



Life and Medical Sciences

SARS-CoV-2 Pandemisinin Yoğun Bakım Ünitelerinde Sekonder Bakteriyel Pnömoni Etkenlerinin Dağılımına ve Antibiyotik Direnç Profiline Etkileri

The Effects of SARS-CoV-2 Pandemic on the Distribution of Secondary Bacterial Pneumonia Agents and Antibiotic Resistance Profile in Intensive Care Units

İsmail Selçuk AYGAR¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology (*Laboratory*), Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye]

Article Info: Received; 07.04.2023. Accepted; 20.04.2023. Published; 28.04.2023.

Correspondence: İsmail Selçuk Aygar; MD., Department of Medical Microbiology (*Laboratory*), Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Türkiye. E-mail: drisa1986@hotmail.com

Cite as: Aygar IS. The Effects of SARS-CoV-2 Pandemic on the Distribution of Secondary Bacterial Pneumonia Agents and Antibiotic Resistance Profile in Intensive Care Units. *Life Med Sci* 2023; 2(2): 92-100.

Özet

Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020'de COVID-19'u (*Coronavirus Disease 2019*) pandemi olarak ilan etmesinden günümüze, SARS-CoV-2 enfeksiyonları dünya genelinde yüksek oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Pnömoni gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonların tabloya eklenmesi, hastalığın daha mortal seyretmesine yol açmıştır. Bu durum gerek proflaktik gerekse tedavi amaçlı antibiyotik kullanımında artışa yol açmış ve antibiyotik direnç oranlarının artması ve çoklu ilaç dirençli suşlar konusunda endişelere neden olmuştur. Bu çalışmaya, Nisan 2020 - Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmış tanısı olan 679 COVID-19 hastası (Grup 1) ile pandemi döneminde anestezi YBÜ'de izlenen ancak SARS-CoV-2 PCR test sonuçları negatif olan 366 hasta (Grup 2) dahil edildi. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etken dağılımı ve antibiyotik direnç paternlerindeki değişimler üzerine olası etkisi gözlemlemek amacıyla ayrıca, Nisan 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında (pandemi öncesi dönemde) anestezi YBÜ'de tedavi gören 363 hastaya (Grup 3) ait veriler incelendi. Gruplarda yer alan toplam 1408 hastanın trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve antibiyotik direnç oranları belirlendi. COVID-19 YBÜ'lerinde takip edilen hastaların 430'unun (%63.3) trakeal aspirat örneğinde patojen mikroorganizma üremesi tespit edildi. COVID-19 YBÜ'lerinde takip edilen hastalarda, sekonder bakteriyel pnömoni etkenleri olarak sıklık sırasına göre; *Acinetobacter baumannii* (%39.6), *Klebsiella pneumoniae* (%35.5) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%3.5) izole edildi. *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolasyon oranları COVID-19 hastalarında (Grup 1) COVID-19 dışı YBÜ hastalarına (Grup 2) göre ve benzer şekilde, salgın dönemindeki tüm hastalarda (Grup 1 + Grup 2) salgın öncesi döneme göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Dikkat çekici diğer bulgular ise salgın döneminde izole edilen *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* suşlarında, salgın öncesi döneme kıyasla yüksek antibiyotik direnç oranlarının varlığı ve izolatların büyük çoğunluğunda çoklu ilaç direncinin gözlemlenmesi idi. COVID-19 nedeniyle YBÜ'lerde takip edilen hastalarda eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili artmış mortalite riskinin önüne geçilebilmesi için; hastaların bakteriyel enfeksiyonlar açısından hızlı değerlendirilmesi, zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi ve gerekli izolasyon önlemlerinin alınması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Yoğun Bakım Ünitesi, Pnömoni, Antibiyotik direnci.

Abstract

Since the World Health Organization declared COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) a pandemic on March 11, 2020, SARS-CoV-2 has caused high rates of morbidity and mortality worldwide. The addition of secondary bacterial infections such as pneumonia to the clinical course led to more mortality of the disease. This situation has led to an increase in the use of antibiotics for both prophylactic and therapeutic purposes and has caused concerns about the increase in antibiotic resistance rates and multi-drug resistant strains. 679 COVID-19 patients (Group 1) with a diagnosis confirmed by polymerase chain reaction (PCR) and 366 patients who were followed up in the anesthesia intensive care unit (ICU) during the pandemic but had negative SARS-CoV-2 PCR test results (Group 2) were included in this study; all of them were treated in the ICU of our hospital between April 2020 - May 2022. In order to observe the possible effects of SARS-CoV-2 infection on the distribution of the causative agent and changes in antibiotic resistance patterns, the data of 363 patients (Group 3) who were treated in the anesthesia ICU between April 2017 and May 2019 (pre-pandemic period) were analyzed. Bacterial agents isolated from tracheal aspirate samples and antibiotic resistance rates of 1408 patients in the groups were determined. Pathogenic microorganism growth was detected in the tracheal aspirate samples of 430 (63.3%) of the patients followed in the COVID-19 ICUs. In the patients followed in COVID-19 ICUs, as secondary bacterial pneumonia agents, in order of frequency; *Acinetobacter baumannii* (39.6%), *Klebsiella pneumoniae* (35.5%) and *Pseudomonas aeruginosa* (3.5%) were isolated. *A. baumannii* and *K. pneumoniae* isolation rates were significantly higher in COVID-19 patients (Group 1) compared to non-COVID-19 ICU patients (Group 2) and were similarly higher in all patients in the pandemic period (Group 1 + Group 2) compared to the pre-epidemic period ($p < 0.001$). Other remarkable findings were the presence of high antibiotic resistance rates in *A. baumannii* and *K. pneumoniae* strains isolated during the pandemic period, compared to the pre-pandemic period, and the observation of multi-drug resistance in the vast majority of isolates. In order to prevent the increased risk of mortality associated with concomitant secondary bacterial infections in patients followed in ICUs due to COVID-19; it is important to evaluate patients quickly in terms of bacterial infections, to take timely and appropriate antibiotic treatment and to take necessary isolation measures.

Keywords: COVID-19, Intensive Care Unit, Pneumonia, Antibiotic resistance.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020'de yeni coronavirus (SARS-CoV-2) salgınına pandemi olarak ilan etmesinden bu yana COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) belirgin bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya günümüze kadar devam etmiştir [1]. COVID-19'un akut bir sonucu da; hastaların bakteriyel pnömoni ile karışabilecek semptom ve sekellerle hastaneye başvurmalarıdır [2-6]. Bu tanı karışıklığı ve artan vaka sayılarının getirdiği ek yükler (yatan hasta sayılarında artış, hızlı hasta sirkülasyonu, yüksek mortalite oranı, tıbbi cihaz ve ekipman yetersizliği, tecrübeli personel eksikliği ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki yetersizlikler) geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımına ve bunun sonucu olarak tedavisi zor enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur [7-11].

Yapılan çalışmalar COVID-19 hasta popülasyonunun yaklaşık %20'sinde prognozun kötü seyrettiğini göstermiş ve kritik enfeksiyonlar ile

ilişkili risk faktörleri incelendiğinde ciddi seyirli hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyon oranlarının diğer hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür [12]. Prognozu kötü seyreden hasta grubunda sekonder bakteriyel enfeksiyonların sık görülme nedenleri olarak hastaya ait ek riskler ve komorbid hastalıklar, bozulmuş immünite, virüsün kendine ait patojenite faktörleri, steroid kullanımı ve bozulmuş flora suçlanmıştır [12-14]. COVID-19 hastalarında gelişebilecek sekonder bakteriyel pnömoninin, immünitenin zayıflayıp viral yükün artmasına neden olarak kritik hasta grubunda hasta kliniğinin hızlı bir şekilde kötüleşmesine ve yüksek mortalite oranlarına yol açabileceği bildirilmiştir [12].

Mortal seyreden COVID-19 olgularının incelendiği çalışmalarda; hastaların yaklaşık %50'sinde diğer solunum yolu patojenleri ile sekonder enfeksiyonların geliştiği gösterilmiş ve bu hastaların çeşitli odaklarında *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae ve *Acinetobacter baumannii* gibi bakteriyel ve *Candida* spp. ve *Aspergillus flavus* gibi fungal etkenlerin izole edildiği ve ayrıca solunum yolu enfeksiyonu etkeni diğer virüsler ile ko-enfeksiyonlar bildirilmiştir [15,16].

COVID-19 servislerinde takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların sadece %8'inde "üreme saptanan bir bakteriyel veya fungal enfeksiyon odağı" varken, takip edilen hastaların %72'ine antibiyoterapi uygulandığı belirlenmiştir [17]. Ayrıca yapılan çalışmalar COVID-19 salgını sırasında artan ve uzamış hastane yatışlarının; nozokomiyal enfeksiyonları ve çoklu ilaca dirençli suşlarla enfekte olma oranlarını arttırdığını, bunun sonucunda da yaygın antimikrobiyal ilaç kullanılmasına neden olduğunu göstermiştir [18,19]. Tüm bu olumsuzlukların önüne geçebilmek için COVID-19 hastalarında ko-enfeksiyon riskini göz önünde bulundurmak ve bunun hangi durumlarda gerçekleşebileceğini değerlendirmek önemlidir. Böylece hem gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilecek hem de yeni ve çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkması engellenebilecektir. Ayrıca, mevcut ko-enfeksiyonda uygun antibiyoterapi ile mortalite ve morbiditenin azalması sağlanacaktır.

Bu çalışmanın amacı; COVID-19 nedeniyle yoğun bakım servislerinde takip edilen hastaların trakeal aspirat numunelerinden izole edilen bakteriyel etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemek, bu hastalara uygulanan antibiyoterapi rejimlerine yol gösterip, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek, ayrıca; COVID-19 hastalarından elde ettiğimiz verileri, hem pandemi dönemi hem de pandemi öncesi dönemdeki hastalarla kıyaslayarak SARS-CoV-2'nin yoğun bakım hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen etkenler ve direnç oranları üzerine olası etkilerini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (08.07.2021) ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine göre yürütülmüştür.

Bu çalışmaya, Nisan 2020 - Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmış tanısı olan 679

COVID-19 hastası (Grup 1), aynı dönemde anestezi YBÜ'de izlenen ancak SARS-CoV-2 PCR test sonuçları negatif olan 366 hasta (Grup 2) ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etken dağılımı ve antibiyotik direnç paternlerindeki değişimler üzerine olası etkilerini gözlemlemek amacıyla pandemi öncesi dönemde (Nisan 2017-Mayıs 2019) anestezi YBÜ'de tedavi gören 363 hasta (Grup 3) dahil edildi. Çalışmada, gruplarda yer alan toplam 1408 hastanın trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve antibiyotik direnç oranları incelenmiştir.

Tekrarlayan üremeler çalışmadan çıkarılmış, aynı etken söz konusu olduğunda hastaya ait ilk üreme çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik (yaş ve cinsiyet gibi) bilgiler, hasta örneklerinde üreyen patojenler ve antibiyotik duyarlılıkları hastane laboratuvar bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir.

COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların, solunum yolu materyallerinde viral RNA tespiti Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM cihazı (*Qiagen, Almanya*) kullanılarak gerçek zamanlı (*real time*) PCR yöntemi ile gerçekleştirildi.

Trakeal aspirat numunelerinin kültürü için %5 koyun kanlı ağar (Biomeriux, Fransa), eozin-metilen blue agar (Biomeriux, Fransa) ve çikolata agara (Biomeriux, Fransa) ekimler yapılmış ve plaklar 36.5°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Üreme olan plaklara Gram boyama ve ayrıca katalaz, koagülaz ve oksidaz testleri ile ön değerlendirme yapıldı. Bakteri identifikasyonu matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (*matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry*, MALDI-TOF-MS) (Bruker, Almanya) sistemi ile yapılırken, antibiyotik duyarlılıkları VITEK-2 (bioMérieux, France) sistemi ile EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) standartlarına göre belirlendi [20]. *Burkholderia cepacia* antibiyotik duyarlılık değerleri CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) standartlarına göre değerlendirildi [21].

İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılım programına aktararak bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı

değerler olarak; ortalama ve yüzdesel (%) oranlar hesaplandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Chi-square Test kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri %95 güven aralığında $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Nisan 2020 – Mayıs 2022 tarihleri arasında COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 679 hastanın 430'unun (%63.3) trakeal aspirat örneğinde patojen mikroorganizma üremesi tespit edildi. Hastalara ait demografik veriler ve üreme oranları **Tablo 1**'de gösterilmektedir. COVID-19

YBÜ'lerinde takip edilen hastalarda en sık izole edilen bakteriyel etkenler sıklık sırasına göre; *A. baumannii* (%39.6), *K. pneumoniae* (%35.5) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%3.5) şeklinde idi. Tüm gruplarda izole edilen etkenler ve gruplar arası karşılaştırmalar **Tablo 2**'de özetlenmiştir. *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolasyon oranları COVID-19 hastalarında (Grup 1) aynı dönemdeki COVID-19 negatif YBÜ hastalarına (Grup 2) göre (**Şekil 1**) ve benzer şekilde, salgın dönemindeki tüm hastalarda (Grup 1 + Grup 2) salgın öncesi döneme göre (**Şekil 2**) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik örneklerine (*trakeal aspirat*) ait üreme paternleri.

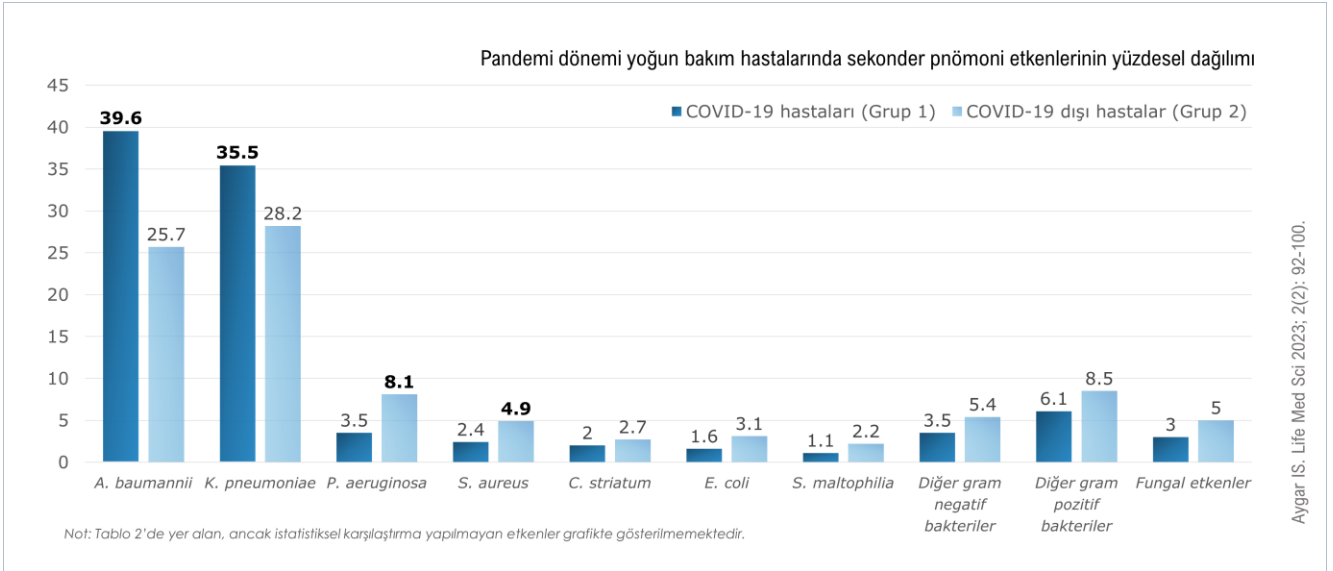
		COVID-19 (Grup 1)	PD Anestezi YBÜ (Grup 2)	PÖD Anestezi YBÜ (Grup 3)
Hasta sayısı		679	366	363
Yaş ortalaması (yaş aralığı)		70.8 (20-100)	57.74 (16-97)	53.28 (10-99)
Kadın (yaş ortalaması)		280 (72.5)	236 (52.9)	130 (63)
Erkek (yaş ortalaması)		399 (69.7)	130 (66.4)	233 (47.8)
Trakeal aspirat kültürü	Üreme var	%63.3	%54.9	%42.4
	Üreme yok	%29	%39.3	%45.2
	Flora	%4.6	%4.6	%7.7
	Kontaminasyon	%3.1	%1.1	%4.7

PD; Pandemi dönemi. YBÜ; Yoğun bakım ünitesi. PÖD; Pandemi öncesi dönem.

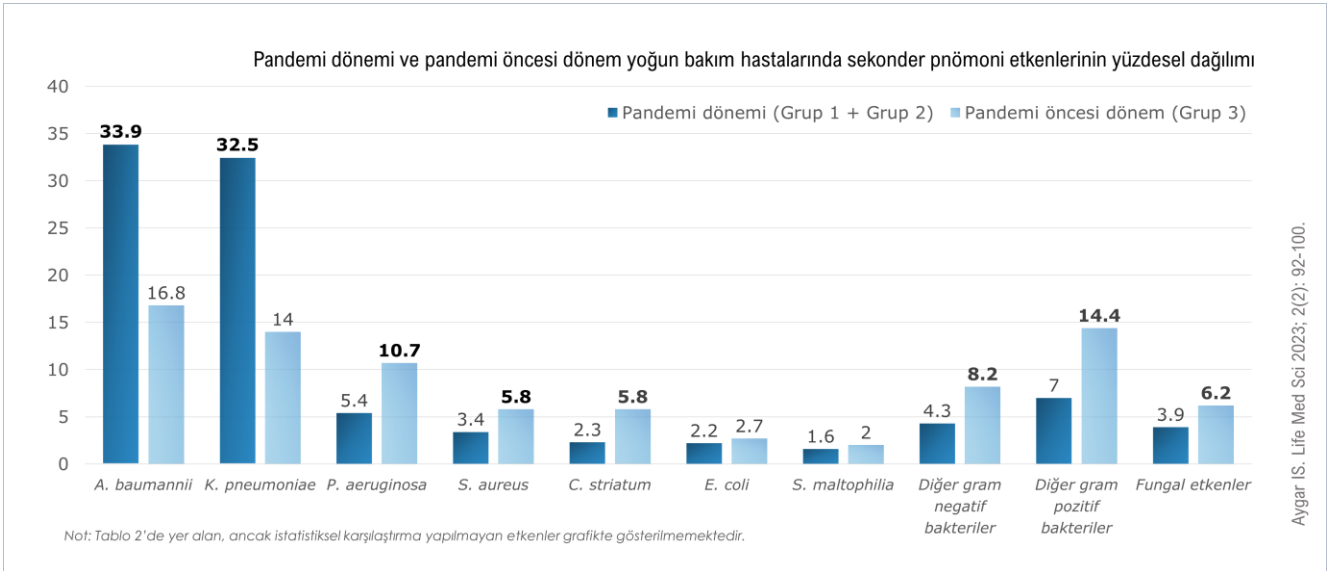
Tablo 2. Trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve gruplar arası karşılaştırmalar.

	COVID-19 (Grup 1)	PD Anestezi YBÜ (Grup 2)	P	PD Toplam (Grup 1+2)	PÖ Anestezi YBÜ (Grup 3)	P
<i>Acinetobacter baumannii</i>	314 (39.6)	143 (25.7)	<0.001	457 (33.9)	92 (16.8)	<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	281 (35.5)	157 (28.2)	0.005	438 (32.5)	77 (14.0)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28 (3.5)	45 (8.1)	<0.001	73 (5.4)	59 (10.7)	<.0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (2.4)	27 (4.9)	0.014	46 (3.4)	32 (5.8)	0.016
<i>Corynebacterium striatum</i>	16 (2.0)	15 (2.7)	0.413	31 (2.3)	32 (5.8)	<0.001
<i>Escherichia coli</i>	13 (1.6)	17 (3.1)	0.083	30 (2.2)	15 (2.7)	0.512
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (1.1)	12 (2.2)	0.136	21 (1.6)	11 (2.0)	0.493
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (0.6)	4 (0.7)	*	9 (0.7)	3 (0.5)	*
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (0.4)	1 (0.2)	*	4 (0.3)	2 (0.4)	*
<i>Actinomyces urogenitalis</i>	0	1 (0.2)	*	1 (0.1)	42 (7.7)	*
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.1)	9 (1.6)	*	10 (0.7)	11 (2.0)	*
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	12 (2.2)	*	12 (0.9)	8 (1.5)	*
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (0.4)	8 (1.4)	*	11 (0.8)	7 (1.3)	*
Diğer gram negatif bakteriler	28 (3.5)	30 (5.4)	0.097	58 (4.3)	45 (8.2)	<0.001
Diğer gram pozitif bakteriler	48 (6.1)	47 (8.5)	0.091	95 (7.0)	79 (14.4)	<.0001
Fungal etkenler	24 (3.0)	28 (5.0)	0.060	52 (3.9)	34 (6.2)	0.027
Toplam	792 (100.0)	556 (100)	-	457 (33.9)	549 (100)	-

PD; Pandemi dönemi. YBÜ; Yoğun bakım ünitesi. PÖ; Pandemi öncesi. * İstatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.



Şekil 1. COVID-19 hastaları (Grup 1) ve pandemi dönemi anestezi yoğun bakım ünitesi hastalarında (Grup 2) trakeal aspirat örneklerinden izole edilen etkenlerin dağılımı.



Şekil 2. Pandemi dönemi hastaları (Grup 1 ve Grup 2) ve pandemi öncesi dönem anestezi yoğun bakım ünitesi hastalarında (Grup 3) trakeal aspirat örneklerinden izole edilen etkenlerin dağılımı.

Tüm hasta gruplarında trakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin büyük çoğunluğunda çoklu ilaç direnci gözlemlendi. COVID-19 hastalarından izole edilen gram negatif bakterilerden *A. baumannii* suşlarında amikasin (%86.6), gentamisin (%92.7), meropenem (%96.8), imipenem (95.5), levofloksasin (97.8), siprofloksasin (%97.5) ve seftazidim (%97.1) gibi antibiyotiklerin çoğuna karşı yüksek oranda direnç görüldü. Aynı şekilde COVID-19 hastalarında; *K. pneumoniae* suşlarında amoksisilin-klavulanat (%97.2), sefuroksim (%95.7) ve piperasilin-tazobaktam (%94.7) gibi antibiyotiklere karşı

yüksek oranda direnç varlığı belirlendi. COVID-19 hastalarındaki gram pozitif bakterilerin direnç profilinde ise *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis* suşlarında vankomisin direncine rastlanılmazken, *Enterococcus faecium* suşlarında %66.7 oranında vankomisin direnci tespit edildi. Tüm hasta gruplarında izole edilen bazı gram negatif ve gram pozitif bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlenmiştir. Salgın döneminde izole edilen (Grup 1 ve 2 hastalar) *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* suşlarında direnç oranları, salgın öncesi döneme (Grup 3 hastalar) göre belirgin derece yüksekti.

Tablo 3. Hasta gruplarına göre bazı gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>A. baumannii</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>		
	Grup-1 (n:314)	Grup-2 (n:143)	Grup-3 (n:92)	Grup-1 (n:281)	Grup-2 (n:157)	Grup-3 (n:77)	Grup-1 (n:28)	Grup-2 (n:45)	Grup-3 (n:59)	Grup-1 (n:13)	Grup-2 (n:17)	Grup-3 (n:15)
Ampisilin				100	100	98.7				92.3	70.6	80
Amoksisilin klavulanat				97.2	93	92.2				76.9	70.6	60
Sefuroksim				95.7	95.5	92.2				76.9	58.8	73.3
Seftriakson				95.7	94.9	90.9				69.2	29.4	66.7
Siprofloksasin	97.5	97.9	50	92.5	91.1	89.6	46.4	53.3	55.9	84.6	41.2	53.3
Meropenem	96.8	98.6	65.2	89.3	76.4	81.8	35.7	37.8	66.1	7.7	5.9	6.7
Piperasilin Tazobaktam				94.7	92.4	89.6	39.3	60	55.9	38.5	17.6	20
Seftazidim	97.1	98.6	64.1	94	94.3	89.6	28.6	55.6	57.6	61.5	17.6	66.7
İmipenem	95.5	95.8	66.3	78.6	86.6	59.7	60.7	64.4	68.7	23.1	17.6	20
Ertapenem				91.5	87.9	85.7				7.7	5.9	6.7
Nitrofurantoin				66.9	83.4	61				53.8	70.6	46.7
Amikasin	86.6	85.3	54.3	81.1	57.3	63.6	7.1	44.4	30.5	15.4	17.6	20
Fosfomisin				100	62.4	29.9				100	64.7	33.3
Gentamisin	92.7	89.5	18.5	71.2	76.4	68.8	7.1	62.2	40.7	38.5	23.5	20
Trimetoprim Sulfametoksazol	94.6	93	41.3	81.9	69.4	76.6				69.2	41.1	40
Piperasilin							50	64.4	88.1			
Sefepim							21.4	57.8	55.9			
Levofloksasin	97.8	97.9	64.1				57.1	51.1	66.1			

Grup 1; COVID-19 hastaları. Grup 2; Pandemi dönemi anestezi yoğun bakım ünitesi hastaları. Grup 3; Pandemi öncesi dönem anestezi yoğun bakım ünitesi hastaları.

Tablo 4. Hasta gruplarına göre bazı gram pozitif bakterilerin antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	<i>KNS</i>			<i>S. aureus</i>			<i>E. faecium</i>			<i>E. faecalis</i>		
	Grup-1 (n:9)	Grup-2 (n:4)	Grup-3 (n:19)	Grup-1 (n:19)	Grup-2 (n:28)	Grup-3 (n:39)	Grup-1 (n:3)	Grup-2 (n:4)	Grup-3 (n:3)	Grup-1 (n:3)	Grup-2 (n:4)	Grup-3 (n:3)
Metisilin				5.3	3.6	12.8						
Eritromisin	55.6	100	68.4	31.6	28.6	7.7						
Siprofloksasin	33.33	100	84.2	5.3	32.1	20.5	100	0	100	100	50	100
Tetrasiklin	33.33	100	31.6	42.1	25	25.6						
TMP-SXT	33.33	75	68.4	0	0	20.5						
Linezolid	33.33	25	10.5	0	3.6	10.3	66.7	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	21.4	0	66.7	0	66.7	0	0	0
Vankomisin	0	0	0	0	3.6	0	66.7	0	66.7	0	0	0
Penisilin				84.2	71.4	82.1						
Ampisilin							100	0	100	100	50	100
Gentamisin (yüksek düzey)							66.7	0	66.7	66.7	0	66.7

Grup 1; COVID-19 hastaları. Grup 2; Pandemi dönemi anestezi yoğun bakım ünitesi hastaları. Grup 3; Pandemi öncesi dönem anestezi yoğun bakım ünitesi hastaları.

Tartışma

COVID-19 hastalığına eklenen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar hasta prognozunu ve tedavi sürecini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar

sekonder bakteriyel enfeksiyonların COVID-19 hastalarında en sık görülen komplikasyon olduğunu ve bu enfeksiyonlar içerisinde en sık karşılan durumun sekonder bakteriyel pnömoniler

olduğunu göstermiştir [22,23]. Pandeminin başlangıç dönemlerinde virüs ve neden olduğu hastalık tam anlamıyla tanınmamışken, sekonder bakteriyel enfeksiyonların COVID-19'daki rolü ve önemi yeterince anlaşılammıştır. İlerleyen süreçte araştırmalar bakteriyel ko-enfeksiyonların ciddi morbidite ve mortalite sebebi olduğunu göstermiştir. Pandeminin erken dönemlerinde yapılan bir araştırmada COVID-19 nedeniyle takip edilen 191 hastanın %14.7'sinde bakteriyel ko-enfeksiyon geliştiği ve bu hastaların %94.6'ünün (27/28) hayatını kaybettiği gösterilmiştir [24]. Yoğun bakımda takip edilen ciddi ve kritik 38 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada ise 21 hastada sekonder solunum yolu enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiş, solunum yollarından soyutlanan patojenlerin %50'sinin gram negatif bakteriler olduğu, bunu gram pozitif bakteriler, virüsler ve fungal etkenlerin izlediği gösterilmiştir [12]. Mısır'da yürütülen ve 260 COVID-19 hastasının incelendiği başka bir çalışmada [25], hastaların %10.7'sinde bakteriyel veya fungal ko-enfeksiyonların geliştiği ve bu patojenler içinde gram negatif bakterilerin baskın (%71.4) olduğu gösterilmiştir. İlgili çalışmada izole edilen bakteriler sıklık sırasına göre; *K. pneumoniae* (%28.5), *A. baumannii* (%16.6), *E. coli* (%9.5), *P. aeruginosa* (%9.5), *S. aureus* (%11.9), *S. pneumoniae* (%4.7) ve *E. faecalis* (%2.3) olarak saptanmıştır [25]. Bizim çalışmamızda da COVID-19 yoğun bakım hastalarında sekonder pnömoni etkeni olarak en sık izole edilen etkenler sırasıyla *A. baumannii* (%39.6), *K. pneumoniae* (%35.5), *P. aeruginosa* (%3.5), *S. aureus* (%2.4), *C. striatum* (%2), *E. coli* (%1.6), *S. maltophilia* (%1.1) ve *E. faecium* (%0.6) idi. Pandemi dönemi COVID-19 dışı hastaların takip edildiği anestezi YBÜ'de ise en sık izole edilen etken *K. pneumoniae* (%28.2) iken, onu *A. baumannii* (%25.7) takip etmekteydi. Pandemi öncesi dönem anestezi YBÜ hastalarında en sık izole edilen bakteriyel pnömoni etkeni yine *A. baumannii* (%16.76) ve ikinci sık izole edilen bakteriyel etken *K. pneumoniae* (%14) idi. Çalışmamızda her üç grup için ilk iki sırada izole edilen bakteriler benzer olsa da dikkat çekici bir şekilde *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolasyon oranları COVID-19 hastalarında (Grup 1) aynı dönemdeki COVID-19 dışı YBÜ hastalarına (Grup 2) göre ve ayrıca salgın dönemindeki tüm

hastalarda (Grup 1 + Grup 2) salgın öncesi döneme göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu veriler, literatürdeki diğer çalışma verileri ile uyumlu olarak, salgın döneminde YBÜ'lerin yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* türleri ile kolonize olduğuna işaret etmektedir [25,26]. Bu etkenlerin özellikle YBÜ'lerde kolay yayılması; servisin veya kullanılan malzemelerin bakteriyel kolonize olması, ileri hasta yaşı, yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon, artmış invaziv girişimler, komorbidite ve artmış ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [27-29]. Pandemi dönemi COVID-19 hastalarındaki yüksek oranlara ise yaygın steroid kullanımı, artmış profilaktik antibiyotik kullanımı, entübasyon ve uzamış yatış süresi gibi etkenlerin neden olduğunu tahmin etmekteyiz.

COVID-19 hastalarında *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* dışındaki gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* izolasyon oranı anlamlı derecede düşük bulunurken (Şekil 1), tüm gruplara genel olarak bakıldığında özellikle salgın öncesi dönemde daha çok sayıda ve çeşitlilikte bakteri türünün etken olarak karşımıza çıktığı, buna karşın COVID-19 YBÜ'lerde etkenlerin %75.1'inin sadece bu iki bakteriden oluşması dikkat çekici idi. Çalışmamızda izole edilen gram negatif etkenler hasta gruplarına göre incelendiğinde genel olarak en yüksek antibiyotik direnç oranlarının COVID-19 hastalarında olduğu görülürken (Tablo 3), bu durumun muhtemel nedenlerinin; ilgili hasta grubundaki uzamış yatış süreleri ve artmış invaziv işlemler ile ilişkili yoğun profilaktik antibiyotik kullanımı olduğu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, her üç hasta grubunda da *S. aureus* en sık izole edilen (Grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla; %2.4, %4.9, %5.8) gram pozitif etken olarak bulunurken, pandemi döneminde ve COVID-19 hastalarında izolasyon oranı anlamlı derecede düşüktü (Tablo 2). YBÜ'lerde uzun süre takip edilen hastalarda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) görülme olasılığının ve bu enfeksiyonlarla ilişkili mortalite oranının arttığı bilinmektedir [30,31]. Ülkemizde yürütülen ve pandemi öncesi dönem ve pandemi dönemi sekonder bakteriyel pnömoni etkenlerinin kıyaslandığı bir çalışmada pandemi öncesinde %6.2 olan *S. aureus* izolasyon oranının pandemi

döneminde %4.5'e düştüğü gösterilmiştir [31]. Aynı çalışmada, pandemi öncesi MRSA oranı %37.9 olarak bulunmuşken, pandemi döneminde bu oran %23.1 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da pandemi öncesi dönem (Grup 3) bu oran %12.8, pandemi dönemi COVID-19 dışı anestezi YBÜ hastalarında (Grup 2) %3.6, COVID-19 hastalarında (Grup 1) ise %5.3 olarak bulunmuştur. COVID-19 hasta grubunda MRSA oranının, pandemi dönemi anestezi yoğun bakım hasta grubundan yüksek çıkmasının COVID-19'a bağlı uzamış yatış süresi, yaygın profilaktik antibiyotik kullanımı, artmış invaziv girişimler ve steroid kullanımı gibi nedenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Pandemi dönemi hasta gruplarındaki düşük MRSA oranlarının, sıkı izolasyon önlemlerinin bir sonucu olabileceği değerlendirilmektedir.

Literatürde trakeal aspirat numune sonuçlarının değerlendirilmesinde dönemler veya klinikler arası kontaminasyon oranlarının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda trakeal aspirat örneklerinde kontaminasyon oranları pandemi dönemi öncesi hastalardan alınan numunelerde %4.7 olarak bulunurken, bu oran COVID-19 hastalarında %3.1, pandemi dönemi COVID-19 dışı hastalarda ise %1.1 olarak bulunmuştur. Kontaminasyon oranının, pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre düşük çıkması, sağlık personelinin örnek alım kurallarına pandemi döneminde daha fazla dikkat etmesinden, COVID-19 hastalarında COVID-19 dışı hastalara göre daha yüksek oranda

olmasının ise COVID-19 kliniklerindeki yüksek hasta sayısı ve iş yükü yoğunluğundan kaynaklanması muhtemeldir.

Çalışmanın çok merkezli olmaması nedeni ile elde edilen sonuçların hastaneye özgü verileri yansıtması bu araştırmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Bunun dışında, çalışmanın retrospektif olarak yürütülmesi ve özellikle pandemi döneminde tüm izolatlara için stoklama yapılamamış olması nedeni ile antibiyotik direnç genleri ile ilgili moleküler analizler yapılamamıştır. Ayrıca, hastalara ait entübasyon, yatış süresi ve ölüm oranları gibi ayrıntılı verilere ulaşılamamış olması nedeni ile klinik örneklerdeki üremeler ve antibiyotik direnç paternlerinin bu verilerle karşılaştırmalı analizleri yapılamamıştır.

Sonuç

COVID-19 nedeniyle yoğun bakımlarda takip edilen hastalarda gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonların artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pandemi dönemine özel koşulların ve yoğun bakım tedavisi gerektiren ciddi COVID-19 hastalığının getirdiği ek risklerin özellikle solunum yolu örneklerinde etken dağılımını ve antibiyotik direncini değiştirdiği görülmektedir. Sekonder enfeksiyonlar ile ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için hastaların eşlik eden enfeksiyonlar açısından hızla değerlendirilip; gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi, uygun antibiyotik tedavisine zamanında başlanması ve gerekli izolasyon önlemlerinin alınması önem arz etmektedir.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Güner Ö, Buzgan T. COVID-19 Pandemisinin İlk Üç Ayı: Dünya Sağlık Örgütü'nün Salgına Verdiği Yanıt. *J Mol Virol Immunol* 2021; 2(3): 86-101. [[Crossref](#)]
2. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al.; COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020; 26(6): 861-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 756-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Lardaro T, Wang AZ, Bucca A, Croft A, Guber N, Holt DB, et al. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. *J Med Virol* 2021; 93(5): 2883-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York

- City. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2372-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74(3): 417-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 8. Woodworth KR, Walters MS, Weiner LM, Edwards J, Brown AC, Huang JY, et al. Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms - United States, 2006-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(13): 396-401. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 9. Hu S, You Y, Zhang S, Tang J, Chen C, Wen W, et al. Multidrug-resistant infection in COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Infect* 2023; 86(1): 66-117. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 10. Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, Gottlieb LB. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC Antimicrob Resist* 2022; 5(1): dlac130. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 11. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance - 27 May 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> [Accessed April 10, 2023].
 12. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1958-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 13. Suarez-de-la-Rica A, Serrano P, De-la-Oliva R, Sánchez-Díaz P, Molinero P, Falces-Romero I, et al. Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter? *Rev Esp Quimioter* 2021; 34(4): 330-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 14. De Bruyn A, Verellen S, Bruckers L, Geebelen L, Callebaut I, De Pauw I, et al. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1): 207. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 15. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 16. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 646. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 17. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9): 2459-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 18. Maraia Z, Mazzoni T, Turtora MP, Tempera A, Spinosi M, Vagnoni A, et al. Epidemiological Impact on Use of Antibiotics in Patients Hospitalized for COVID-19: A Retrospective Cohort Study in Italy. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(5): 912. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 19. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 57(4): 106324. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2022, Version 12.
 21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 22nd Informational Supplement M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania.
 22. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020; 80(6): 639-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 23. He Y, Li W, Wang Z, Chen H, Tian L, Liu D. Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41(8): 982-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62. Erratum in: *Lancet* 2020; 395(10229): 1038. Erratum in: *Lancet* 2020; 395(10229): 1038. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 25. Ramadan HK, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 26. Bahceci I, Yildiz IE, Duran OF, Soztanaci US, Kirdi Harbawi Z, Şenol FF, et al. Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. *Cureus* 2022; 14(2): e22363. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 27. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Derg* 2012; 19(3): 137-48.
 28. Al Bshabshe A, Al-Hakami A, Alshehri B, Al-Shahrani KA, Alshehri AA, Al Shahrani MB, et al. Rising Klebsiella pneumoniae Infections and Its Expanding Drug Resistance in the Intensive Care Unit of a Tertiary Healthcare Hospital, Saudi Arabia. *Cureus* 2020; 12(8): e10060. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 29. Sahutođlu S, Savran Y, Cömert B. Risk Factors for Resistant Gram-Negative Infections in Intensive Care Unit. *J Crit Intensive Care* 2020; 11(1): 21-27. [[Crossref](#)]
 30. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med* 2004; 97(11): 521-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 31. Avan Mutlu T, Bozok T. COVID-19 hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenlerin identifikasyonu ve antibakteriyel direnç paternlerinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2022; 52(1): 48-55. [[Crossref](#)]