

# COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasında Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarından Alınan Kan Kültürü İzolatlarının Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Karşılaştırılması<sup>§</sup>

## *A Comparison of the Species Distribution and Antibiotic Susceptibility Profiles of Blood Culture Isolates from Intensive Care Unit Patients Before and During COVID-19 Pandemic*

Özlem Aytaç<sup>\*✉</sup>, Feray Ferda Şenol<sup>\*✉</sup>, Arzu Şenol<sup>\*\*✉</sup>, Pınar Öner<sup>\*✉</sup>, Zülal Aşçı Toraman<sup>\*\*\*✉</sup>

\* Elâzığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Elâzığ, Türkiye

\*\* Elâzığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Elâzığ, Türkiye

\*\*\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elâzığ, Türkiye

**Atıf/Cite as:** Aytaç Ö, Şenol FF, Şenol A, Öner P, Aşçı Toraman Z. COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasında yoğun bakım ünitesi hastalarından alınan kan kültürü izolatlarının tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profillerinin karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(1):39-47.

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda, 1 Mart 2019 – 29 Şubat 2020 tarihleri pandemi öncesi (PÖ) ve 1 Mart 2020-1 Mart 2021 pandemi döneminde (PD) Elâzığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nden laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu dönemlerde hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ile antibiyotik duyarlılıklarını karşılaştırmak ve iki dönem arasında mikroorganizma dağılımı ve antibiyotik duyarlılığındaki değişimi tespit etmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Laboratuvarımıza gelen kan kültürü şişeleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) otomasyon sistemi ile takip edilmiştir. Kan kültürü şişelerinden "pozitif uyarı" verenler, mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti için otomatize Vitek version 2.0 (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmıştır. Kolistin direnci sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle çalışılmıştır.

**Bulgular:** COVID-19 öncesi dönemde laboratuvarımıza toplam 1.374 kan kültürü örneği gelmiştir ve 163 (%11.9)'ünde üreme olmuştur. PD'nde ise toplam 847 kan kültürü örneği gelmiştir. Bunlardan 148 (%17.5)'inde üreme olmuştur. PÖ'sinde ilk sırada koagülaz negatif stafillokok (KNS) (%40.5), Klebsiella spp. (%13.1), Staphylococcus aureus (%13.5); PD'inde ise KNS (%50.7), Candida spp. (%10.1), Acinetobacter spp (%9.5) saptanmıştır. İki dönem arasında Klebsiella spp, S. aureus, KNS ve mayaların üreme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PD'nde Escherichia coli'nin genel olarak antibiyotik duyarlılıklarının arttığı, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitiflik oranının ise azaldığı görülmüştür. Klebsiella spp.'de ve Acinetobacter spp.'de özellikle imipenem duyarlılığının PD'nde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı belirlenmiştir.

**Sonuç:** Hastanede yatış süresinin uzaması ve COVID-19 tedavisinde yüksek düzey steroid kullanımına bağlı hastanemiz yoğun bakım hastalarında kandideminin arttığı düşünülmüştür. Candida enfeksiyonları için erken teşhis ve izleme, şiddetli COVID-19 fungal koenfeksiyonu olan hastalarda COVID-19'dan ölümleri azaltmada önemli rol oynayacaktır. Klebsiella spp.ve Acinetobacter spp.'de karbapenem direncinin COVID-19 PD'nde arttığı belirlendiğinden karbapenem ile ampirik tedaviye başlamak gerektiğinde bu durum göz önünde tutularak ampirik tedavi için kombine tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Acinetobacter spp. PD'nde karbapeneme duyarlı suş olmaması klonal bir direnç olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Kan kültürü, COVID-19, antibiyotik duyarlılığı, Candida

### ABSTRACT

**Objective:** The results of the blood culture samples delivered to our laboratory from intensive care units at Elâzığ Fethi Sekin City Hospital before pandemic (March 01, 2019 and February 29, 2020) and during pandemic (March 1, 2020-March 01, 2021) were analyzed retrospectively. The aim of this study was to compare the microorganisms grown in blood cultures and the antibiotic sensitivity of bacteria of patients in intensive care units of our hospital before and during the pandemic, and to determine whether there was any difference in the distribution of microorganisms and antibiotic sensitivity between the two periods.

**Methods:** The blood culture bottles were tracked by using the BACTEC 9120 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, U.S.A.). For positive blood cultures, Vitek 2 (BioMérieux, France) was used to identify the grown microorganisms and determination of antibiotic sensitivity. Broth microdilution method was utilized for determination of susceptibility to colistin.

**Alındığı tarih / Received:**

21.05.2021 / 21.May.2021

**Kabul tarihi / Accepted:**

20.09.2021 / 20.September.2021

**Erken çevrimiçi / First Published:**

31.03.2022 / 31.March.2022

### ORCID Kayıtları

Ö. Aytaç 0000-0002-3305-6284

F. F. Şenol 0000-0003-4705-5757

A. Şenol 0000-0002-8537-0195

P. Öner 0000-0001-9592-5986

Z. Aşçı Toraman 0000-0001-5202-8564

✉ ozlemozlem5@hotmail.com

<sup>§</sup> Bu çalışma, 8. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

**Results:** A total of 1374 blood culture samples were delivered to our laboratory before COVID-19 pandemic and growth was detected in 163 (11.9%) samples. During the COVID-19 pandemic, a total of 847 blood culture samples were delivered. There was growth in 148 (17.5%) of these samples. Coagulase-negative staphylococcus (CNS) (40.5%), *Klebsiella* spp. (14.1%), and *Staphylococcus aureus* (13.5%) were the most frequently isolated microorganisms before the pandemic. CNS (50.7%), *Candida* spp. (10.1%), and *Acinetobacter* spp. (9.5%) were the most common microorganism. A statistically significant difference was detected between two periods in terms of growth of *Klebsiella* spp., *S. aureus*, CNS and fungi ( $p<0.05$ ). Antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* was elevated, and the positivity of extended spectrum beta-lactamase decreased during the pandemic. Moreover, although not statistically significant, it was detected that particularly imipenem sensitivity decreased in *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp., during the pandemic period.

**Conclusion:** It was considered that candidemia was elevated in patients at intensive care unit of our hospital as a result of the prolonged hospitalization and the use of high doses of steroids for COVID-19 treatment. Early detection and surveillance for *Candida* infections would be critical in reducing COVID-19 deaths in cases of fungal co-infection in COVID-19 patients. Since carbapenem resistance was found to be elevated in *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp. during the COVID-19 pandemic, combined treatment options should be assessed if empirical treatment with carbapenem was required. Clonal evolution of carbapenem-resistance mechanisms was considered for *Acinetobacter* spp.

**Keywords:** Blood culture, COVID-19, Antibiotic sensitivity, *Candida*

## GİRİŞ

Hastane ortamı içinde en fazla antibiyotik kullanılan aynı zamanda antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasında en çok sorumlu tutulan ortamlar Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'dir. YBÜ'lerinde yıllara göre bakteriyemiye neden olan mikroorganizmaların çeşitleri ve antibiyotik duyarlılıkları değişebilmektedir. Ampirik tedaviye yol gösterici olması açısından, bakteriyemilere neden olan etken mikroorganizmanın dağılımının ve antibiyotiklere duyarlılıklarının merkezler tarafından düzenli olarak saptanması, daha gerçekçi antibiyotik uygulama planının yapılması ve daha az direnç saptanması için önemlidir<sup>(1)</sup>.

Antimikrobiyal tedavi ve yoğun bakım koşullarındaki ilerlemelere rağmen, sepsis yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyretmektedir<sup>(2)</sup>. Kan kültürü mikrobiyolojinin önemli ve sık kullanılan testidir. Sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle hızlı ve doğru tanı hastanın tedavisi açısından çok önemlidir. Yaşayan canlı mikroorganizmaların hastanın kan dolaşımında varlığı, sepsis tanısı ve prognoz açısından önemli bir yere sahiptir<sup>(3)</sup>.

Aralık 2019 tarihinde Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni olgularının bildirilmesi ile yapılan araştırmalar sonucu Ocak 2020 tarihinde yeni bir koronavirüs saptanmıştır. SARS virüsüne benzerliği nedeni ile "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü bu virüs için 11 Mart 2020'de "pandemi" ilanı yapmıştır<sup>(4)</sup>.

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı YBÜ'sinde yatış süresinin uzaması ve tedavi için çeşitli ilaçların özellikle de yüksek düzey steroidlerin kullanılması, YBÜ'lerinde sekonder enfeksiyonlara neden olabilecek mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının değişebileceğini düşündürmüştür. Bu kapsamda çalışmamızda, pandemi öncesinde ki (PÖ) YBÜ'lerinden ve pandemi dönemindeki (PD) COVID-19 YBÜ'lerinden gelen kan kültürü örneklerinde üreyen mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını karşılaştırarak pandemi süresince meydana gelebilecek ikincil bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için yol gösterici olabilmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (04.02.2021 tarih ve 02-44 No.lu karar) onaylanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda, Elâzığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi YBÜ'lerinden laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanemiz 1038 yataklı bir hastanedir ve YBÜ'sinde 183 yatak bulunmaktadır. 1 Mart 2020-1 Mart 2021 döneminde hastanemiz COVID-19 YBÜ'nde yatan orofaringeal, nazofaringeal sürüntülerinde gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan ya da PCR testi negatif olup, klinik, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve laboratuvar bulgularıyla COVID-19 tanısı düşünülen hastalarda üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları ile PÖ 1 Mart 2019-29 Şubat 2020 tarihleri arasındaki

dönemde YBÜ'de yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. İki kan kültürü setinde aynı bakteri üreyen hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Aynı hastadan aynı anda alınan kan örneklerinden yalnızca birinde cilt florasına ait olan *Bacillus*, mikrokoklar, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* ve koagülaz negatif stafilokok (KNS) üerse, bu durum kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Hastalardan gelen yineleyen kan kültürleri çalışmaya alınmamıştır.

Laboratuvarımıza gelen kan kültürü şişeleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) otomasyon sistemi ile takip edilmiştir. Kan kültürü şişelerinden "pozitif uyarı" verenler koyun kanlı ve Eosin Metilen Mavisini besiyerlerine pasajlanıp, aerop koşullarda 37° C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar morfolojik açıdan Gram boyama ile değerlendirilmiş, mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>(5)</sup> kriterlerine göre ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda otomatize Vitek version 2.0 (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmıştır. Kolistin direnci sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kolistin sülfat (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışılmıştır.

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, "Statistical Package for Social Science for Windows" (SPSS) 24.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırmada değerlendirilen hastaların tanıtıcı özelliklerinin (cinsiyet), bakteri ve antibiyotik duyarlılık dağılımlarının belirlenmesinde frekans ve yüzde dağılımı analizi kullanılmıştır. Araştırmaya katılanların yaş değerlerinin belirlenmesinde ortalama ve standart sapma değerleri incelenmiştir.

Analizin temel amacını oluşturan araştırma sonucunda üreyen mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının, PÖ dönem ve PD hastaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini incelemek amacıyla ki-kare bağımsızlık testi analizleri uygulanmıştır. Ayrıca araştırma kapsamında incelenen ve üremesi olan hastaların yaş değerlerinin PÖ dönem ve

PD hastaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarını incelemek amacıyla bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Sonuçlar %99 ( $p<0.01$ ) ve %95 ( $p<0.05$ ) güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

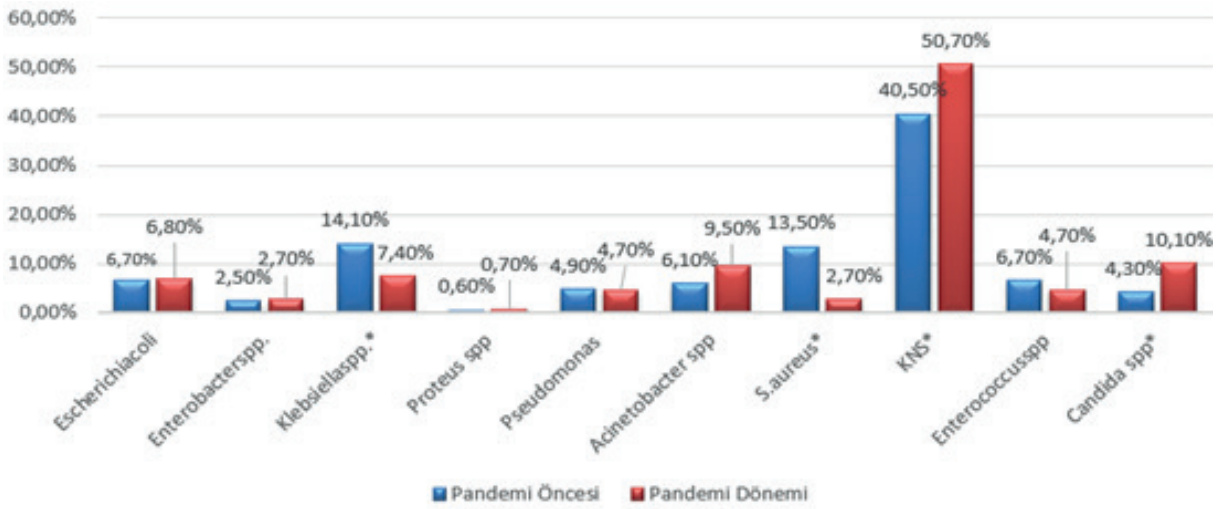
## BULGULAR

Çalışmamızda 1 Mart 2019-1 Mart 2021 tarihleri arasında laboratuvarımıza toplam 2221 kan kültürü örneği gönderilmiş ve 311 kan kültürü örneğinde üreme olmuştur. Üreme olan kültürlerin 163 (%52.4)'ü COVID-19 öncesi döneme, 148 (%47.6)'i PD'ne aittir.

COVID-19 öncesi dönemde toplam 1.374 kan kültürü örneği gelmiştir ve 163 (%11.9)'ünde üreme olmuştur. PD'nde ise toplam 847 kan kültürü örneği gelmiştir. Bunlardan 148 (%17.5)'inde üreme olmuştur.

Pandemi öncesinde hastaların yaş ortalaması  $62\pm 2$ , PD'nde ise hastaların yaş ortalaması  $80\pm 2$  olarak bulunmuştur. Buna göre, PD'nde üreme olan hastaların ortalama yaşları, PÖ dönemdeki hastaların ortalama yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). PÖ'nde hastaların %44.2'si kadın hasta, %55.8'i erkek hasta, PD'nde hastaların %31.8'i kadın, %68.2'si ise erkek hasta olarak saptanmıştır. PD'nde erkek hastalarda daha fazla üreme olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

COVID-19 öncesi dönemde toplam 1.374 kan kültürü örneği gelmiştir. Bu örneklerin 163 (%11.9)'ünde üreme olmuştur. Üreme olanların 57 (%35.0)'sinde Gram-negatif, 99 (%60.7)'unda Gram-pozitif bakteri, 7 (%4.3)'sinde maya belirlenmiştir. Kontaminasyon oranı ise %19.9 olarak bulunmuştur. PD'nde ise toplam 847 kan kültürü örneği gelmiştir. Bunlardan 148 (%17.5)'inde üreme olmuştur. Üreme olanların 47 (%31.8)'sinde Gram-negatif, 86 (%58.1)'sinde Gram-pozitif bakteri, 15 (%10.1)'inde maya saptanmıştır. Kontaminasyon oranı ise %21.6 olarak bulunmuştur. PÖ yoğun bakımlarda ve PD yoğun bakımlarda kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Pandemi öncesi yoğun bakım ve pandemi dönemi yoğun bakımlarda kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

İki dönem arasında Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin üreme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ). İki dönem arasında *Klebsiella* spp, *S. aureus*, KNS ve mayaların üreme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Pandemi öncesi yoğun bakımlarda ve PD yoğun bakımlarda üreyen Gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. *Escherichia coli* için antibiyotik duyarlılıklarına genel olarak bakıldığında PD'nde, PÖ döneme göre bir artış söz konusudur. *E. coli* için amikasin ( $p<0.05$ ) ve gentamisin ( $p<0.05$ ) duyarlılıklarında dönemler

Tablo 1. Pandemi öncesi yoğun bakımlarda ve pandemi dönemi yoğun bakımlarda tespit edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

	<i>E.coli</i>		<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Klebsiella spp.</i>		<i>Pseudomonas spp.</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>	
	PÖ	PD	PÖ	PD	PÖ	PD	PÖ	PD	PÖ	PD
	11	10	4	4	23	11	8	7	10	14
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
AK	63.6*	100	50	50	34.8	54.4	87.5	100	10	7.14
GN	54.5*	100	75	50	43.5	45.5	87.5	100	10	14.3
IMP	100	100	75	50	73.9*	36.4	100	100	10	0
MEM	100	100	75	50	30.4	27.3	100	85.7	10	0
CIP	18.2	20	75	50	21.7	9.1	87.5	85.7	10	0
PTZ	100	90	50	25	17.4	9.1	87.5	71.4	-	0
FEP	18.2	40	75	25	17.4	18.9	100	100	-	-
CTX	18.2	40	75	25	17.4	27.3	-	-	-	-
CAZ	18.2	40	75	25	21.7	9.1	100	100	0	0
SXT	36.7	50	75	50	26.9	27.3	-	-	0	14.3
CI	90.9	100	75	75	56.5	45.5	87.5	100	100	100
GSBL pozitifliği	54.5	40	50	50	43.4	45.5	-	-	-	-

PÖ: Pandemi öncesi; PD: Pandemi dönemi; AK: Amikasin; GN: Gentamisin; IMP: Imipenem; MEM: Meropenem; CIP: Siprofloksasin; PTZ: Piperasilin-Tazobaktam; FEP: Sefepim; CTX: Cefotaxim; CAZ: Seftazidim; SXT: Trimetoprim/ sulfametoksazol; SAM: Ampisilin-Sulbaktam; CI: Kolistin.

arasında ortaya çıkan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *Klebsiella* spp. için imipenemin pandemi öncesi döneme göre duyarlılığındaki azalma ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. için ise PÖ ve PD antibiyotik duyarlılıklarında ortaya çıkan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Pandemi öncesi yoğun bakımlarda ve PD yoğun bakımlarda üreyen Gram-pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Pandemi öncesi yoğun bakımlarda ve pandemi dönemi yoğun bakımlarda üreyen gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları**

	<i>S.aureus</i> PÖ n=22 %	<i>S.aureus</i> PD n=4 %	KNS PÖ n=66 %	KNS PD n=75 %
PEN	13.6	0	6.1	-
ERY	50	100	13.6	25.3
CLI	50	100	39.4	36
LNZ	86.4	100	86.7	74.7
VAN	100	100	86.7	100
TEİ	100	100	86.7	100
FOX tarama	50	75	51.5	54.1

PÖ: Pandemi öncesi; PD: Pandemi dönemi. PEN: penisilin;  
ERY: eritromisin; CLI: klindamisin; LNZ: linezolid; VAN: vankomisin;  
TEİ: teikoplanin; FOX: Sefoksitin.

**Tablo 3. Pandemi öncesi yoğun bakım ve pandemi dönemi yoğun bakımlarda üreyen *Enterococcus* spp.'nin antibiyotik duyarlılıkları**

	<i>Enterococcus</i> spp. PÖ n=11 %	<i>Enterococcus</i> spp. PD n=7 %
AM	63.6	42.9
GEN	45.5	42.9
SXT	36.6	57.1
LNZ	100	100
VAN	100	85.7
TEİ	90.9	85.7

PÖ: Pandemi öncesi; PD: Pandemi dönemi; AM: Ampisilin;  
GEN: Gentamisin; SXT: trimetoprim-sulfametoksazole; LNZ: linezolid;  
VAN: vankomisin; TEİ: teikoplanin.

*S. aureus* ve KNS için, PÖ ve PD antibiyotik duyarlılıklarının hiçbirinde ortaya çıkan değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

*Enterococcus* spp'nin PÖ ve PD antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde ampisilin, gentamisin, vankomisin ve teikoplanin duyarlılıklarında PD'nde, PÖ döneme göre bir azalma gözlenmiştir. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). PÖ dönemde ve PD'inde üreyen *Enterococcus* spp. 'nin antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatan hastalar, genel durum bozuklukları, hastanede yatış süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması, uygulanan invazif girişimler gibi nedenlerle dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve enfeksiyona yatkınlık gösterebilmektedirler<sup>(6)</sup>. Sepsisin acil müdahale gerektiren enfeksiyon hastalıkları arasında özel bir yeri vardır. Sepsise neden olan mikroorganizmanın kan kültüründe üretilerek antibiyotiklere duyarlılığının saptanması hastanın tedavisini önemli oranda kolaylaştırır<sup>(7)</sup>.

COVID-19 ile enfekte kişilerde klinik %81 oranında hafif seyir göstermekle beraber, %14'ü ağır seyretmekte, hastaların %5'i yoğun bakım gereksinimi duymaktadır<sup>(8)</sup>, Zhou ve ark.<sup>(9)</sup>, COVID-19 pandemisinde ölen COVID-19 hastalarının %50'sinin ikincil bakteriyel enfeksiyonlara sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda, kan kültürlerinde Gram-negatif mikroorganizma üreme oranı %24.85 ile %37.8 arasında, Gram-pozitif mikroorganizma üreme oranı %59.3 ile %64.7 arasında bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla uyumlu üreme oranları belirlenmiştir. Ancak, iki dönem arasında Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin üreme oranları arasındaki ilişki anlamlı saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).



Kan kültürlerinden en sık üreyen ve çalışmalarda en sık kontaminasyon etkeni olarak bildirilen mikroorganizmalar Gram-pozitif koklar özellikle de koagülaz negatif stafilokoklardır<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda, hem PÖ yoğun bakımlarda (%40.5) hem de PD yoğun bakımlarında (%50.7) en fazla KNS üremesi saptanmıştır. Çalışmamızda, PD'nde KNS üremesinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, KNS suşlarının metisilin direnci ortalama %40 ile %90.7 arasında değişmektedir<sup>(12-15)</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer olarak PÖ yoğun bakımlarda %51.5, PD yoğun bakımlarda %54.1 metisilin direnci belirlenmiştir. Vankomisin ve teikoplanin, metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak, son zamanlarda glikopeptid grubu antibiyotiklere duyarlılığı azalmış kökenler bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda, iki dönemde de KNS suşları vankomisin ve teikoplanine %100 duyarlı saptanmıştır.

*Staphylococcus aureus*'u kan kültürlerinde Küçükateş ve Gültekin<sup>(11)</sup> %24.87 oranında, Bıçak ve ark.<sup>(16)</sup> %11.5, Coşkun<sup>(17)</sup> %13.7, Kula-Atik ve Uzun<sup>(18)</sup> %8.6 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda, *S. aureus* PÖ yoğun bakımlarda %13.5 ile ikinci sırada iken, PD yoğun bakım ünitelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük %2.7 olarak belirlenmiştir. *S. aureus* suşlarında metisilin direnci küresel sürveyans verilerine göre ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin servisleri arasında değişkenlik gösterebilmektedir<sup>(19)</sup>. Telli ve ark.<sup>(20)</sup> *S. aureus* suşlarında metisilin direncini %15.3, Şay-Coşkun<sup>(17)</sup> %30.6, Kula-Atik ve Uzun<sup>(18)</sup> %40 olarak bildirmişlerdir. Tanrıverdi ve ark.<sup>(21)</sup> *S. aureus* suşlarında metisilin direncini %22.3 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda, *S. aureus* metisilin direnci PÖ yoğun bakımlarda ve PD yoğun bakımlarda sırasıyla %50 ve %75 olarak belirlenmiştir. Metisilin direnç oranımız *S. aureus* için yüksek olmakla birlikte, az sayıda *S. aureus* saptandığından gerçek oranı yansıtmayabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üretimi *E. coli*'de %32-67, *Klebsiella* spp.'de ise %38-74 arasında değişen oranlarda

bildirilmektedir<sup>(22)</sup>. Çalışmamızda, GSBL üretimi bu verilerle uyumludur ve iki dönem arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir. Ancak, Hamidi ve ark.<sup>(23)</sup> çalışmalarında, PD'nde *E. coli*'de GSBL oranının %40.5'ten %35.2'ye azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PD'nde GSBL oranının *E. coli*'de anlamlı olmasa da %54.5'ten %40'a düştüğü görülmüştür. Ancak, GSBL saptamamız cihaz ile yapılmıştır. İzolatların stoklarını yine canlandırarak kombine disk yöntemi ile GSBL testlerinin doğrulanması olası olmamıştır. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) enterik bakterilerde direnç oranlarının 2017 yılı verilerine göre Türkiye için karbepenem direnci *E. coli*'de %4, *Klebsiella* spp.'de %38 olarak bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. Çalışmamızda, iki dönemde de CAESAR verilerine yakın olarak *E. coli*'de karbepenem direnci saptanmamıştır. *Klebsiella* spp. için üreme oranı anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak PD'nde azalmış olmakla birlikte, imipenem duyarlılığında ise istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma belirlenmiştir. ( $p < 0.05$ ). Meropenem duyarlılığının ise iki dönemde de %40'ın altında olduğu görülmüştür.

Özellikle bazı Gram-negatif bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. gibi immuniteleri baskılanmış hastaların fazla olarak buldukları yoğun bakım ünitelerinde neden olduğu bakteriyemik enfeksiyonların tedavileri zordur. Ayrıca, direnç gelişimi ve mortalite oranları çok yüksektir<sup>(25)</sup>. Barış ve ark.<sup>(26)</sup> ile Şirin ve ark.<sup>(6)</sup> kan kültürü örneklerinden sırasıyla %6.8 ve %13.1 oranında *Acinetobacter* spp., %4.1 ve %4.8 oranında ise *P. aeruginosa* izole etmişlerdir. Çalışmamızda, *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* çalışmalarla uyumlu olarak saptanmıştır. Çetin ve ark.<sup>(27)</sup>, Uzun ve ark.<sup>(28)</sup> ve Alışkan ve ark.<sup>(29)</sup> imipenem duyarlılığını *P. aeruginosa*'da sırasıyla %68, %82 ve %51; *A. baumannii*'de %38, %14 ve %61 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda, PÖ dönemde kan kültürlerinde *Acinetobacter* spp.'nin ve *P. aeruginosa*'nın imipenem duyarlılığı sırasıyla %10 ve %100 iken, PD yoğun bakımlarda %0 ve %100 olarak saptanmıştır. Hastanemizde *Acinetobacter* spp.'nin imipenem duyarlılığının oldukça düşük olduğu PD'nde daha da düştüğü görülmüştür. Ancak, anlamlı bir değişim belirlenememiştir. *Acinetobacter* spp. suşlarında PD'nde karbepenem

duyarlı suşun olmaması klonal bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Kolistinin *A. baumannii* izolatlarına karşı en etkili antimikrobiyal olduğu bildirilmekle birlikte, son yıllarda kolistin direncinin arttığı görülmektedir<sup>(30)</sup>. Buna karşılık, çalışmamızda iki dönemde de kolistin dirençli suş saptanmamıştır.

Çalışmamızda, COVID-19 öncesinde kan kültürde mayaların görülme sıklığı %4.3 iken, COVID-19 yoğun bakımlarda kan kültüründe %10.1 oranı ile en çok belirlenen ikinci mikroorganizma olmuştur. PD'nde kan kültüründe maya saptanmasının anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). Bu durumun hastaların yoğun bakımda yatış süresinin uzaması ve steroid kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yoğun bakımdaki hastaların %6 ile %10'unu etkileyen *Candida*, en sık görülen patojenler arasındadır ve bazı çalışmalarda, kandidemi için artan bir eğilimde olduğu belirtilmiştir<sup>(5)</sup>. Türkiye'de kan dolaşım enfeksiyonlarının araştırıldığı çok merkezli çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde %4.7 ile 10.8 oranında *Candida* türlerinin enfeksiyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir<sup>(31)</sup>. İnvaziv maya enfeksiyonları, antifungal tedavi alanlara kıyasla tedavi almayan COVID-19 olgularında, daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan klinik başarıya ulaşmak için hızlı tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır<sup>(6)</sup>. Brezilya'daki iki tıp merkezinde yapılan bir çalışmada, yüksek dozda steroid alan COVID-19 hastalarında kandidemi sıklığında on kat artış gözlemlenmiştir<sup>(32)</sup>.

Sonuç olarak, hastanede yatış süresinin uzaması ve COVID-19 tedavisinde yüksek düzey steroid kullanımına bağlı hastanemiz yoğun bakım hastalarında kandideminin arttığı düşünülmüştür. *Candida* enfeksiyonları için erken teşhis ve izleme, şiddetli COVID-19 fungal ko-enfeksiyonu olan hastalarda COVID-19'dan ölümleri azaltmada önemli rol oynayacaktır. Ayrıca *Klebsiella* spp.'de karbepenem direncinin COVID-19 PD'nde anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Karbepenem ile ampirik tedaviye başlamak gerektiğinde bu durum göz önünde tutularak ampirik tedavi için kombine tedavi seçenekleri değerlendirilebilir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (04.02.2021 tarih ve 2-44 kayıt numarası) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** This study was conducted with the approval of Fırat University, Noninvasive Research Ethics Committee (02.04.2021; 2-44).

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

## KAYNAKLAR

1. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J. 2019;44(Suppl 1):521-8.  
<https://doi.org/10.17826/cumj.623795>
2. Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. PLoS One. 2014;9(8):e104702.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104702>
3. Başustaoğlu A. Kan kültürü uygulama kılavuzu. Ankara: 2013.
4. Tanrıverdi SE, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 tanısı: Serolojik ve moleküler testler. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020;29(Özel Sayı 1):31-7.  
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/58233/841123>
5. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [http:// www.eucast.org]. (Erişim tarihi: 04.03.2021)
6. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2017;74(4):269-78.  
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
7. Florio W, Morici P, Ghelardi E, Barnini S, Lupetti A. Recent advances in the microbiological diagnosis of bloodstream infections. Crit Rev Microbiol. 2018;44(3):351-70.  
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1407745>

8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
9. Zhou F, Yu T, Du R, 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.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
10. Duman Y, Kuzucu C, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg*. 2011;33(3):189-96.
11. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tıp Bul*. 2016;54(2):97-102.  
<https://doi.org/10.4274/haseki.2872>
12. Yiğit N, Aktaş AE, Doğruman Al F, Ayyıldız A. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2008;65(2):61-6.
13. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85.  
<https://doi.org/10.1016/S0196655304005425>
14. Çalık Ş, Tosun S, Altın Ü, Arı A, Olut Al, Yüksel Ergin Ö. Kan kültürlerinden izole edilmiş koagülaz-negatif stafilokokların klinik önemi var mı? *Flora*. 2017;22(1):34-41.  
<https://doi.org/10.5578/flora.58643>
15. Asaad AM, Ansar Qureshi M, Mujeeb Hasan S. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(5):356-60.  
<https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1122833>
16. Bıçak İ, Varışlı AN, Peker SA. Kan kültüründen izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları: dört yıllık verilerimiz. *Cerrahi Ameliyathane Sterilizasyon Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Derg*. 2020;1(1):8-19.
17. Şay Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2018;32(2):45-52.  
<https://doi.org/10.5222/ankem.2018.045>
18. Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *staphylococcus aureus* suşlarının metisiline ve diğer antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarının değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2020;33(2):132-6.  
<https://doi.org/10.5152/kd.2020.28>
19. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
20. Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? *Ankem Derg*. 2018;32(3):103-8.  
<https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1816>
21. Tanrıverdi ES, Duman Y, Tekerekoğlu MS. Bir üniversite hastanesinde 2018-2019 yıllarında izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarının incelenmesi. *Fırat Tıp Derg*. 2020;25(4):184-8.
22. Köksal Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S, ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(1):55-70.
23. Hamidi AA, Yılmaz Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance : A single-center study. *J Surg Med*. 2021;5(2):124-7.  
<https://doi.org/10.28982/josam.834535>
24. WHO/Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2019. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf) (Erişim tarihi:02.04.2021)
25. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med*. 2015;3(3):125-30.
26. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of clinical isolates at species level and their antibiotic susceptibilities in intensive care units patients. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2017;15(1):21-7.
27. Sesli Çetin E, Kaya S, Pakba İ, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merk Derg*. 2015;14(2):69-73.
28. Uzun B, Gungor S, Yurtsever SG, Afsar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem Derg*. 2012;26(2):55-60.



29. Alişkan H, Colakoğlu S, Turunç T, ve ark. Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. Mikrobiyol Bul. 2008;42(2):321-9.
30. Lee C-R, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>
31. Kula Atik T, Çetin Duran A. Investigation of *Candida* species isolated from blood cultures. Van Med J. 2021;28(1):32-7. <https://doi.org/10.5505/vtd.2021.73383>
32. Riche CVW, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the frequency of candidemia increasing in COVID-19 patients receiving corticosteroids? J Fungi (Basel). 2020;6(4):286. <https://doi.org/10.3390/jof6040286>