60)	-	<0,001
İnterlökin-6 (pg/ml)	321	31,6 (44,6)	13,5 (24,8)	-	0,003
Kan üre nitrojeni (mg/dl)	643	46,0 (29,5)	30,0 (12,0)	-	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	707	0,90 (0,42)	0,80 (0,23)	-	0,001
Alanin transaminaz (IU/l)	702	22,0 (30,0)	29,0 (26,0)	-	0,47
Aspartat transaminaz (IU/l)	705	35,0 (38,0)	25,0 (21,0)	-	<0,001
Albumin (g/dl)	686	38,0 (5,0)	43,5 (6,0)	-	<0,001
Vitamin D2 (ng/ml)	345	12,0 (7,0)	14,0 (12,8)	-	0,092
<b>Radyolojik bulgular</b>					
Direkt grafi (infiltrasyon, opasite)	447 (86,1)	38 (86,4)	409 (86,1)	1,02 (0,42 - 2,51)	0,96
Toraks BT (konsolidasyon, infiltrasyon, hava bronkogramı, tomurcuklanmış ağaç, kaldırım taşı)	476 (69,4)	33 (55,9)	443 (70,7)	0,53 (0,31 - 0,91)	0,019

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı, BT: Bilgisayarlı tomografi  
\* Fischer'in kesin testi

odds oranı 0,55 (% 95 GA = 0,29 - 1,01,  $p=0,055$ ) olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV).

Çalışma grubunda antibiyotik verilen 462 hasta bulunmaktaydı. En sık sefalosporinler (%42,5), makrolidler (%19,2) ve piperasilin-tazobaktam (%8,5) kullanılırken en az trimetoprim-sulfametoksazol (%0,3) ve fosfomisin (0,3%) kullanılmıştı.

## Tartışma

Tek merkezden retrospektif kohort tipindeki bu araştırmanın sonuçlarına göre COVID-19 hastalığı nedeniyle serviste yatan olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde antibiyotik kullanılmıştır. Belirlenen olası karıştırıcılar kontrol edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte antibiyotik kullanmayan hastalarda kullanılanlara göre yoğun bakıma

nakil riski 1,8 kat olarak belirlenmiştir.

COVID-19 salgını başladıktan sonraki ilk dönemde COVID-19 hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni insidansı %10 - 13 gibi düşük olarak değerlendirilse de ilerleyen dönemde geniş ve karıştırıcı kontrolü yapılan çalışmalarda kümülatif insidans %44 - 86 arasında saptanmıştır (4). Hastanede yatmakta olan COVID-19 hastalarının dahil edildiği 118 çalışmanın meta-analizinde bakteriyel koinfeksiyonun %8, süperinfeksiyonun %20 görüldüğü bildirilmiştir. Yatarak tedavi edilen COVID-19 hastalarında ikincil bakteriyel pnömoni yaygın şekilde görülmektedir (9). Antibiyotikler klinik kötüleşmenin önüne geçilmesi ve ikincil bakteriyel infeksiyonun tedavisi için kullanılmaktadır (3). Bazı istisnalar hariç antibiyotiklerin tek başına viral infeksiyonların tedavisinde yeri bulunmamaktadır (10). Alt solunum yolu infeksiyonu ile seyreden viral infeksiyonlarda ikincil bakteriyel pnömoni gelişimi ve viral hastalığın progresyonu ile klinik

**Tablo III.** Hastalara yatış sırasında verilen tedavilerin ve klinik sonuçların dağılımı

	<b>Toplam (N=715)</b>	<b>Yoğun bakıma giden (N=59) n (%)</b>	<b>Yoğun bakıma gitmeyen (N=656) n (%)</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>p-değeri</b>
Yatışta sistemik steroid	92 (12,9)	12 (20,3)	80 (12,2)	1,84 (0,94 - 3,61)	0,074
Antiviral amaçlı tedaviler					
Hidroksiklorokin	486 (68,8)	36 (61,0)	450 (69,6)	0,69 (0,40 - 1,19)	0,18
Azitromisin	312 (44,2)	23 (39,0)	289 (44,7)	0,79 (0,46 - 1,37)	0,40
Favipiravir	321 (45,5)	29 (49,2)	292 (45,1)	1,18 (0,69 - 2,00)	0,55
Antibiyotik kullanma	462 (64,6)	33 (55,9)	429 (65,4)	0,67 (0,39 - 1,15)	0,15
Ciddi COVID-19 varlığı	147 (24,3)	17 (34,0)	130 (23,4)	1,68 (0,91 - 3,12)	0,095
Klinik sonuç					
Ortanca hastanede kalma süresi (ÇADA), gün	399	6,5 (6,25)	7,0 (6,00)	-	0,93
Ölüm	15 (2,1)	12 (20,7)	3 (0,5)	56,70 (15,45 - 208,03)	<0,001*

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, ÇADA: Çeyrekler arası dağılım aralığı,

\*Fischer'in kesin testi

**Tablo IV.** Hastaların yoğun bakım ünitesine gidiş durumuyla antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki için oluşturulan ikili lojistik regresyon modelinin sonuçları

	<b>Kaba OR</b>	<b>%95 GA</b>	<b>p-değeri</b>	<b>Düzeltilmiş OR</b>	<b>%95 GA</b>	<b>p-değeri</b>
Antibiyotik kullanımı	0,67	0,39 - 1,15	0,15	0,56	0,30 - 1,03	0,063
Erkek cinsiyet	0,80	0,47 - 1,36	0,41	0,76	0,42 - 1,39	0,37
Yaş (yıl)	1,01	0,99 - 1,03	0,23	1,00	0,98 - 1,02	0,88
Komorbidite varlığı	1,33	0,76 - 2,32	0,31	1,09	0,53 - 2,26	0,82
Ciddi COVID-19 varlığı	1,68	0,91 - 3,12	0,098	1,96	0,96 - 3,98	0,064
Favipiravir kullanma	1,18	0,69 - 2,00	0,55	0,74	0,34 - 1,62	0,45
Azitromisin kullanma	0,79	0,46 - 1,37	0,40	1,23	0,58 - 2,61	0,59
Hidroksiklorokin kullanma	0,69	0,40 - 1,19	0,18	0,58	0,25 - 1,33	0,20

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Hosmer-Lemeshow p-değeri = 0,44, Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,035

Analiz 601 hasta üzerinden tamamlanmıştır.

kötüleşme görülebilmekte ve bu iki klinik durumu ayırabilmek kolay olmayabilmektedir. Bu çalışmada pnömoni kliniğinde kanıtlanmış bir bakteriyel enfeksiyon tanısı koymanın zor olması nedeniyle literatürde önerilen bir tanım üzerinden olası bakteriyel pnömonisi olan COVID-19 hastaları incelenmiştir.

Literatürde kesin tanı COVID-19 hastalarında gereğinden daha çok hastada antibiyotik kullanıldığı bildirilmektedir ancak ihtiyacı olan hastaların ne kadarının antibiyotik aldığı bilinmemektedir (11). Bu çalışmada olası bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların neredeyse üçte birinde antibiyotik başlanmamış olduğu saptanmıştır. Bu durumun viral hastalık progresyonunun dışlanamamasına bağlı olduğu değerlendirilmektedir. Öte yandan olası bakteriyel pnömoni tanımının bu klinik durumu tanımlamak için altın standart olmadığı, yapılan tanımlamaya bağlı yalancı pozitif sonuçların olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bu çalışmada olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan ve serviste yatan erişkin COVID-19 hastalarında antibiyotik kullanmanın yoğun bakıma nakille istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır. İstatistiksel bir anlamlılık

saptanmamış olsa bile yoğun bakıma gidişten koruma eğilimi olduğu görülmektedir. Beklentinin aksine istatistiksel anlamlı bir ilişkinin bulunmaması tip 2 hataya bağlı olabileceği gibi verilen her antibiyotik tedavisinin uygun olmamasıyla ilgili olabileceği değerlendirilmektedir.

Uygun bir antibiyotik tedavisinin verildiğini iddia edebilmek için uygun antibiyotığın, uygun yoldan, uygun dozdan, uygun dozlama aralığıyla ve uygun süreyle verilme bilgilerine sahip olmak gerekmektedir (12). Uygun antibiyotik seçiminde etken bakterilerin antimikrobiyal direnç testi sonuçları önemli iken bakteriyel pnömoni varlığında bakterilerin direnç profili belirlenmesi bir tarafa etkenin tanımlanması bile mümkün olamamaktadır. Konuyla ilgili en güvenilir kanıtlara geriye dönük olarak otopsi çalışmalarından ulaşılabilmektedir. Ancak yaşayan hastalarda ve geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bakteriyel pnömoni konusunda kuvvetli kanıtlarla tanı konulması mümkün olamamaktadır (13). COVID-19 pandemisi döneminde teknik dezavantajların yanı sıra laboratuvar kapasitesinin çok sayıda SARS-CoV-2 PCR testi yapılması nedeniyle kısıtlanması, klinik örnek alınması

ve takibi konusundaki zorluklar da eklenmiştir.

Bu çalışmada yatarak takip edilen olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan COVID-19 hastalarına en sık sefalosporinler verilmiştir. Bunu sırasıyla makrolidler, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler izlemiştir. Literatürde ikincil bakteriyel pnömoni etkeni olarak en sık raporlanan etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*'dir (3). Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) 2020 raporunda kan ve beyin omurilik sıvısından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* içinde makrolid direnci %37, sefotaksim/seftriakson direnci %8'dir. Penisiline azalmış duyarlılık %51 görülmektedir. *Esherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'da 3. kuşak sefalosporin direnci sırasıyla %50 ile %70, kinolon direnci %50 ile %65 ve karbapenem direnci *K. pneumoniae*'da %40 seviyesindedir (14). Sürveyans kapsamında incelenen etkenlerin direnç profili birebir çalışma grubuyla karşılaştırılabilir olmamakla birlikte örneğin *S. Pneumoniae*'larda görülen yüksek makrolid direnci ve azalmış penisilin duyarlılığı dikkati çekmektedir. *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve Enterobacterales gibi Gram negatif etkenlerdeki antibiyotik direncinin daha yüksek bir düzeyde görülmesi seçilen ampirik antibiyotiklerin yetersiz kalabileceği konusunda endişeye neden olmaktadır. Ampirik olarak seçilen antibiyotiklerin etken bakterilerin etkisiz kalması nedeniyle antibiyotik tedavisi kullanmanın yoğun bakıma gidişle ilişkisinin saptanamamış olabileceği değerlendirilmektedir. Antibiyotik direncinin böylesine yaygın olduğu bir durumda başlanan ampirik antibiyotik tedavilerin ön kabullerin aksine ne kadar yararlı olduğunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yirmi üç ülkeden 166 hekimin katıldığı bir çalışmada Türkiye'den cevap veren 46 hekim serviste yatan COVID-19'lu hastalarda en sık seftriakson/sefotaksim ve makrolid kombinasyonunun (%32,6) kullanıldığını, bunu florokinolonların (%30,4) izlediğini belirtmiştir (15). Bu çalışmada da sefalosporinlerin ve makrolidlerin benzer şekilde sıklıkla kullanıldığı görülmüş ancak florokinolonların daha az tercih edildiği belirlenmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar arasında ileri yaşa sahip, sigara içme deneyimi, herhangi bir komorbiditesi, öksürük, balgam, dispnesi olan, ateş, yüksek kan basıncı, düşük oksijen saturasyonu ve ral saptanan hastalara antibiyotik daha çok verilirken, baş, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, tat ve koku alma bozukluğu hastalara daha az verilmiştir. Baş, kas ve eklem ağrısı, tat ve koku alma bozukluğunun viral enfeksiyonlarla daha uyumlu olduğu bilinmektedir (16). Antibiyotik tedavisinin viral enfeksiyon tablosuyla uyumlu durumlarda daha az kullanılması beklenen bir durumdur. Klinik seyirde ikincil bakteriyel enfeksiyonla uyumlu belirti ve bulgular yakın şekilde izlenmelidir.

Bu araştırmanın verileri çoğunlukla elektronik kayıt sistemi üzerinden elde edildiği için hafıza faktöründen etkilenmenin az olduğu değerlendirilmektedir. Bilinebildiği kadarıyla COVID-19 ile takipli olası ikincil bakteriyel pnömonisi olan hastalarda yoğun bakıma gidişin değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır.

Geriye dönük elektronik kayıt üzerinden veri toplanması nedeniyle kayıp veriler bulunmaktadır. Hastaneden taburculuk sonrası izlem olmadığı için yalnızca hastanede

yatış süresince olan etki değerlendirilebilmektedir. Sonraki araştırmalarda ülke elektronik kayıtlarından faydalanarak erken dönem yoğun bakım ihtiyacının değerlendirilmesi önerilmektedir. Araştırmanın gücünü arttırmak için grupların büyüklüğünün eşit olması halinde en az 1255 antibiyotik alan, 1255 antibiyotik almayan olmak üzere 2510 örneğe erişilmesi hedeflenmelidir.

## Sonuç

İkincil bakteriyel pnömonisi olan serviste takipli hastalara antibiyotik tedavisi verilmesi hastaların yoğun bakıma gidişini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmasa bile yukarıda sunulan gerekçelerle var olan ilişkinin bulunamamış olabileceği düşünülmektedir. Ancak hem standardizasyonun sağlanması hem de klinik kararı desteklemek üzere bakteriyel pnömoni tanısının daha doğru şekilde konulabileceği araçlara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Mevcut antimikrobiyal direnç profili koşullarında etken mikroorganizmaların izolasyonunun ve direnç profilinin belirlenmesinin uygun antimikrobiyal seçiminde giderek vazgeçilmez bir hal aldığı düşünülmektedir. Antimikrobiyal kullanımının optimize edildiğinin garanti edilemediği durumlarda ampirik olarak başlanan ve uygun kullanımı garanti edilemeyen antimikrobiyal kullanımının tek başına olumsuz klinik sonuçları önlenmede yeterli olamayabileceği akılda tutulmalıdır.

Araştırmanın bulguları 13-16 Mart 2023 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 23. Uluslararası Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (KLİMİK 2023) sözlü bildiri olarak sunulmuştur (SS-18).

## Kaynaklar

1. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>. (Erişim tarihi 14 Ocak 2023).
2. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021;31(1):1-10.
3. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life* 2020;72(10):2097-2111.
4. Povoia P, Martin-Loeches I, Nseir S. Secondary pneumonias in critically ill patients with COVID-19: risk factors and outcomes. *Curr Opin Crit Care* 2021;27(5):468-473.
5. Boulos M, Bassal T, Layyous A, Basheer M, Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID* 2022;2(11):1609-1624.
6. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021;90:107157.
7. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> (Erişim tarihi: 16 Ocak 2023).
8. <https://www.openepi.com/Power/PowerCohort.htm>. (Erişim tarihi: 16 Ocak 2023)
9. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(5):e0251170.
10. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational Use of

Medicines-A Summary of Key Concepts. Pharmacy (Basel) 2016;28:4.

11. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? J Infect Public Health 2021;14(5):555-560.

12. [https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf) (Erişim tarihi 16 Ocak 2023).

13. 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(1):637.

14. <https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar> (Erişim tarihi: 16 Ocak 2023).

15. Beovic B, Dousak M, Ferreira-Coimbra J, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. J Antimicrob Chemother 2020;75(11):3386-390.

16. <https://www.cebm.net/covid-19/differentiating-viral-from-bacterial-pneumonia>. (Erişim tarihi: 16 Ocak 2023).