

## COVID-19 HASTALARINDA SEKONDER ENFEKSİYONLAR VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ: ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE YAPILAN RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA \*

Berna ERDAL<sup>1</sup>, Beyza KESKİN<sup>1</sup>, Nejat ALTINTAŞ<sup>2</sup>, Nuri KIRAZ<sup>1</sup>

B. Erdal: 0000-0003-3375-7926, B. Keskin: 0000-0003-2084-8271, N. Altıntaş: 0000-0002-8603-2606, N. Kiraz: 0000-0001-7415-190X

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

<sup>2</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

### ÖZ

*Sekonder enfeksiyonlar, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yüksek mortaliteye yol açan başlıca komplikasyonlar arasındadır. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında gelişen sekonder enfeksiyonların prevalansı, risk faktörleri, etiyolojik ajanları ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 48 saat hastanede yattıktan sonra sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyon gelişen, COVID-19 PCR testi pozitif olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların klinik örneklerinden elde edilen bakteri ve mantar kültürlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonunda hastanede yatan 267 hastanın %16.1'inde (n=43) sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir. Sekonder enfeksiyonlar erkeklerde (n=28, %65.1) kadınlara (n=15, %34.9) göre daha fazla saptanmıştır (p=0.024). Sekonder enfeksiyonu olan hastaların medyan yaşı (65.0 yıl) daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Sekonder enfeksiyonlu 43 hastanın %93'ünde (n=40) komorbidite saptanmıştır. Sekonder enfeksiyon gelişen hastaların 29'unun (%67.4) yoğun bakım ünitelerinde, 14'ünün (%32.6) servislerde tedavi gördüğü belirlenmiştir (p<0.001). Sekonder enfeksiyonların hastanede kalış süresini uzattığı (ortalama 25.5 gün) ve mortaliteyi artırdığı (n=16, %37.2) bulunmuştur (p<0.001). Etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocoklar (n=21, %16.3), Acinetobacter baumannii (n=19, %14.7) ve Candida albicans'tır (n=14, %10.9). Acinetobacter baumannii izolatlarının karbapenem direnç oranları %94.7 saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilocokların %100'ünde metisilin direnci bulunurken vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır. C. albicans (%10.9) izolatlarında test edilen antifungal ajanlara karşı direnç bulunmamıştır. Sekonder enfeksiyonlar arasında özellikle pnömoni (n=25, %36.3), kan dolaşımı enfeksiyonları (n=19, %27.6) ve idrar yolu (n=18, %26.1) enfeksiyonları ilk sırada yer almıştır. COVID-19 ile ilişkili olarak gelişen sekonder enfeksiyonların ve risk faktörlerinin saptanması, etken mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi hastalığın prognozu, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimi açısından oldukça önemlidir.*

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, patojen, risk faktörleri, sekonder enfeksiyon, Türkiye

### ABSTRACT

#### Secondary Infections in Patients with COVID-19 and Review of the Literature: A Retrospective Study Conducted at a University Hospital

*Secondary infections are among the main complications leading to high mortality in patients hospitalized with COVID-19. This study aimed to determine the prevalence, risk factors, etiological agents and antimicrobial resistance patterns of secondary infections that developed in patients with COVID-19. In the study, patients with a positive COVID-19 PCR test who developed secondary bacterial and fungal infections after 48 hours of hospitalization were included. The results of the bacterial and fungal cultures obtained from the clinical samples of the patients were retrospectively evaluated. At the end of this study, it was determined that 16.1% (n=43) of 267 hospitalized patients developed secondary infections. Secondary infections were detected more in males (n=28, 65.1%) than females (n=15, 34.9%) (p=0.024). The median age (65.0 years) of patients with secondary infection was found to be higher (p<0.05). Comorbidity was detected in 93% (n=40) of 43 patients with secondary infections. It was found that 29 (67.4%) of the patients who developed secondary infection were treated in ICU and 14 (32.6%) were treated in the services (p<0.001). Secondary infections found to prolong hospital stay (median 25.5 days) and increase mortality (n=16, 37.2%) (p<0.001). The first three microorganisms identified as causative agents were methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (n=21, 16.3%), Acinetobacter baumannii (n=19, 14.7%) and Candida albicans (n=14, 10.9%). Carbapenem resistance rates of Acinetobacter baumannii isolates were 94.7%. While methicillin resistance was found in 100% of coagulase negative staphylococci, no resistance was found to vancomycin, teicoplanin and linezolid. No resistance was found in the tested antifungal agents in C. albicans (10.9%) isolates. Among secondary infections, especially pneumonia (n=25, 36.3%), bloodstream*

**İletişim adresi:** Berna Erdal, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 250 55 86/7015

e-posta: berdal@nku.edu.tr

Received/Geliş: 03.06.2022 Accepted/Kabul: 08.08.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

\* 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde sunulmuştur. Sözlü bildiri No.SS-004 (20-24 Ekim 2021, Online, Türkiye)

**Atıf/Cite as:** Erdal B, Keskin B, Altıntaş N, Kiraz N. Covid-19 hastalarında sekonder enfeksiyonlar ve literatürün gözden geçirilmesi: Üniversite hastanesinde yapılan retrospektif bir çalışma. ANKEM Derg. 2022;36(2):64-73.

*infections (n=19, 27.6%) and urinary tract infections (n=18, 26.1%) ranked first. Detection of secondary infections and risk factors associated with COVID-19, identification of causative microorganisms and determination of antimicrobial resistance patterns are very important in terms of prognosis, infection control and antimicrobial management of the disease.*

**Keywords:** COVID-19, pathogen, risk factors, secondary infection, Turkey

## GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyon etkenlerinden biri olan insan koronavirüsü, ciddi akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV ve MERS-CoV) ya da hafif üst solunum yolu hastalığına (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) neden olmaktadır. Koronavirüs Hastalığı-19'a (COVID-19) sebep olan yeni koronavirüs, Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (ICTV) tarafından "Severe Acute Respiratory Coronavirus 2" (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2, SARS-Cov-2)" olarak isimlendirilmiştir<sup>(3,11,14,15,22,25)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 11 Mart 2020'de Çin'in Wuhan eyaletinden tüm dünyaya yayılan koronavirüs salgını "pandemi" olarak ilan etmiştir. Güncel verilere bakıldığında dünyadaki toplam vaka sayısı 495 milyona ulaşırken, Türkiye'deki vaka sayısı 15 milyon olarak kaydedilmiştir. Türkiye'nin Trakya bölgesinde yer alan Tekirdağ şehrinde ise bu çalışmanın yapıldığı dönemde vaka sayısı 55.685 olarak rapor edilmiştir<sup>(19,24)</sup>.

COVID-19 özellikle yaşlı bireyleri (>50 yaş) ve/veya komorbid hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı vb.) bulunan kişileri etkilemekte ve morbidite ile mortalite bu grupta artış göstermektedir. Altta yatan patojenik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında gelişen sekonder bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarının immün sistem disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sekonder enfeksiyonlara sebep olan patojenlerin hızlı tanımlanması ve ampirik tedavilerin uygulanması, COVID-19 kaynaklı morbidite ve mortalite oranlarını düşürmektedir<sup>(17)</sup>. COVID-19 salgını ile gelişen ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan sekonder enfeksiyonları tanımlamak; hastalığın prognozu, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimi açısından oldukça önemlidir<sup>(8,16,27)</sup>.

Bu çalışmada, Marmara bölgesinde bulunan bir hastanede pandemi başlangıcını takiben dokuz aylık sürede (24 Mart ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında) COVID-19 tanısı ile yatışı yapılan hastalarda gelişen sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonların prevalansının, risk faktörlerinin, etiyolojik ajanlarının ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Etik Kurul onay no: 2020/262/12/07) ve T.C. Sağlık Bakanlığı (Karar No: 2020-12-08T14\_40\_55 ve Tarih: 10.12.2020) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

### Hastalar

Çalışma, 24 Mart-31 Aralık 2020 tarihleri arasında 430 yatak kapasiteli Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında çeşitli şikayetlerle hastaneye başvuran hastalardan 1618'i yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), 9663'ü ise yoğun bakım dışı servislere tedavi edilmiştir. Bu çalışmaya, belirtilen tarihler arasında COVID-19 tanısını doğrulamak için yapılan gerçek zamanlı PCR testi (RT-qPCR) pozitif çıkan ve bir servise veya yoğun bakıma yatışı üzerinden 48 saat geçtikten sonra sekonder enfeksiyon gelişen 43 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (yattığı servis, klinik örnek, patojen vb.) verileri hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) elde edilmiştir. Hasta yönetimi Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre gerçekleştirilmiştir<sup>(20)</sup>.

### Mikrobiyolojik Analizler

#### SARS-CoV-2 RT-qPCR Testi

COVID-19 enfeksiyon şüphesiyle hastaneye başvuran hastaların orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü örneklerinden Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında RT-qPCR testleri çalışılmıştır. Açık okuma çerçevesi 1ab (ORF1ab) ve nükleokapsid protein (N) hedef genlerinin amplifikasyonları üretici firmanın talimatlarına uygun SARS-CoV-2 Double Gene RT-qPCR (Bioeksen R&D Technologies Ltd., İstanbul, Türkiye) kitleri kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon karışımları 10 µl 2X Prime Script Mix, 5 µl CVD Di Oligo Mix ve 5 µl kalıp nükleik asit eklenerek toplam 20 µl olacak şekilde hazırlanmıştır. RT-qPCR testleri; 52°C'de 5 dk. reverse transkripsiyonel reaksiyonu, 95°C'de 10 sn. ön denatürasyon, 95°C'de 1 sn. 40 döngü denatürasyon ve 55°C'de 30 sn. 40 döngü uzama ve floresan sinyalin toplanması aşaması olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak tanımlanırken, eşik döngü sayısı (Cq) <38 olan değerler pozitif test sonucu olarak tanımlandı. Cq ≥38 olan örnekler için yeniden numune istenmiş ve RT-qPCR testleri tekrarlanmıştır.

#### **Patojenlerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal duyarlılıkları**

COVID-19 tanısı alarak hastaneye yatırılan hastaların laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerinden (idrar, balgam, endotrakeal aspirat, kan vb.) yapılan aerobik ve anaerobik kültürlerin sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. ETA ve balgam örneklerine ilk olarak Bartlett Skorum Sistemi ile mikroskopik inceleme yapılmış ve numunenin alt solunum yollarını yansıtan kaliteli bir numune olup olmadığı değerlendirilmiştir. Alt solunum yollarını yansıttığı düşünülen örnekler işleme alınmıştır<sup>(10)</sup>. Kültürde saf tek veya iki koloni üremesi durumunda etken kabul edilmiş ve antibiyogram çalışılmıştır.

COVID-19 hastalarına ait klinik örnekler, %5 koyun kanlı agara (Oxoid, Birleşik Krallık), çikolata agara (Oxoid, Birleşik Krallık) ve eozin metilen mavisi (EMB) agara (Oxoid, Birleşik Krallık) ekilerek 37°C'de inkübe edilmiştir. Kan kültürü örnekleri, tam otomatize kan kültürü sistemi (BD BACTEC FX, Becton Dickinson and Company, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve otomatize sistem (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) kullanılarak belirlenmiş ve EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir<sup>(6)</sup>. Kan kültürü örneklerinde koagülaz negatif stafilokok saptanması durumunda tek damar yoluna ait bir veya iki şişede saptanan üreme cilt kontaminantı, iki farklı damar yoluna ait şişelerde üreme ise etken olarak kabul edilmiştir<sup>(9)</sup>. Gram negatif bakterilerde kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi, tigesiklin duyarlılığı ise gradiyent test yöntemi ile çalışılmıştır. Enterokok izolatlarında saptanan vankomisin ve teikoplanin direnci gradiyent test ile doğrulanmıştır. Klinik örneklerde maya saptanması durumunda kan örnekleri hariç diğer örneklerde ilgili klinik ile görüşülerek etken/kolonizasyon ayrımı yapılmış ve etken kabul edilen izolatların antifungal duyarlılık testleri CLSI M27-A3 kılavuzuna uygun olarak mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir<sup>(5)</sup>.

#### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for Social Sciences versiyon 24.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım koşulları ve varyans homojenlikleri göz önüne alınarak parametrik ve non parametrik analiz yöntemlerinden bağımsız örneklem T testi ve Man Whitney U testi kullanılmıştır. Farklı gruplar arasında kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiş ve aralarındaki ilişki Pearson Chi-square testi ile karşılaştırılmıştır. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### **BULGULAR**

PCR testi pozitif çıkan toplam 1767 COVID-19 hastasının %52'sinin (n=918) kadın, %48'inin (n=849) ise erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %84.9'una (n=1500) ayaktan takip edilirken, %15.1'i (n=267) yatarak tedavi edilmiştir. Yatan hastaların %46.4'ünün (n=124) kadın, %53.6'sının (n=143) erkek olduğu görülmüştür. Bu hastaların %16.1'inde (n=43) sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sekonder enfeksiyon gelişiminin erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (p=0.024). Yoğun bakımlarda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre daha fazla sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir (p <0.001). Sekonder enfeksiyon gelişen hastaların yaş ortalamasının gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p <0.05).

**Tablo 1.** COVID-19 hastalarında demografik ve klinik özellikler.

Özellikler	Toplam yatan hasta (n= 267, %100)	Sekonder enfeksiyon gelişen hasta (n= 43, %16.1)	Sekonder enfeksiyon gelişmeyen hasta (n= 224, %83.9)	p
<b>Demografik Özellikler</b>				
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				<b>0.024<sup>x</sup></b>
Kadın	124 (46.4)	15 (34.9)	109 (48.7)	
Erkek	143 (53.6)	28 (65.1)	115 (51.3)	
<b>Yaş, yıl, medyan (IQR)</b>	59.0 (4-94)	65.0 (38-85)	58.0 (4-94)	<b>&lt; 0.05<sup>y</sup></b>
Kadın	57.0	61.0	56.0	
Erkek	61.0	65.0	60.0	
<b>Klinik Özellikler</b>				
<b>Yattığı bölüm, n (%)</b>				
Servis Kadın		5 (35.7)	89 (52.4)	
Erkek	184 (68.0)	9 (64.3)	81 (47.6)	<b>&lt; 0.001<sup>x</sup></b>
Yoğun bakım Kadın		10 (34.4)	20 (37.0)	
Erkek	83 (32.0)	19 (65.6)	34 (63.0)	
<b>Komorbiditeler, n (%)</b>	202 (75.6)	40 (93)	162 (72.3)	<b>&lt; 0.001<sup>x</sup></b>
Kardiyovasküler hastalıklar	104 (30.1)	22 (24.2)	82 (31.1)	
Endokrin hastalıkları	66 (19.1)	15 (16.5)	51 (19.3)	
Kanser	60 (17.4)	15 (16.5)	45 (17.0)	
Böbrek hastalıkları	32 (9.3)	14 (15.4)	18 (6.8)	
Solunum hastalıkları	27 (7.8)	7 (7.7)	20 (7.6)	
Bulaşıcı hastalıklar	13 (3.8)	5 (5.5)	8 (3.0)	
Nörolojik hastalıklar	29 (8.4)	5 (5.5)	24 (9.1)	
*Diğer hastalıklar	14 (4.1)	8 (8.7)	16 (6.1)	
<b>Hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)</b>	9.0 (2-70)	25.5 (3-63)	7.0 (2-70)	<b>&lt; 0.05<sup>y</sup></b>
Servis	7.0	18.0	6.0	<b>&lt; 0.05<sup>y</sup></b>
Yoğun bakım	15.0	28.0	11,0	
<b>Ölüm, n (%)</b>	51 (19.3)	16 (37.2)	35 (15.6)	<b>&lt; 0.001<sup>x</sup></b>

Veriler medyan (IQR) veya N'dir. (%). P değerleri, Pearson Ki-Kare testi (<sup>x</sup>) veya Mann-Whitney U testi (<sup>y</sup>) ile hesaplanmıştır.

Sekonder enfeksiyonu olan 43 hastanın %93'ünde (n=40) komorbidite varlığı tespit edilmiştir. Komorbidite olarak en sık kardiyovasküler hastalıklar (%30.1) izlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde ise en fazla hipertansiyon (%15.1) görülmüştür. Bir hastada birden fazla komorbidite olabilirken, komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre sekonder enfeksiyonların daha fazla geliştiği saptanmıştır (p < 0.001) (Tablo 1).

Serviste yatan hastalar ile karşılaştırıldığında YBÜ'lerde yatan hastaların yatış süreleri anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p < 0.05). Hastanede yatış süresi arttıkça beklenildiği gibi sekonder enfeksiyon insidansının da arttığı görülmüştür (p < 0.05). Ayrıca, hastanede kalış süresinin uzamasının mortalite oranını artırdığı bulunmuştur (p < 0.001). Tüm bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Çok değişkenli istatistiksel analizde, sekonder enfeksiyon gelişimi ile sırasıyla komorbidite varlığı, cinsiyet, yaş ve YBÜ'lerde yatıyor olmak gibi risk faktörlerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon risk faktörlerinin çok değişkenli analizi.

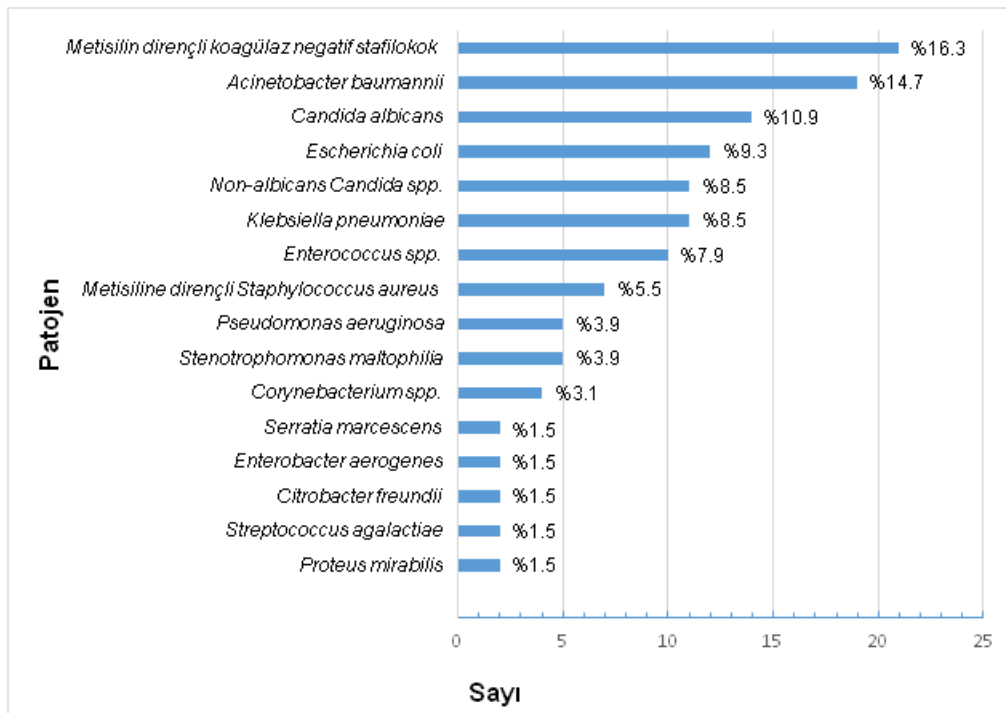
Risk faktörleri (n=267)	Odds oranı	%95 güven aralığı		
Komorbiditeler	Evet	2.66	1.03	6.85
	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	1.43	0.68	2.97
	Kadın			
Yaş	>65 yaş	0.98	0.46	2.07
	≤65 yaş			
Hastanın yattığı bölüm	Servis	0.18	0.07	0.43
	Yoğun bakım			

Lojistik regresyon analizi, Nagelkerke R kare değeri=0.189

Bir hastadan alınan birden fazla klinik örnek, sekonder enfeksiyon şüphesiyle laboratuvara gönderilmiştir. 115 klinik örneğin %27.8'i (n=32) kan, %27.8'i (n=32) idrar, %27'si (n=31) solunum aspiratı, %6.1'i (n=7) balgam, %5.2'si (n=6) kateter ve %6.1'i (n=7) yara ve steril vücut sıvıları gibi diğer örneklerdi.

Yatan hastaların %27.2'sinin (n=73) klinik örneğinde patojen üremesi saptanmıştır. Üreme saptanan hastaların %39.7'sinin (n=29) kadın, %60.3'ünün (n=44) ise erkek olduğu görülmüştür. Patojen üremesinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu bulunmuştur (p =0.033).

Klinik örneklerden izole edilen toplam 129 patojenin %80.6'sı (n=104) bakteri, %19.4'ü (n=25) maya olarak tanımlanmıştır. Etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS, %16.3), *Acinetobacter baumannii* (%14.7) ve *Candida albicans* (%10.9) olmuştur. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenler Şekil 1'de gösterilmiştir. Ayrıca izole edilen patojenlerin kliniklere göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Bir hastadan alınan klinik örnekte birden fazla patojen tanımlanmıştır.

**Şekil 1.** Sekonder enfeksiyonlarda izole edilen patojen oranları.

**Tablo 3.** İzole edilen patojenlerin kliniklere göre dağılımı.

Patojenler	Servis n (%)	Yoğun bakım n (%)	Toplam n
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok	5 (23.8)	16 (76.2)	21
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (26.3)	14 (73.7)	19
<i>Candida albicans</i>	4 (28.6)	10 (71.4)	14
<i>Escherichia coli</i>	4 (33.3)	8 (66.7)	12
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	4 (36.4)	7 (63.6)	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (27.3)	8 (72.7)	11
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (40)	6 (60)	10
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	4 (57.1)	3 (42.9)	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (60)	2 (40)	5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (20)	4 (80)	5
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (50)	2 (50)	4
<i>Serratia marcescens</i>	1 (50)	1 (50)	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (100)	0 (0)	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (50)	1 (50)	2
<b>Toplam</b>	<b>53</b>	<b>76</b>	<b>129</b>

İzole edilen bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları genellikle yüksek bulunmuştur. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak ikinci sırada izole edilen *A. baumannii* izolatlarının karbapenem direnç oranları %94.7 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarında karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyon oranları, serviste yatan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının tamamı (%100) ampisiline dirençli bulunurken, seftazidim, seftriakson ve sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere değişen oranlarda (%50-81.8) dirençli bulunmuştur (Tablo 4). *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilocokların (KNS) %100'ünde metisilin direnci bulunmuştur. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) izolatlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır (Tablo 5). *Enterococcus* spp.'lerde ampisiline ve yüksek düzey gentamisine %100 direnç geliştiği görülmüştür. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler için antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Gram negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları.

Antibakteriyel ajan	Dirençli Gram negatif bakteri n (%)				
	<i>A. baumannii</i> (n:19)	<i>E. coli</i> (n:12)	<i>K. pneumoniae</i> (n:11)	<i>P. aeruginosa</i> (n:5)	<i>S. maltophilia</i> (n:5)
Amikasin	17 (89.5)	2 (16.7)	1 (9.1)	-	-
Seftazidim	19 (100)	6 (50)	9 (81.8)	2 (40)	3 (60)
Siprofloksasin	16 (84.2)	8 (66.7)	3 (27.3)	-	1 (20)
Kolistin	5 (26.3)	-	-	-	-
Gentamisin	18 (94.7)	4 (33.3)	4 (36.4)	-	-
İmipenem	18 (94.7)	0 (0)	-	0 (0)	-
Meropenem	18 (94.7)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	-
Piperasilin- Tazobaktam	19 (100)	3 (25)	4 (36.4)	3 (60)	-
Trimetoprim- Sülfametoksazol	18 (94.7)	6 (50)	3 (27.3)	-	0 (0)
Tigesiklin	5 (26.3)	-	-	-	-
Amoksisilin-Klavulanik asit	-	8 (66.7)	8 (72.7)	-	-
Ampisilin	-	12 (100)	11 (100)	-	-
Sefuroksim	-	6 (50)	9 (81.8)	-	-
Seftriakson	-	6 (50)	9 (81.8)	-	-
Sefotaksim	-	6 (50)	8 (72.7)	-	-
Sefepim	-	-	-	4 (80)	-

- Antimikrobiyal direnç çalışılmadı.

**Tablo 5.** Gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları.

Antibakteriyel ajan	Dirençli Gram pozitif bakteri n (%)			
	MRKNS (n:21)	<i>Enterococcus</i> spp. (n:10)	MRSA (n:7)	<i>Corynebacterium</i> spp. (n:4)
Sefoksitin	21 (100)	-	7 (100)	-
Siprofloksasin	14 (66.7)	2 (20)	2 (28.6)	4 (100)
Klindamisin	11 (52.4)	-	1 (14.3)	4 (100)
Eritromisin	15 (71.4)	-	2 (28.6)	-
Fusidik asit	14 (66.7)	-	1 (14.3)	-
Gentamisin*	8 (38.1)	10 (100)	2 (28.6)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Moksifloksasin	13 (62)	-	2 (28.6)	-
Norfloksasin	13 (62)	3 (30)	2 (28.6)	-
Benzil penisilin	21 (100)	-	7 (100)	4 (100)
Rifampisin	7 (33.3)	-	1 (14.3)	4 (100)
Tetrasiklin	10 (47.6)	-	2 (28.6)	4 (100)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	8 (38.1)	-	1 (14.3)	-
Vankomisin	0 (0)	4 (40)	0 (0)	1 (25)
Tigesiklin	2 (9.5)	1 (10)	0 (0)	-
Teikoplanin	0 (0)	3 (30)	0 (0)	-
Ampisilin	-	10 (100)	-	-

- Antimikrobiyal direnç çalışılmadı.

\* *Enterococcus* spp. için yüksek düzey gentamisin direnci çalışılmıştır.

*C. albicans* (%10.9) izolatlarında test edilen triazol (Flukonazol, vorikonazol, posakonazol ve itrokonazol), ekinokandin (Kaspofungin ve anidulafungin), poliyen (Amfoterisin B) ve pirimidin analogu (Flusitozin) grubu antifungal ajanlara karşı direnç saptanmamıştır. Non-*albicans Candida*'lardan *Candida krusei* (1/1), *Candida glabrata* (4/6) ve *Candida tropicalis*'te (1/2) değişen direnç oranlarına rastlanmıştır.

COVID-19'a bağlı gelişen sekonder enfeksiyonlar arasında ilk sırada pnömoni (n=25) yer almıştır. Sekonder enfeksiyonlar ve oranları Tablo 6'da gösterilmiştir. Bir hastada birden fazla sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

**Tablo 6.** COVID-19'a sekonder gelişen enfeksiyonların oranları.

Sekonder enfeksiyonlar (n=69)	n	%
Pnömoni	25	36.3
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	19	27.6
İdrar Yolu Enfeksiyonu	18	26.1
Kateter Enfeksiyonu	4	5.8
Diğer (Apse, Dekübit, Plörit)	3	4.2
<b>Toplam</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

## TARTIŞMA

Literatürde sekonder enfeksiyonların solunum yolu hastalıklarının şiddetini artırdığını gösteren çeşitli çalışmalar olsa da COVID-19'a bağlı gelişen sekonder enfeksiyonları araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>(2,7,12,20,21)</sup>. Bu nedenle COVID-19'a sekonder gelişen enfeksiyonların prevalansı ve özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışma, COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyonların prevalansını ve özelliklerini göstermesi ve literatüre sağlayacağı katkı açısından önemlidir.

Çalışmada yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının %16.1'inde sekonder enfeksiyon geliştiği belirlenmiştir. Saptanılan bu oran, COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon gelişme oranını %7-58 arasında bildiren diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur<sup>(1,13,18,23,26,27,28)</sup>.

Bu çalışmada, sekonder enfeksiyonlar erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülmüştür. Ayrıca sekonder enfeksiyonu olan hastaların ortanca yaşının olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarını destekleyen benzer çalışma sonuçları, erkek cinsiyet ve ileri yaşın (65.0 yıl) COVID-19'a bağlı sekonder enfeksiyonların ortaya çıkmasında risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir<sup>(7,13,18,23,26,27,28)</sup>.

Yapılan farklı çalışmalarda, YBÜ'lerde yatan kritik hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme prevalansının yüksek (%31-78) olduğu bildirilmektedir<sup>(1,7,12,13,27)</sup>. Bu çalışmada da sekonder enfeksiyon gelişen hastaların %67.4'ünün YBÜ'lerde tedavi gördüğü belirlenmiş ve bu oran benzer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

COVID-19'a bağlı gelişen sekonder bakteriyel/fungal enfeksiyonları ve etkenlerini araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir<sup>(13,18,26,27)</sup>. Örneğin Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada, pulmoner ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan 1 (%2) hastada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* saptanırken, 5 (%10) hastanın solunum örneklerinde *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -Laktamaz (ESBL)-pozitif *K. pneumoniae*, ESBL pozitif *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL negatif *Serratia marcescens* ve 1 (%2) hastanın idrar örneğinde *C. albicans* izole edilmiştir<sup>(26)</sup>. Başka bir çalışmada *A. baumannii* (%35.8, 57/159), *K. pneumoniae* (%30.8, 49/159) ve *Stenotrophomonas maltophilia*'nın (%6.3, 10/159) ilk üç bakteri arasında olduğu görülmüştür<sup>(13)</sup>.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, hastaların en az 58'inde (%7.9) kan dolaşımı, 22'sinde (%3.0) alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Çoğu kan dolaşımı enfeksiyonunda gram negatif patojenlerden (23/106, %21.7) *A. baumannii* (7/23, %30.4) ve *E. coli* (5/23, %21.7) baskın bulunurken, özellikle gram pozitif patojenlerden (76/106 izolat, %71.7) koagülaz negatif stafilokoklar (53/76, %69.7) izole edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarına başlıca gram negatif patojenlerin neden olduğu görülmüştür (14/26, %53.8)<sup>(18)</sup>.

Bu çalışmada sekonder enfeksiyonlar arasında pnömoni ilk sırada yer almıştır. Pnömoniyi sırasıyla kan dolaşımı enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu izlemiştir. Sekonder enfeksiyonlarda etken ajan olarak tanımlanan ilk üç mikroorganizma MRKNS, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *C. albicans* olmuştur. MRKNS ve karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin yüksek mortaliteye neden olmaları, YBÜ'lerde COVID-19 hastalarındaki ölüm oranlarının servis hastalarına kıyasla daha fazla olmasının nedenlerinden biri olarak açıklanabilir. Ek olarak, *A. baumannii*'de kolistine ve tigesikline karşı direnç diğer antibiyotiklere oranla düşük bulunmuştur. MRKNS izolatlarında ise vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır. Bu sonuçlar, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve MRKNS'lerin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde bu antibiyotiklerin kullanılabilirliğini göstermektedir. *C. albicans* izolatlarında antifungal direnç saptanmamıştır. Bu da *C. albicans*'ın neden olduğu sekonder enfeksiyonların tedavisinde en uygun antifungal ajanın seçilerek direnç gelişiminin önlenileceğini düşündürmektedir.



Dünyada yapılan çeşitli çalışmalarda sekonder enfeksiyonlu hastalarda komorbidite sıklığı (%27-63) farklılık gösterebilir, bu çalışmada komorbidite oranı oldukça yüksek (%93) bulunmuştur. Komorbidite oranının yüksek saptanması çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca diğer çalışmalara benzer şekilde sekonder enfeksiyonun en sık hipertansiyonlu hastalarda geliştiği dikkati çekmiştir<sup>(1,7,18,23,27,28)</sup>.

Sekonder enfeksiyonların hastanede kalış süresini uzattığı ( $\geq 20$  gün) ve mortaliteyi arttırdığı (%10-49) bildirilmektedir<sup>(1,7,13,23,27,28)</sup>. Bu çalışmada benzer şekilde sekonder enfeksiyon gelişen hastaların hastanede ortalama yatış süresinin 25.5 gün olduğu, bu hastaların %37.2'sinin ise eksitus olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın ve literatürdeki benzer çalışmaların<sup>(1,13,18,23,26,28)</sup> verilerine bakılarak; sekonder enfeksiyonların prevalansının YBÜ'lerde yatan kritik COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu, özellikle erkek cinsiyette ve ileri yaş grubunda (65 yaş ve üzeri) sekonder enfeksiyonların daha sık görüldüğü sonucuna varılabilmektedir. Ayrıca hastanede uzun yatış sürelerine bağlı olarak hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme riskinin arttığı ve enfeksiyon gelişen hastalarda ölüm oranının yüksek olduğu söylenebilir. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak en sık bakteriyel patojenlerin izole edildiği ve bu patojenlerin alt solunum yolu ve kan dolaşımı enfeksiyonları başta olmak üzere farklı enfeksiyonlara neden olduğu görülmektedir. Bu çalışmada mayaların, sekonder enfeksiyon etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar arasında ilk sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir. Başlıca izole edilen patojenlerin antimikrobiyal direnç oranlarının genellikle yüksek olması, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda gelişen sekonder enfeksiyonlar için antimikrobiyal ajanların doğru kullanımının önemli olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; hastalarda en az bir komorbidite varlığı (en sık hipertansiyon) ile sekonder enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu da görülmektedir<sup>(1,7,18,23,27,28)</sup>.

Tek merkezli yapılan bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sekonder enfeksiyon etkeni olarak viral patojenlerin çalışmaya dahil edilmemesi kısıtlayıcı bir unsurdur. Ayrıca nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olan bu çalışmanın sonuçlarının daha büyük örneklem grupları ile yapılarak desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, sekonder enfeksiyonlar COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda yüksek mortaliteye yol açan ana komplikasyonlardan biridir. Komorbidite varlığı, cinsiyet, ileri yaş ve uzun süre hastanede yatış COVID-19 hastalığı sırasında gelişebilecek sekonder enfeksiyonlar için risk faktörü olabilir. Sekonder enfeksiyonların prevalansının, risk faktörlerinin, ilişkili patojenlerin ve antimikrobiyal direnç paternlerinin belirlenmesi bu enfeksiyonların önlenmesi, profilaksisi, tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul onay no: 2020/262/12/07).

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

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of the University of Tekirdag Namik Kemal (Ethics Committee approval no: 2020/262/12/07).

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020;75(7):1742-52.
2. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Investig*. 2020;130(5):2620-9.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Show all authors 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.
4. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 29th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2019).
5. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard Third Edition; CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, (2008).
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, <http://www.eucast.org> [erişim 01.08.2022].
7. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respirat Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-8.

8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;19:1-14.
9. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi, s.37-39, 2.Baskı, 2022/ANKARA.KLİMUD.KAN.REH.04/22.Ver02.
10. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Solunum Sistemi Örnekleri, s.44-62. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, Aralık 2015, Ankara.
11. Lamptey R, Ahomagnon S, Acheampong F, Kalra S. Glucovigilance in COVID-19. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(5):80-2.
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9.
13. Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Analysis. *Antimicro Resist Infect Cont*. 2020;9(1):1-7.
14. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11. PMID: 32342926.
15. Özdemir YE, Balkan İİ, Bayramlar OF, Alkan S. Clinical Characteristics of Mild-Moderate COVID-19 Patients and Risk Factors for the Development of Pneumonia. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(3):342-56.
16. Parrill A, Tsao T, Dong V, Huy NT. SARS-CoV-2-induced immunodysregulation and the need for higher clinical suspicion for co-infection and secondary infection in COVID-19 patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):105-8.
17. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Diseases*. 2020;71(9):2459-68.
18. Ripa M, Galli L, Poli A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-7.
19. T.C.S.B.: COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (Accessed date: 6 March 2022).
20. T.C.S.B.: COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> (Accessed date: 6 March 2022).
21. Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *Mbio*. 2020;11(4):e01806-20.
22. Wang C, Liu Z, Chen Z, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(6): 667-74.
23. Wang L, He W, Yu X, 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.
24. WHO: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (Accessed date: 6 March 2022).
25. Wu X, Cai Y, Huang X, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Diseases*. 2020;26(6):1324.
26. 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 Respirat Med*. 2020; 8(5):475-81.
27. 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.
28. 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.