

COVID-19 Hastalarının Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Bakteriyel Etkenlerin İdentifikasyonu ve Antibakteriyel Direnç Paternlerinin İncelenmesi

Identification of Bacterial Agents Isolated from Lower Respiratory Samples of COVID-19 Patients and Investigation of their Antibacterial Resistance Patterns

Tuğba Avan Mutlu*^o, Taylan Bozok**^o

* Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Niğde, Türkiye

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Mersin, Türkiye

Atıf/Cite as: Avan Mutlu T, Bozok T. COVID-19 hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenlerin identifikasyonu ve antibakteriyel direnç paternlerinin incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(1):48-55.

Öz

Amaç: Bu çalışmada amaç, COVID-19 hastalığı nedeni ile yatan hastalarda meydana gelen sekonder bakteriyel enfeksiyon etkenlerini tanımlamak ve bu etkenlerin antibakteriyel direnç durumlarını belirlemektir. Böylece sekonder enfeksiyon düşünülen hastalarda başlanacak ampirik tedavi için öngörü sağlanarak gereksiz antibiyotik kullanımı önlemede katkıda bulunulacaktır.

Yöntem: Çalışmamızda, Mart 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 nedeni ile Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalardan gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen toplam 315 adet izolat incelenmiştir. Demografik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bakteriyel izolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı Vitek 2 Compact (Biomerieux, Fransa) cihazı ile yapılmış ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: COVID-19 nedeni ile hastanemizde yatan 5.753 hasta incelenmiş ve bunlardan YBÜ'de bulunan 315'inde (%5.5) sekonder bakteriyel enfeksiyon belirlenmiştir. Pandemi döneminde Gram-negatif bakterilerden en çok sırayla *Acinetobacter baumannii* (%47.8), *Klebsiella pneumoniae* (%13.4) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%12.0) üremesi görülmüştür. Gram-pozitif bakteriler arasında en çok sırayla *Staphylococcus aureus* (%4.5) ve *Enterococcus spp.* (%2.1) bakterileri üremiştir.

Sonuç: Çoklu ilaca dirençli bakteriler, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Bu nedenle antibiyotik tedavisine duyulan gereksinim çabucak değerlendirilmeli ve uygun olmadığında kesilmelidir. Nosokomial enfeksiyonların uygun kontrolünün sağlanması ile COVID-19 hastalarında sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişiminin önlenmesi ve bu dirençli türlerin yayılmasını sınırlamak önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, sekonder bakteriyel enfeksiyon, antibiyotik duyarlılık

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to identify the secondary bacterial infection agents in hospitalized patients due to COVID-19 disease, determine their antibacterial resistance patterns, and thus prevention of unnecessary antibiotic use by providing foresight for the empirical treatment given to patients with secondary infection.

Methods: In our study, 315 isolates from lower respiratory tract samples of patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to COVID-19 in Niğde Training and Research Hospital between March 2020 and February 2021 were examined. Demographic and laboratory data were analyzed retrospectively from the hospital automation system. Identification of bacterial isolates and antibiotic susceptibility were performed with Vitek 2 Compact device and evaluated according to EUCAST criteria.

Results: 5753 patients hospitalized in our hospital due to COVID-19 were examined, and secondary bacterial infection was detected in 315 (5.5%) of them in the ICU. During the pandemic, *Acinetobacter baumannii* (47.8%), *Klebsiella pneumoniae* (13.4%) and *Pseudomonas aeruginosa* (12.0%) growth were observed frequently among Gram-negative bacteria. Among the Gram-positive bacteria, growth was noted for *Staphylococcus aureus* (4.5%) and *Enterococcus spp.* (2.1%).

Conclusion: Multidrug-resistant bacteria cause increased morbidity and mortality. Therefore, the need for antibiotic therapy should be evaluated promptly and discontinued when inappropriate. With proper control of nosocomial infections, it is important to prevent the development of secondary bacterial infections in COVID-19 patients and to limit the spread of these resistant strains.

Keywords: COVID-19, secondary bacterial infection, antibiotic susceptibility

Alındığı tarih / Received:

14.10.2021 / 14.October.2021

Kabul tarihi / Accepted:

07.12.2021 / 07.December.2021

Erken çevrimiçi / First Published:

31.03.2022 / 31.March.2022

ORCID Kayıtları

T. Avan Mutlu 0000-0001-7242-9971

T. Bozok 0000-0002-7094-4838

✉ tuba.avan@hotmail.com

GİRİŞ

COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve hızla tüm dünyaya yayılarak küresel bir tehdit hâline gelmiştir. Şubat 2021 itibarıyla yaklaşık 107 milyon kişi enfekte olurken, 3 milyon kişi hayatını kaybetmiştir⁽¹⁾. Bu enfeksiyona yakalanan hastaların yaklaşık %20'sinde hastalığın şiddeti ağır geçmiş ve prognoz kötü seyretmiştir. Yapılan çalışmalar, prognozu kötü seyreden yoğun bakım hastalarında sekonder enfeksiyon oranında artış bildirmiştir⁽²⁾. Bu durum, COVID-19 yönetiminde klinisyenler için önemli bir sorun oluşturmuştur. COVID-19 olgularında gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyon patogenezi; viral patojenlerin virülansı, immün yanıtın düzensizliği ve bozulmuş mikrobiyota etkileşimleri ile açıklanmıştır. Gelişen sekonder bakteriyel pnömoni bu hasta grubunda klinikte hızla kötüye gitmeye, viral yükün yeniden yükselmesine ve kritik hastalarda yüksek mortaliteye neden olmuştur⁽³⁾. Yeni çıkan bu enfeksiyonun yanı sıra bakteriyel antibiyotik direnci Dünya'da hızla artmakta ve tehlikeli bir halk sağlığı sorunu olarak geleceğimizi tehdit etmeye devam etmiştir. Mevcut COVID-19 salgını, antimikrobiyal yönetim çalışmalarını etkileyebilecek ve antimikrobiyal direnci artırabilecek potansiyel tehditler içermiştir. Örneğin, pnömoni olmaksızın hafif hastalık veya orta derecede pnömoni ile başvuran birçok kişiye antibiyotik tedavisi verilmiştir⁽⁴⁾. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların %72'sine antibiyotik tedavisi verildiğini ve bunlardan yalnızca %8'inde bakteriyel veya fungal ko-enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca, hastaneye yatışlar hastane kaynaklı enfeksiyon riskini ve çoklu ilaca dirençli organizmaların bulaşma riskini artırmış ve bu da antimikrobiyal kullanımın artmasına neden olmuştur⁽⁶⁾. Yakın zamanda yoğun bakımda bulunan hastalardan yapılan başka bir araştırmada, hastaların yalnızca %54'ünün bakteriyel enfeksiyondan şüphelenmesine veya kanıtlanmış enfeksiyon olmasına rağmen, %70'inin profilaksi veya tedavi amaçlı en az bir antibiyotik aldığını göstermiştir⁽⁷⁾. Farklı çalışmalarda, COVID-19 hastaları arasında ek enfeksiyon prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte yaşamını kaybeden hastaların %50'sinde ek enfeksiyon bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda COVID-19'un yanı

sıra *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Acinetobacter baumannii* gibi bakterileri; *Candida spp.* ve *Aspergillus flavus* gibi mantarları ve rinovirüs, parainfluenza virüs, metapnömovirüs, influenza-B virüsü gibi virüsleri sekonder enfeksiyon olarak saptanmıştır⁽⁷⁻¹¹⁾. Bu çalışmada amaç; COVID-19 hastalığı nedeni ile hastanede yatan hastalarda meydana gelen sekonder bakteriyel enfeksiyon etkenlerini tanımlamak ve bu etkenlerin antibakteriyel direnç durumlarını belirlemektir. Böylece başlanacak ampirik tedavi için öngörü uygulanacak gereksiz antibiyotik kullanımı önlenecektir. Ayrıca enfeksiyon kaynağının saptanması ile doğru hasta yönetimi sağlandığında zamansal ve mali yönden kazanç sağlanacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.02.2021 tarih ve 2021/12 No.lu karar) onaylanmıştır.

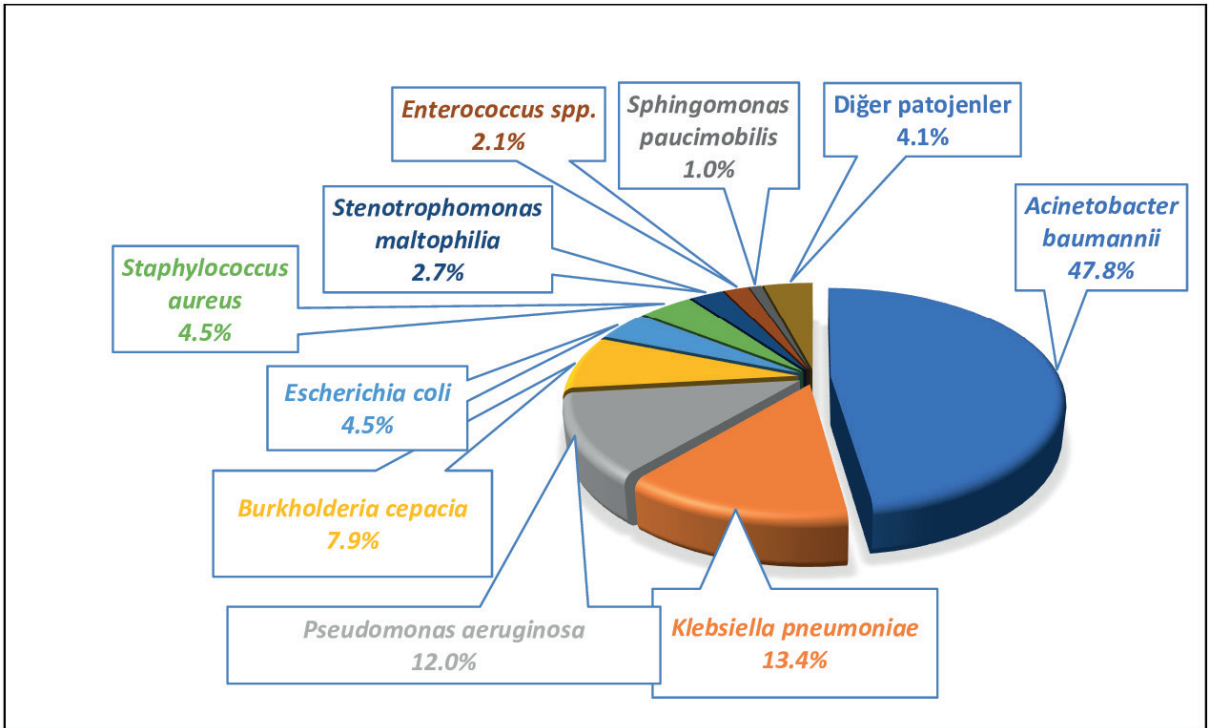
Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mart 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı nedeni ile yoğun bakımda yatmakta olan hastalardan gönderilen Alt Solunum Yolu (ASY) örneklerinden (balgam ve trakeal aspirat) izole edilen toplam 315 adet izolat çalışmaya dâhil edilmiştir. Polimikrobiyal üreme görülen bazı hastalarda muhtemel etken olarak baskın olan ve antibiyogramı yapılmış tür çalışmaya dâhil edilmiştir. Yinelene örnekler çalışmadan çıkarılmış, her hastadan tek örnek çalışmaya dâhil edilmiştir. COVID-19 pandemisinin alt solunum yolunda üreyen bakteri profiline etkisini daha iyi yorumlamak için pandemi öncesi dönemde yoğun bakımda yatan hastaların verileri de geriye yönelik incelenmiştir. Bunun için Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında alt solunum yolundan alınan kültür verileri hastane otomasyon sisteminden incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen COVID-19 hastaları, solunum yolu materyallerinden viral RNA'nın belirlenmesi için Real Time-PCR (Qiagen, Rotor-Gene 5-Plex HRM) cihazı kullanılarak pozitif çıkmış olanlardan seçilmiştir.

Bakteriyel kültürler ve antimikrobiyal direnç paternleri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Balgam örneklerinden, Bartlett skorlamasına göre Gram boyalı preparatta >25 nötrofil/saha ve <10 yassı epitel/saha olan örnekler değerlendirilmeye alınmıştır. Örneklerin %5'lik koyun kanlı agar, çikolata agar ve EMB (Eozin Metilen Blue) agar besi yerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekimi yapılan plaklar 35±1°C'de 18-24 saat inkübe edilmiş ve üreme olmadıysa veya zayıf üreme varsa inkübasyon süresi 48 saate kadar uzatılmıştır. Tek koloni ekim tekniği sonucunda plağın yalnızca ilk kadranında varsa "az sayıda", ikinci kadranında varsa "orta sayıda", üçüncü kadranında varsa "çok sayıda" olarak semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. İnkübasyon sonunda üreyen örneklerin Gram boyama, koloni morfolojisi, katalaz ve oksidaz test sonuçlarına göre ön değerlendirilmesi yapılmıştır. İzolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı Vitek 2 Compact (Biomerieux, Fransa) cihazı ile yapılmıştır. Elde edilen duyarlılık test sonuçları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Burkholderia cepacia için antibiyotik duyarlılık değerleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards

Institute) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Veriler Microsoft Excel®'e girilerek düzenlenmiştir. Ortalama, standart sapma ve yüzde değerler hesaplanarak gerekli kıyaslamalar yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, COVID-19 nedeni ile Mart 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında hastanemizde yatan 5.753 hasta incelenmiş ve bunlardan 315'inde (%5.5) sekonder bakteriyel enfeksiyon belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 315 hastanın 203'ü (%64.4) erkek, 112'si (%35.6) kadın hastadan oluştuğu görülmüştür. Yaş aralığı 18-94 olmak üzere ortalama yaş 68.0±14.9 olarak saptanmıştır. Hastalardan 124'ü (%39.4) yaşamını kaybetmiştir. Yaşamını kaybeden hastalardan 41'i (%33.1) kadın, 83'ü (%66.9) erkek hastadan oluşmuştur. Gram-negatif bakterilerden en çok sırayla *A. baumannii* (%47.8), *K. pneumoniae* (%13.4) ve *P. aeruginosa* (%12.0) üremesi görülmüştür. Gram-pozitif bakteriler arasında en çok sırayla *S. aureus* (%4.5) ve *Enterococcus spp.* (%2.1) bakterileri üremiştir (Şekil 1). COVID-19 pandemisi öncesi hastanemizde ASY'de üreyen mikroorganizmaların



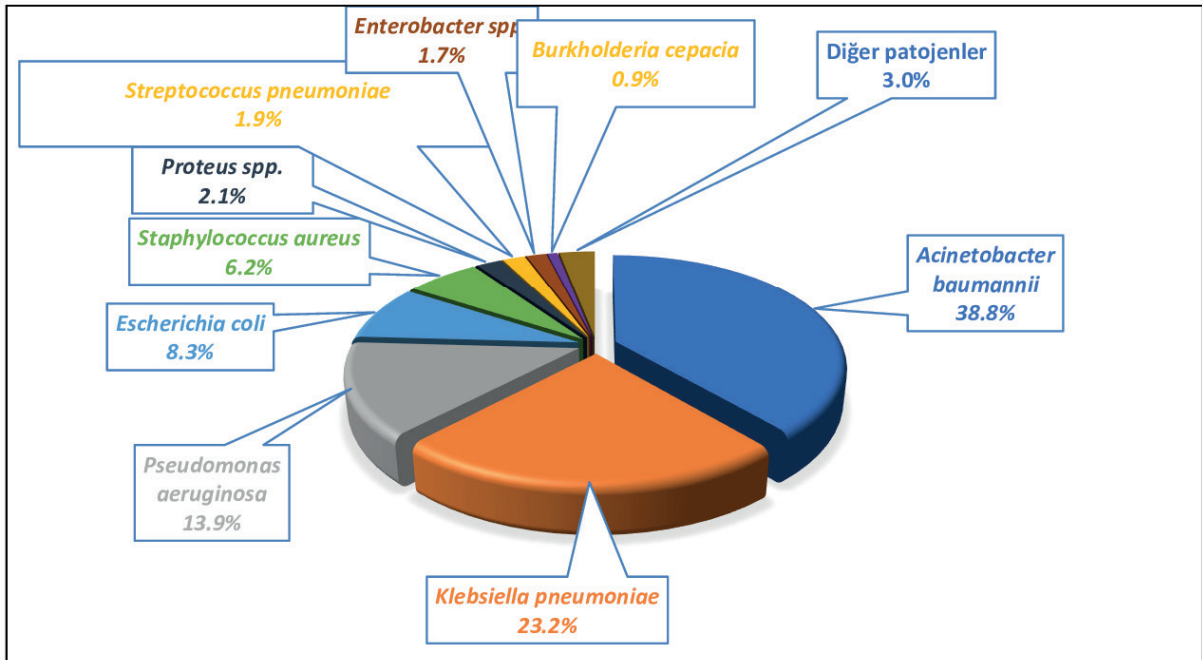
Şekil 1. COVID-19 hastalarında ASY'de üreyen mikroorganizmaların dağılımı

dağılımı ise Gram-negatif bakterilerden en çok sırayla *A. baumannii* (%38.8), *K. pneumoniae* (%23.2) ve *P. aeruginosa* (%13.9) üremesi görülmüştür. Gram-pozitif bakteriler arasında en çok sırayla *S. aureus* (%6.2) ve *S. pneumoniae* (%1.9) bakterileri üremiştir (Şekil 2). Yaş olarak karşılaştırıldığında, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* ve *Stenotrophomonas maltophilia* daha çok 65 yaş üstü hastalarda; *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ise daha çok 65 yaş altı hastalarda yoğun olarak üremiştir (Şekil 3). Hayatını kaybeden hastalar arasında en çok görülen sekonder enfeksiyon etkenleri *B. cepacia* (%78.3), *Sphingomonas paucimobilis* (%66.7) ve *S. maltophilia* (%50.0) şeklinde sıralanmıştır.

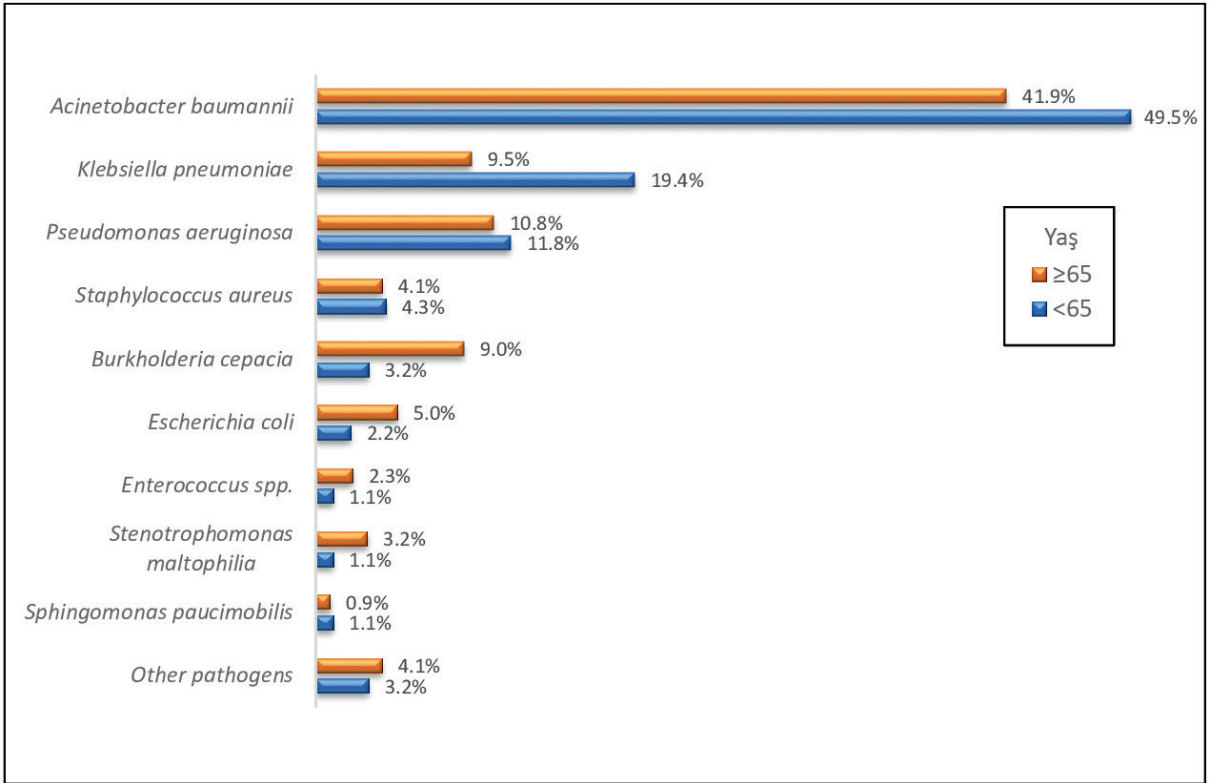
İzole edilen bakterilerin birçoğunun çoklu ilaç direncine sahip olduğu görülmüştür. Pandemi döneminde Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci gözlenmezken *Enterococcus spp.* suşlarında %50.0 oranında vankomisin direnci saptanmıştır. Gram-negatif bakterilerden *A. baumannii* suşlarında amikasin (%88.5), gentamisin (%94.2), meropenem (%98.2), seftazidim (%98.6) ve siprofloksasin (%99.3) antibiyotiklerinde yüksek oranda direnç görülmüştür. Diğer Gram-negatif bakterilerden *K. pneumoniae*

suşlarında %66.7 amoksisilin-klavulanat, %35.9 meropenem, %64.1 piperasilin-tazobaktam ve %56.4 siprofloksasin oranlarında direnç; *P. aeruginosa* suşlarında %31.4 meropenem ve %48.0 piperasilin-tazobaktama oranlarında direnç; *E. coli* suşlarında ise %61.5 amoksisilin-klavulanat ve %76.9 siprofloksasine oranlarında direnç saptanmıştır.

Pandemi sürecindeki antibiyotik direnç patern değişimini doğru yorumlamak açısından pandemi öncesi antibiyotik duyarlılık paneli de incelenmiştir. Pandemi öncesinde Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* suşlarında vankomisin direnci %3.4 iken, *S. pneumoniae*'de %44.4 oranında penisilin direnci saptanmıştır. Gram-negatif bakterilerden *A. baumannii* suşlarında amikasin (%69.8), gentamisin (%89.6), meropenem (%99.5), seftazidim (%98.4) ve siprofloksasin (%98.4) antibiyotiklerinde yüksek oranda direnç görülmüştür. Diğer Gram-negatif bakterilerden *K. pneumoniae* suşlarında %69.7 amoksisilin-klavulanat, %74.3 meropenem, %90.8 piperasilin-tazobaktam ve %79.8 siprofloksasin oranlarında direnç; *P. aeruginosa* suşlarında %46.2 meropenem, %61.5 piperasilin-tazobaktam oranlarında direnç; *E. coli* suşlarında ise %17.9 amoksisilin-klavulanat, %35.9 gentamisin ve %61.5 siprofloksasin oranlarında direnç saptanmıştır.



Şekil 2. COVID-19 pandemisi öncesi hastanemizde ASY'de üreyen mikroorganizmaların dağılımı



Şekil 3. COVID-19 Hastalarında yaşa göre üreyen bakteri türleri yoğunluğu

TARTIŞMA

COVID-19, kimi hastalarda asemptomatik seyrederken, kimi hastalarda da ölümcül olabileceği gözlemlenmiştir. Yapılan bir araştırmaya göre, doğrulanmış olguların genel ölüm oranı %2.3 iken, yoğun bakım hastalarında ölüm oranı yaklaşık %50'ye kadar yükselmiştir⁽¹¹⁾. Yoğun bakım COVID-19 hastalarında ölüm oranının artmasına neden olan etkenlerden biri olabilen sekonder enfeksiyonlar, ihmal edilen önemli sorun olarak karşımıza çıkmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanınması ve uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması kadar sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığının ihmal edilmemesinin de önemli olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu çalışmada, COVID-19 hastalarında gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarını açıklamak amaçlanmıştır.

Zhou ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye kabul edilen 191 hastanın 28'inde (%15) sekonder bakteriyel enfeksiyon gözlemlenmiş, bu hastalardan 27'sinin yaşamını

kaybettiği bildirilmiştir. Zhang ve ark.'nın⁽²⁾ yaptığı çalışmada ise, durumu kritik olan 38 hasta incelenmiş, bu hastaların 21'inde sekonder solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir. Saptanan etkenlerin %50'si Gram-negatif bakteri, %26'sı Gram-pozitif bakteri, %11'i virüs ve %7'si mantar olmak üzere en yaygın patojenler *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *A. baumannii* ve HSV-1 olarak bildirilmiştir. Kim ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı başka bir çalışmada ise, SARS-CoV-2 için pozitif 116 hastadan 24'ünde (%20.7) bir veya daha fazla ek patojen saptanmış ve en yaygın ko-enfeksiyonlar rinovirüs/enterovirüs (%6.9) ve solunum sinsitiyal virüsü (%5.2) olarak belirlenmiştir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili Mısır'da yapılan ilk çalışmada, 260 olgu incelenmiş bu hastaların 28'inde (%10.7) bakteriyel ve/veya fungal ko-enfeksiyonlar görülmüştür. Gram-negatif bakteriler, Gram-pozitif bakterilere göre %71.4 daha baskın bulunmuştur. Bulunan bakterilerin %28.5'i *K. pneumoniae*, %16.6'sı *A. baumannii*, %9.5'u *E. coli*, %9.5'u *P. aeruginosa*, %11.9'u *S. aureus*, %4.7'si *S. pneumoniae* ve %2.3'ü *Enterococcus faecalis* olarak belirlenmiştir. Ek olarak, beş olguda (%11.9) bakteri ile birlikte mantar enfeksiyonu da bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda, hastanemizde Mart 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedeni ile takip edilen 5.753 hastadan alt solunum yolu örneklerinde bakteriyel üreme olan 315 (%5.5) hasta incelenmiş, bu hastaların 124'ü (%39.3) yaşamını yitirmiştir.

Hastalarımızda Gram-negatif bakteriler arasında en çok *A. baumannii* (%47.8) üremesi saptanmıştır. Pandemi öncesinde de hastanemiz yoğun bakım hastalarının solunum yolu örneklerinde en çok *A. baumannii* (%38.8) üremesi görülmüştür. Bu durum hastanemiz yoğun bakım biriminde bir *A. baumannii* kolonizasyonunu gösterse de pandemi öncesi yoğunluğun %38.8'den pandemi döneminde COVID-19 hastalarında %47.8'e çıkması dikkat çekici bulunmuştur. En önemli nozokomial enfeksiyon etkenlerinden olan *A. baumannii* enfeksiyonları özellikle bazı durumlarda artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumlar çevrenin veya kullanılan materyallerin önceden mikroorganizma ile kontamine olması, hastanın ileri yaşta olması, uzun süre hastanede yatış, hastanın entübe olması, cerrahi ve invaziv girişimler, altta yatan hastalık varlığı, sekonder enfeksiyon varlığı, uzun süre antibiyotik kullanımı olarak özetlenmiştir⁽¹⁴⁾. COVID-19 hastalarında da bu yoğunluğun artma nedeni viral patogeneze, kullanılan profilaktik antibiyotikler, kullanılan kortizol gibi ilaçlar, mekanik ventilatöre bağlı olma ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi faktörlerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. *A. baumannii* suşlarına ait antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde, pandemi öncesine göre amikasin (%88.5), gentamisin (%94.2), piperasilin-tazobaktam (%98.6) direnç yüzdesinde artış gözlenirken, meropenem (%98.6) ve seftazidim (%98.6) direnç yüzdesinde değişiklik gözlenmemiştir. Karbapenem grubu antibiyotikler, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasına rağmen, karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının oranı giderek arttığı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. *A. baumannii*'de hem oranın hem de direncin artma nedeni COVID-19'un primer patogenezinin kaynaklı hastanede kalış süresinin artması ve mekanik ventilasyon gereksiniminin olması nedeniyle olabileceğini bize düşündürmüştür.

Hastalarımızda belirlediğimiz diğer Gram-negatif bakteriler ise *K. pneumoniae* (%13.4), *P. aeruginosa* (%12.0), *B. cepacia* (%7.9), *E. coli* (%4.5), *S. maltophilia*

(%2.7) ve *S. paucimobilis* (%1.0) olarak sıralanmıştır. Pandemi öncesinde ise bu sıralama, *K. pneumoniae* (%23.2), *P. aeruginosa* (%13.9), *E. coli* (%8.3), *Proteus spp.* (%2.1), *B. cepacia* (%0.9) ve *Enterobacter spp.* (%1.7) olarak belirlenmiştir. Bu veriler arasında dikkat çekici olan ise pandemi öncesine göre COVID-19 hastalarında *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* oranlarının azalması; *B. cepacia* oranının artmasıdır. *B. cepacia*, intrensek olarak birçok antimikrobiyal ajana dirençli bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir. Genellikle sağlıklı insanlarda morbidite ve mortalite oranları çok düşüktür ve çok ender enfeksiyona neden olmuştur. Bağışıklık sistemi baskılanmış, ek kronik hastalığı bulunan, primer immün yetmezlikli, onkolojik ve kistik fibrozisli gibi riskli hastalarda üriner sistem enfeksiyonu, peritonit, bakteriyemi/sepsis, osteomyelit, menenjit ve pnömoni gibi yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlara neden olmuştur⁽¹⁶⁾. Pandemi öncesine göre kültürde üreme oranı artan *B. cepacia* için konusu geçen bu risk faktörleri arasına COVID-19'lu hastaların da eklenmesi sonuç olarak düşünülmüştür. Yaşamını kaybeden hastalar arasında en çok görülen sekonder enfeksiyon etkenleri *B. cepacia* (%78.3), *S. paucimobilis* (%66.7), *S. maltophilia* (%50.0) şeklinde sıralanırken bu bakterilerin hastaların ölümleri ile direkt ilişkili olduğu şeklinde yorum yapmak doğru olmamakla birlikte, direkt ilişki kurmak için daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekliliği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, *A. baumannii* dışındaki diğer en sık rastlanan Gram-negatif etkenlerde antibiyotik direncinde pandemi öncesi döneme göre genel olarak bir düşüş gözlenmiştir. Bu durum COVID-19 tanılı hastaların bazılarında hastaneye ilk başvurusunda bile yoğun bakım gereksinimi ve solunum desteği gerektirmesi nedeniyle uzun süreli veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine maruz kalmaması ve gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda direnç oranlarının görece daha düşük olması şeklinde açıklanabilir. Ayrıca, bu hastaların hastane kökenli suşlarla mı yoksa toplumsal kökenli suşlarla mı enfekte olduğu irdelenmesi gereken bir durumdur.

Gram-pozitif bakteriler arasında hastalarımızda en sık hem pandemi öncesi (%6.2) hem de sonrası (%4.5) *S. aureus* üremesi gözlemlenmiştir. *mecA* ve *mecC* geninin ekspresyonu *S. aureus*'ta metisilin

direnci olarak karşımıza çıkmakta ve MRSA (metisilin rezistant *S. aureus*) olarak adlandırılmaktadır. Bu gen, PBP2a proteinini kodlayarak metisilin, naftisin, oksasilin ve sefalosporinlere karşı dirence neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. Oksasilin dirençli *S. aureus*'ların çoğu *mecA* pozitifdir, ancak bazı *mecC* pozitif izolatlar gözden kaçabilmektedir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda oksasilin direnci pandemi öncesinde %37.9 iken, pandemi sonrasında %23.1 olarak saptanmıştır. Uzun süre yoğun bakımda kalmanın, MRSA enfeksiyonuna yakalanma olasılığını yaklaşık 2.5-4 kat artırabileceğini gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Ayrıca, MRSA enfeksiyonlarının yoğun bakım hastalarında önemli bir mortalite nedeni olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Ancak, çalışmamızdaki MRSA varlığı genetik analizler ile doğrulanmalıdır. İkinci sıklıkta görülen Gram-pozitif bakteri ise pandemi öncesi *S. pneumoniae* (%2.1) iken, pandemi döneminde daha çok *Enterococcus* spp. (%2.1) olarak belirlenmiştir. Toplum kökenli pnömoni etkenlerinden en sık olarak karşımıza çıkan *S. pneumoniae*'dir⁽²⁰⁾. Pandemi döneminde bu sıklığın azalıp yerine *Enterococcus* spp. üremesi dikkatimizi çekmiştir. Enterokoklar gastrointestinal sistem florasında bulunan mikroorganizmalar olmasına rağmen, son zamanlarda önemli bir hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmıştır⁽²¹⁾. COVID-19 hastalığı da hastaların yoğun bakımda kalış süresini uzattığı için *Enterococcus* spp. üremesinin artmasının nedeni olarak bize düşündürmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri, uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda gelişen sekonder enfeksiyonların daha çok hastane kaynaklı olmasından dolayı bu veriler yalnızca hastanemizin nozokomiyal enfeksiyon etkenlerini yansıtmış olabileceğidir. Bunun için çok merkezden elde edilen verilerin birleştirilip yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca, pandemi yoğunluğu nedeni ile eşzamanlı olarak COVID-19 hastası olmayan yoğun bakım hastalarından kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bir diğer sınırlama ise sekonder pnömoni etkenlerinden yalnızca bakterilerin incelenmesi; virüs ve mantar etkenlerinin çalışmaya dâhil edilmemesidir. Tüm mikroorganizmaların incelendiği geniş çaplı daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda, hastaların klinik verilerine, ne kadar süre antibiyotik tedavisi aldığına ve hastaların bu tedavilere ne derece yanıt verdiği

dair bilgilere ulaşılamamıştır. Bu verilerin de izlendiği prospektif bir çalışma daha yapılması gereksiz antibiyotik kullanımı açısından çok daha kıymetli veriler sunacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamız yoğun bakımda olan COVID-19 hastalarında gelişen ikincil bakteriyel enfeksiyonları ve direnç paternlerini göstermektedir. Çoklu ilaca dirençli bakteriler, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Bu nedenle antibiyotik tedavisine duyulan gereksinim çabucak değerlendirilmeli ve uygun olmadığında kesilmelidir. Nozokomiyal enfeksiyonların uygun kontrolünün sağlanması ile COVID-19 hastalarında sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişiminin önlenmesi ve bu dirençli türlerin yayılmasını sınırlamak önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.02.2021 tarih ve 2021/12 No.lu karar) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Niğde Ömer Halisdemir University, Noninvasive Clinical Research Ethics Committee (02.11.2021; 2021/12).

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

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019]. (Erişim tarihi:11.02.2021).
2. Zhang H, Zhang Y, Wu J, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1958-64. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>
3. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance - May 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19]. (Erişim tarihi: 12.02.2021).

4. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
5. Saleem Z, Godman B, Hassali MA, Hashmi FK, Azhar F, Rehman IU. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2019;113(4):191-205. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1632070>
6. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
7. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
8. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
10. Ramadan HKA, Mahmoud MA, Aburahma MZ, et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3409-22. <https://doi.org/10.2147/idr.s272605>
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5)
12. 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)
13. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
14. 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.
15. Şenol A, Balın ŞÖ. Yoğun bakım üniteleri'nde sık görülen enfeksiyonlar, Gram-negatif mikroorganizmalar, antibiyotik direnci. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;16(1):35-9. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.671762>
16. Baylan O. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda sıklıkla saptanan bir fırsatçı patojen: *Burkholderia cepacia* kompleksi. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(2):304-18.
17. Eraksoy H. Antibiyotik direnci ve direnç mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*. 2011;4(1):1-14.
18. Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2004;92(1):121-30. <https://doi.org/10.1093/bja/ae008>
19. Thompson DS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. *J R Soc Med*. 2004;97(11):521-6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.97.11.521>
20. Kulu Öztürk M, Karlıdağ GE, Çelik GA, Devci F. Hastaneye yatış gerektiren toplum kökenli pnömoni olgularında mortalite oranı ve etkileyen faktörler. *Tıp Fakültesi Klinikleri*. 2021;4(1):31-8. https://doi.org/10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i1004
21. Çelik C, Taşkın-Kafa AH, Hasbek M, Büyüktuna SA. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* bakterilerinde antimikrobiyal direnç: Tek merkez değerlendirmesi. *Klimik Derg*. 2021;34(1):37-41. <https://doi.org/10.36519/kd.2021.07>