

# Bölüm 1

## COVID 19 HASTALIĞINDA BAKTERİYEL KOENFEKSİYONLAR

Efdal OKTAY GÜLTEKİN<sup>1</sup>

### COVID-19'DA BAKTERİYEL KOENFEKSİYON TEHDİDİ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), yıkıcı bir COVID-19 pandemisinin nedenidir ve 12 aylık bir süre içinde dünya çapında 100 milyondan fazla vakaya ve 2 milyondan fazla ölüme yol açmıştır. Pandemiler tarih boyunca insanları rahatsız etti, ancak şimdi giderek daha yaygın hale geliyor. İnfluenza, dünya çapında ~ 50 milyon ölümlle sonuçlanan 1918 pandemisinden ve daha yakın zamanda 1957, 1968 ve 2009'daki pandemilerden sorumluydu (1). 2003 yılında, ciddi bir akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) salgınına yakın bir salgın meydana gelmişti ve bunu 2012'de başka bir ölümcül koronavirüs olan Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) izlemişti (2). Bakteriyel koenfeksiyon, birçok viral solunum yolu enfeksiyonunun yaygın bir komplikasyonudur ve önemli ölçüde artan morbidite ve mortaliteye yol açar (3). 1918 pandemisi sırasında, bakteriyel koenfeksiyon hemen hemen tüm influenza ölümlerinde önemli bir katkıda bulunmuştur ve *S. pneumoniae*,  $\beta$ -hemolitik streptokok, *H. influenzae* ve *S. aureus* gibi yaygın üst solunum yolu bakterileri en yaygın patojenler (4) . Bakteriyel koenfeksiyon 2009 influenza pandemisinde de yaygındı ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen vakaların %18-30'unda ve otopsi vakalarının %55'e varan kısmında tespit edilmiştir. Bakteriyel koenfeksiyonlar, artan şok ve solunum yetmezliği riski, uzamış YBÜ'de kalış süresi ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (5,6). Koronavirüsler SARS-CoV ve MERS-CoV ile bakteriyel koenfeksiyonun sıklığı, nispeten az sayıda vaka nedeniyle net olarak tanımlanamamıştır, ancak Suudi Arabistan'da yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma, MERS'li hastaların %19'unun bakteriyel koenfeksiyona sahip olduğunu tespit etmiştir. (8). İnfluenza ve diğer yeni koronavirüslerde bakteriyel koenfeksiyonların yüksek sıklığı ve klinik önemi, bakteriyel koenfeksiyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önemli bir

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Toros Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü efdal.gultekin@toros.edu.tr

komplikasyonu olabileceği endişesini artırmaktadır. İlk raporlar COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların klinik sonuçlarını tanımlasa da (9,10), birkaç rapor bakteriyel koenfeksiyonların sıklığı ve mikrobiyolojik etiyolojilerine odaklanmıştır. Ayrıca, bu raporlar, başvuru sırasında mevcut olan ikincil enfeksiyonları hastanede edinilenlerden ayırt etmemiştir. Bu nedenle, COVID-19'u komplike eden ikincil enfeksiyonlara ilişkin ilk incelemeler sınırlı verilere dayanmıştır (11,12). Bununla birlikte, bu ilk raporlardan bu yana, COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonlar hakkında çok sayıda çalışma bildirilmiştir ve bu nedenle bakteriyel koenfeksiyon anlayışımız gelişmiştir.

Bu derlemenin amacı; COVID-19'daki bakteriyel koenfeksiyonların sıklığını, risk faktörlerini, etiyolojilerini ve sonuçlarını, hastaneye kabul sırasında mevcut olanları hastanede edinilenlerden ayırarak vurgulamak, teşhis sonuçlarını değerlendirmek, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkışını değerlendirmek ve klinisyenlere pratik rehberlik sağlamaktır.

## **HASTANEYE İLK BAŞVURU SIRASINDA BAKTERİYEL KOENFEKSİYONLAR**

### **Bakteriyel Koenfeksiyon Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri**

Çalışmanın birincil amacının COVID-19 hastalarında hastaneye kabul edildikten sonra bakteriyel koenfeksiyonları değerlendirmek olduğu içim yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. En az 100 hastayı değerlendiren on çalışma belirlenmiştir (Tablo 1) ve bu çalışmaların neredeyse tamamında hastanede yatan COVID-19 hastalarının %4'ünden daha azında raporlanmış bir bakteriyel koenfeksiyon saptanmıştır (13-21). Bakteriyel koenfeksiyon prevalansının düşük olmasına rağmen, bu çalışmalarda hastaların çoğu ampirik antibakteriyel tedavi almıştır. Örneğin, 38 Michigan hastanesine başvuran 1705 COVID-19 hastasının %57'si medyan 3 gün boyunca ampirik antibakteriyel tedavi almıştır (ortalama: 2-6 gün); bununla birlikte, sadece %3,5'inin başvuru sırasında bakteriyel bir enfeksiyona sahip olduğu bulunmuştur (13). Ayrıca, hastaların %15'i metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'u (MRSA) ve %15'i *P. aeruginosa*'yı etki eden tedavi almıştır Hastanede yatan ve antibakteriyel ajanlarla tedavi edilen COVID-19 hastalarının oranı ile gerçekten bakteriyel koenfeksiyonu olan hastaların oranı arasındaki büyük farklılıklar, COVID-19 hastaları arasında antibakteriyel ajanların önemli ölçüde gereksiz kullanımını vurgulamaktadır. Pandeminin başlarında aşırı antibiyotik kullanımı; yeni bir bulaşıcı hastalığın seyri hakkındaki belirsizlik, influenza ile bakteriyel koenfeksiyon deneyimlerinden (23), kritik hastalardaki artış ve SARS-CoV-2 için

etkili tedavilerin eksikliğinden kaynaklanmıştır. COVID-19 hakkındaki bilgimiz arttıkça, klinisyenlerin bu yüksek riskli hastalara ampirik antibakteriyel tedaviyi hedefleyebilmeleri için bakteriyel koenfeksiyonla ilişkili mevcut faktörleri anlaması çok önemlidir (13–15). Bakteriyel koenfeksiyon ile başvuran hastalarda lökositoz daha sık görülür. En büyük çalışmaların ikisinde, koenfeksiyonu olmayanlara kıyasla bakteriyel koenfeksiyonu olan hastalarda ortalama beyaz kan hücresi (WBC) sayıları daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (ortalama yaklaşık  $10.0 \times 10^9$  ila  $11.3 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l'ye karşı  $7 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l, sırasıyla) (13,14). Wang ve ark. , bakteriyel koenfeksiyonu olan hastalarda mutlak nötrofil sayısının  $9.2 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l olduğunu, bakteriyel koenfeksiyonu olmayan hastalarda ise  $5.5 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l olduğunu bulmuştur. ( $P < 0.0001$ ) (14). Vaughn ve ark. , koenfeksiyonu olmayanlara kıyasla bakteriyel koenfeksiyonlu hastalarda prokalsitonin düzeylerinin de daha yüksek olduğunu saptamıştır (13). Bununla birlikte, lökositoz, nötrofil ve yüksek prokalsitonin seviyeleri, bağımsız testler olarak bakteriyel koenfeksiyonu doğru bir şekilde teşhis etmek için yeterli duyarlılığa, özgüllüğe veya pozitif prediktif değere sahip değildir (13,14). Örneğin, Vaughn ve ark.  $>0.5$  ng/ml prokalsitonin düzeyinin pozitif prediktif değerinin sadece %9.3 olduğunu bulmuştur (13). Aksine, WBC sayısını  $<8,8 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l, mutlak nötrofil sayısı  $<6,8 \times 10^9$  hücre/ $\mu$ l ve prokalsitonin seviyesi  $\leq 0,5$  ng/ml'nin negatif prediktif değerleri  $\geq 98$ 'dir.

Bakteriyel koenfeksiyonlar, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda genel olarak nadir olmakla birlikte, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda daha sık görülür ve bu hastaların %6-29'unda tespit edilmiştir (13,22,24-28). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda artan bakteriyel koenfeksiyon sıklığının bir kısmı, bakteriyel enfeksiyonları teşhis etmek için kan ve solunum yolu kültürlerinin artan kullanımıyla ilişkili olsa da (17), bu hastaların pozitif kültürlerle sahip olma olasılığı daha yüksek olabilir (13,29,30). Klinisyenler, hastanede yatan COVID-19 hastalarının antibakteriyel tedavi ile tedavi edilmesine karar vermede bir zorlukla karşı karşıyadır. Yalnızca kritik hastalığı olan, ciddi bağışıklığı baskılanmış veya bakteriyel koenfeksiyonu düşündüren radyografik veya çoklu laboratuvar bulguları olan hastalarda mikrobiyolojik tanı testlerini takip edilmesi ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Ampirik tedavi olarak;  $\beta$ -laktam ajanları önerilmektedir.

### **COVID-19 için Hastaneye Yatan Hastalarda Bakteriyel Patojenler için Tanı Testlerinin Verimi**

Hastanede yatan COVID-19 hastalarına ilişkin çalışmalar, başvuru sırasındaki kan kültürlerinin vakaların %1,2-4,2'sinde patojenler için pozitif olduğunu gös-

termiştir (Tablo 2) (13,14,17,19,30). Ayrıca, COVID-19'lu hastanede yatan hastalardaki pozitif kan kültürlerinin en az yarısında cilt kontaminantlarının ürettiği saptanmıştır (14,17,30-32). Bu durum; kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyen sağlık personelinin kan alırken zorluklar yaşamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. New York City'deki (NYC) hastaneler, pandeminin zirvesi sırasında kan kültürü kullanımında bir artış olduğunu tespit etmiştir, bir önceki yıl aynı zamana göre %35 daha fazla kültür alındığı bildirilmiştir (31). Ayrıca, COVID-19 hastalarında pozitif kan kültürü oranının, COVID-19 olmayan hastalara göre önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (32). Ampirik antibakteriyel tedavinin başlangıcında olduğu gibi, hastanede yatan COVID-19 hastalarından rutin olarak kan kültürleri istenmemelidir. Bunun yerine, ampirik antibakteriyel tedavinin başlatıldığı hastaları da içerecek şekilde bakteriyel koenfeksiyon şüphesi olan hastalarda seçici olarak istenmelidir.

COVID-19 ile hastaneye başvuran hastaların çoğunda üretken öksürük yoktur ve bu nedenle kültür için balgam veremez (13,33). Çalışmalar, COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastaların genel popülasyonunun %3-19'unda ve yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %10-21'inde solunum yolu kültürlerinde bir patojen ürettiği bildirilmiştir (Tablo 2) (13, 14, 18, 19, 26, 29, 30). Bu verilere göre, üretken öksürüğü olan ve ampirik antibakteriyel tedavi düşünülen hastaların az bir kısmında veya solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatırılan ve entübe edilen hastalarda solunum yolu kültürlerinin kullanılması önerilmiştir.

Yapılan çalışmalara göre; sadece 1237 hastanın 11'inde (%0.9) idrar pnömokok antijen test sonucu pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 2) (14,16-19,26,27,30). Bu nedenle COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda idrar pnömokok antijenlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak Toplum kökenli pnömoni (TKP) için Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (AEHD) kılavuzlarına göre antibakteriyel tedavi düşünülen ciddi hastalığı olan hastalarda bu test düşünülebilir [34]. İdrar lejyonella antijen testlerinin verimi, 1263 hastada sadece bir (%0.08) pozitif test ile daha da düşük saptanmıştır (Tablo 2) (14,16-19,26,27,30). *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* PCR için gönderilen örneklerin hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştır (Tablo 2) (18,27,29,35-37). Bu nedenle, COVID-19 hastalarında idrar lejyonella antijenlerinin veya atipik pnömoni PCR panellerinin rutin kullanımı önerilmemektedir.

## Hastaneye İlk Yatışta Bakteriyel Koenfeksiyonun Etiyolojileri ve Ampirik Antibakteriyel Tedaviye Etkileri

Toplam 132 bakteriyel solunum ve kan dolaşımı patojeninden en yaygın olanları *S. aureus* (n = 41, %31), *S. pneumoniae* (n = 31, %23) ve *H. influenzae* (n = 15, %11) olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, ampirik antibakteriyel tedavinin endike olduğu COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar için bu organizmaların kapsanması önerilir. ATS ve AEHD tarafından önerildiği gibi, TKP için başlangıç tedavi stratejileri, bir  $\beta$ -laktam ve bir makrolid veya bir solunum florokinolonuyla kombinasyon tedavisinden oluşmaktadır (34). Bu antimikrobiyaller, MRSA dışında genel olarak *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *H. Influenzae* için kullanılmaktadır. Bakteriyel koenfeksiyonun ampirik tedavisine anti-MRSA tedavisinin dahil edilip edilmeyeceği seçimi, MRSA'nın yerel coğrafi prevalansından ve/veya MRSA'nın hastadan önceki izolasyonuna bağlıdır. Ayrıca, MRSA PCR için bir burun ağzı sürüntüsü almak, anti-MRSA tedavilerinin kullanımına rehberlik edebilir. Bu testin MRSA pnömonisi için yüksek özgüllüğü ve COVID-19 olan ve olmayan hastalarda MRSA'yı dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir (38,39). Bu nedenle, COVID-19 pnömonisi ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda izlenecek makul bir strateji, anti-MRSA tedavisine başlamak, MRSA PCR için bir burun ağzı sürüntüsü almak ve PCR negatifse anti-MRSA tedavisine son vermektir.

*P. aeruginosa*, 132 koenfeksiyonun 10'unda (%8) bakteriyel solunum yolu patojeni olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, hastanın bu organizmaya bağlı enfeksiyon öyküsü, bronşektazi gibi *P. aeruginosa* pnömonisi ile ilişkili kronik bir akciğer hastalığı (40) veya yakın zamanda parenteral antibiyotik maruziyeti olmadıkça, *P. aeruginosa*'nın rutin ampirik tedavi başlanması genellikle gereksizdir. MRSA'da olduğu gibi, *P. aeruginosa* 48-72 saat içinde kültürden izole edilmezse, ampirik olarak başlatılmışsa anti-psödomonal tedavi kesilmelidir.

Atipik bakteriler için PCR ve idrar antijen testlerinin son derece düşük verimi, bu organizmaların COVID-19 hastalarında nadiren ikincil enfeksiyonlara neden olduğunu ve dolayısıyla bakteriyel pnömoni şüpheli hastalarda makrolid veya florokinolon ile atipik patojenler için kapsama dahil edilmesinin gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, Lansbury ve ark., tarafından yapılan bir incelemeden elde edilen bulgularla çalışmaktadır. Bu çalışmada *M. pneumoniae*'yi bakteriyel koenfeksiyonun yaygın bir nedeni olarak vurgulanmıştır (12). Bununla birlikte, bu derleme, enfeksiyon için özgüllüğü olmayan bir tanı testi olan pozitif serolojik IgM testlerine dayalı olarak *M. pneumoniae* enfeksiyonunu saptayan çalışmaları bildirmiştir (41). *Legionella pneumophila*, yoğun bakım ünitesine ka-

bul edilmesi gereken kritik hastalarda daha yaygın olabilir. Yalnızca tek bir idrar lejyonella antijen testi pozitif olmasına rağmen, *L. pneumophila*, yalnızca yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaları değerlendiren çalışmalarda 50 bakteriyel koenfeksiyondan 3'ünde kültür veya PCR ile tanımlanmıştır (24-28).

Kılavuzlar hastanede yatan hastalarda TKP için sadece  $\beta$ -laktam antibiyotiklerle monoterapiye  $\beta$  laktam/makrolid antibiyotiklerle kombinasyon tedavisini tercih etse de (34), yakın zamanda yapılan bir randomize çalışma TKP'li hastalarda ikincisinin öncekinden daha düşük olmadığını bulmuştur (42). Toplum kökenli pnömoni için  $\beta$ -laktam/makrolid kombinasyon tedavisine karşı  $\beta$ -laktam monoterapisine karşı başka bir randomize çalışma da, atipik patojenlerle enfekte olan veya kritik hastalığı olan hastalar dışında gruplar arasında benzer sonuçlar bulmuştur (43). Toplum kökenli pnömoni (TKP) tedavisine makrolidleri dahil etmenin potansiyel bir yararı, yararlı immünomodülatör özelliklere sahip olabilmeleridir (44). Bununla birlikte, randomize çalışmalar, hastanede yatan COVID-19 hastalarında makrolid kullanımı için klinik bir fayda belirlememiştir (45,46). Mevcut verilere dayanarak, *L. pneumophila* koenfeksiyonunun gözlemlendiği kritik hasta hastalar haricinde, COVID-19 ile bakteriyel koenfeksiyon için ampirik olarak tedavi edilen hastalarda  $\beta$ -laktam ajanlarına makrolid eklenmesi önerilmemektedir.

### **Bakteriyel Koenfeksiyon ile Başvuran COVID-19'lu Hastanede Yatan Hastaların Sonuçları**

COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyonlarla ilgili çalışmaların çoğunda, bakteriyel koenfeksiyon olan ve olmayan hastalar arasındaki sonuçlardaki farklılıkları belirlemek için yeterli sayıda hasta bulunamamıştır. Ancak, incelememizde başvuru sırasında bakteriyel koenfeksiyonlara ilişkin en büyük çalışma, bakteriyel koenfeksiyonu olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu (ortalama 5-7 gün;  $P = 0,003$ ) ve hastane içi mortalitenin arttığı (%18'den %48'e) bulunmuştur ( $P < 0,001$ ) (13). Bununla birlikte, diğer daha küçük çalışmalar, muhtemelen yetersiz güç veya solunumla ilgili olmayan enfeksiyon kaynakları nedeniyle aynı ilişkiyi bulamamıştır (14,15).

### **COVID-19 HASTALARINDA MEYDANA GELEN HASTANE KAYNAKLI BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR**

#### **Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonların Sıklığı ve Risk Faktörleri**

Tablo 3, birincil amacın COVID-19'lu hastalarda hastaneden edinilmiş bakteriyel enfeksiyonları değerlendirmek olduğu ve minimum 100 hastayı değerlendiren

dokuz çalışmanın sonuçlarını özetlemektedir (15,20,30,47-51). Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar, COVID-19 ile başvuran hastaların %3,7-21,9'unda meydana gelmiştir. Yalnızca yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaları değerlendiren iki çalışma, hastaların sırasıyla %38.6'sında ve %47.5'inde hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyon geliştirdiğini saptamıştır. Başvurudan hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyona kadar geçen ortalama süre tipik olarak 1-2 hafta olarak tespit edilmiştir. Pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonların en yaygın kaynağıdır. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının önemli bir kısmı mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır (10,33). Bu nedenle önemli bir klinik soru, COVID 19 hastalarının mekanik ventilasyon uygulanan diğer hastalardan daha yüksek ventilatör ilişkili pnömoni (ViP) riskine sahip olup olmadığıdır. Maes ve ark., mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19'lu 81 hasta ile mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19'suz 144 hasta arasında ViP insidansını ve etiyolojilerini karşılaştırmıştır (52). COVID-19 hastalarında, COVID-19 olmayan hastalara ile karşılaştırıldığında 13/1000, her 1000 ventilatör günü başına 28 ViP olduğunu saptamışlar. (P = 0,009). COVID-19 hastalarının ViP geliştirme olasılığı daha yüksek olmasına rağmen, enfeksiyona neden olan organizmalar COVID-19 olmayan hastalara benzer bulunmuştur. Başka bir grup, COVID-19 ile ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan 90 hastayı COVID-19 olmayan 82 ARDS hastasıyla karşılaştırmıştır ve COVID-19 hastalarının ViP geliştirme olasılığının neredeyse iki katı olduğunu bulmuştur (53). Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar için bağımsız risk faktörleri, çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Başvuru sırasındaki hastalığın kesinliği, başvuru sırasında hipoksi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ilk 48 saat içinde yoğun bakım ünitesine kabul dahil olmak üzere, hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyon için risk faktörleri olarak tutarlı bir şekilde tanımlanmıştır (48,49). Laboratuvar sonuçları tutarlı bir şekilde risk faktörleri olarak tanımlanmamıştır, ancak bireysel çalışmalarda lenfopeni, lökositoz, yüksek prokalsitonin ve C-reaktif protein seviyeleri, diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II skoru bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (47-51).

### **Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlara Neden Olan Bakteriyel Etiyolojik Ajanlar**

Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonları karakterize eden ve 556 mikrobiyolojik olarak doğrulanmış enfeksiyonu tanımlayan yedi çalışmanın verileri gözden geçirilmiştir (15,30,47-49,51,54). En yaygın beş bakteriyel patojen, koagülaz negatif stafilokoklar (n = 115, %21), *Enterococcus* spp. (n = 86, %15), *Klebsiella* spp. (n =

84, %15), *P. aeruginosa* (n = 72, %13) ve *S. aureus* (n = 50, %9). Koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar, BSI'lerin başlıca nedenleriydi; *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. ve *S. aureus* solunum yolu enfeksiyonlarının önde gelen nedenleriydi.

### **COVID-19 Hastaları ve Hastane kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlu Hastaların Sonuçları**

Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonları olan ve olmayan hastaların sonuçlarını karşılaştıran dört çalışmadan üçü, eski grupta mortalite oranının arttığını bulmuştur (15,47,49,51). GarciaVidal ve ark., hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu saptamıştır (9gün ve 20 gün,  $P < 0,001$ ) (15). Bhatt ve ark., kontrollerin %32.8'ine kıyasla ( $P = 0.0001$ ) sekonder KDE'li hastaların %53.1'inin hastaneye yatış sırasında öldüğünü tespit etmiştir (54). Bu bulgular, bir çalışmada hastane kaynaklı bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişen hastalarda hastane içi mortalitenin %45,7 ve hastane kaynaklı enfeksiyon gelişmeyen hastalarda %11,8 olduğu influenza ile hastaneye yatırılan hastalarda gözlemlenenlere benzer olduğunu raporlamıştır (55).

### **COVID-19 Hastalarında Karbapenem Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar**

COVID-19'lu hastalar hastaneye kabul edildikten sonra nadiren bakteriyel koenfeksiyonlara sahip olsalar da, birçoğu antibakteriyel tedaviler alır, genellikle mekanik ventilasyon gerektiren uzun süreli hastanede yatışa sebep olur ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar geliştirir. Bu nedenle, COVID-19'lu hastalarda ÇİD bakteriyel enfeksiyonlarının bildirilmiş olması şaşırtıcı değildir. Bir NYC hastanesi, ABD'de COVID-19 pandemi sırasında, karbapenemaz (KPC) üreten *K. pneumoniae* ve Yeni Delhi metallo-βlaktamaz (NDM) üreten *Enterobacter cloacae* dahil olmak üzere karbapenemaz üreten Enterobacterales ile enfekte 13 hasta bildirilmiştir (56). Bu hastalardan biri hariç tümü enfeksiyon anında mekanik ventilasyon alıyormuş ve 13 hastanın 5'inin öldüğü bildirilmiştir. Genomik dizileme ile, birden fazla soy tanımlanmıştır ve bunun tek bir suşun neden olduğu bir salgın olmadığını düşünülmüştür. Başka bir NYC hastanesi, yakın zamanda uluslararası seyahat öyküsü olmayan ve toplum kökenli NDM üreten *E. cloacae* enfeksiyonu olan beş hasta bildirmiştir ve bu beş hastadan dördü septik şoktan ölmüştür (57). New Jersey'deki bir hastane, COVID-19 başvurularındaki artış sırasında karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB) hastalarının sayısında büyük bir artış bildirmiştir (58). Hiçbiri önceden CRAB enfeksiyonu veya kolonizasyonu olmayan ve çoğu evden kabul edilen ve bakterilerin tanımlandığı anda mekanik olarak havalandırılan CRAB ile enfekte veya kolonize 34 hastada belirlenmiştir.



20 CRAB ile enfekte hastadan 10'u ölmüştür. İzolatların 26'sı OXA-23 karbapenemaza sahip ve 3'ünde NDM saptanmıştır. İnceleme üzerine, ventilatör aparatlarının daha az sıklıkta klorheksidin banyosuna sokulması, maske ve yüz siperleri gibi KKE az kullanılması, santral venöz ve üriner kateterlerin kullanımını izlemek için tipik aktivitelerin askıya alınması, artan hasta/personel oranları ve yoğun bakım ünitesinde deneyimi olmayan personelin kullanımı, aspirasyon kateterlerinin değişim sıklığındaki azalmalar dahil olmak üzere ÇİD patojenlerine yönelik temas önlemlerine uyulmaması, COVID-19 dalgalanmasıyla ilgili tipik enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamalarında sapmalar olması bu salgınlardan sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Bu rapor, COVID-19'lu hasta sayısında artış yaşayan hastanelerin ÇİD bakteri salgınlarına karşı nasıl savunmasız olabileceğini vurgulamaktadır.

COVID-19 dalgalanmaları sırasında Avrupa hastanelerinde de artan karbapenem dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bir İtalyan hastanesinde, COVID-19 hastalarına ayrılmış bir yoğun bakım ünitesinde kan kültürlerinin %19'u KPC üreten *K. pneumoniae* için pozitif saptanmıştır (59). İtalya'daki diğer hastaneler, yukarıdaki CRAB salgınındakine benzer faktörlerin yanı sıra hipoksik COVID-19 hastalarını pronasyona sokmak için gereken çok sayıda sağlık çalışanına atfedilen KPC üreten *K. pneumoniae* bulaşmasında artışlar bildirdi (60,61). Fransa'daki bir hastane, standart ve temas önlemlerine uyum eksikliğine, aşırı çalışan ve deneyimsiz yoğun bakım ünitesi personeline ve taşıma için tipik tarama eksikliğine atfedilen, COVID-19 hastalarına tahsis edilmiş bir YBÜ'de ÇİD Gram negatif patojenler ve NDM üreten *Escherichia coli* salgını bildirmiştir. [62].

Sonuç olarak;

Önceki influenza pandemilerinden farklı olarak, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların nispeten küçük bir kısmı başlangıçta bakteriyel koenfeksiyon ile başvurmuştur. Mevcut verilere dayanarak, ampirik antibakteriyel tedavi ile kan ve solunum yolu kültürlerinin alınması önerilmektedir. Kritik hastalığı olan, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış veya bakteriyel pnömoniye düşündüren birden fazla klinik özelliği olan hastalar için ayrılmalıdır; bununla birlikte, bakteriyel koenfeksiyon ile başvuran hastaları daha doğru bir şekilde belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Başvuru sırasında bakteriyel koenfeksiyonlar mevcut olduğunda; *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* en yaygın patojenlerdir ve atipik bakteriyel enfeksiyonlar nadirdir. Başvuru sırasında bakteriyel koenfeksiyonlar nadir olmakla birlikte, özellikle yoğun bakım ünitesinde mekanik venti-

lasyona ihtiyaç duyanlar olmak üzere, COVID-19 için uzun süre hastanede kalması gereken hastalarda yaygındır. Bu ortamda, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. ve *S. aureus*, hastane kökenli pnömoninin en yaygın nedenleridir. Ayrıca, COVID-19 ile ilgili sık antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki değişiklikler de karbapenem dirençli Gram negatif enfeksiyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir. Mevcut veriler öncelikle pandeminin ilk dalgasındaki deneyimlerden alınmıştır. Pandeminin sonraki dalgaları sırasında bakteriyel ko-enfeksiyonların değerlendirilmesi, özellikle bu hastaların bakımında rutin kortikosteroid kullanımı (63) ve yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması (64) gibi değişiklikler göz önüne alındığında kritik öneme sahiptir. COVID-19 hastalarında antibakteriyel tedavilerin optimize edilmesi, bakteriyel koenfeksiyonlar ortaya çıktıklarında uygun şekilde tedavi edilirken antimikrobiyal direnci artırma risklerini umarız en aza indirecektir.

**Tablo 1. Hastaneye COVID-19 İle Başvuran Hastalarda Bakteriyel Koenfeksiyonlar**

Referans	Lokasyon	Hasta sayısı	Bakteriyel koenfeksiyon Prevalansı	Antibakteriyel tedavi alan Hastaların oranı
13	Michigan, ABD (38 hastane)	1705	%3,5	%57 (ortalama: 3 gün)
14	Londra, İngiltere (2 hastane)	1396	%2.7	%98
15	Barselona, İspanya (1 hastane)	989	%2,5	Rapor edilmemiş
16	Hollanda (4 hastane)	925	%0,8	%60 (ortalama: 2 gün)
17	Londra, İngiltere (2 hastane)	836	%3.2	Rapor edilmemiş
18	Chicago, ABD (1 hastane)	321	%1,2	%69
19	Liverpool, İngiltere (1 hastane)	195	%2.6	Rapor edilmemiş
20	Hong Kong (1 hastane)	147	%2.7	%35b
21	Hangzhou, Çin (1 hastane)	101	0%	Rapor edilmemiş
22	Paris, Fransa (1 hastane)	101 (YBÜ 1 hasta)	%19.8	%58

**Tablo 2. Hastaneye COVID-19 İle Başvuran Hastalarda Bakteriye Koenfeksiyon için Tanı Testlerinin Verimi**

**Kan kültürleri:** Hastaneye COVID-19 ile başvuran hastalarda kan kültürü verimi düşüktür ve pozitif sonuçların çoğu cilt kontaminantlarını temsil eder.

Referans	Patojen ( )	Kontaminant
13	31/1063 (2.9%)	Not reported
14	12/969 (1.2%)	65/969 (6.7%)
17	21/643 (3.2%)	[39/643 (6.1%)
19	2/128 (1.6%)	Not reported
30	5/118 (4.2%)	4/118 (4.2%)

**Solunum yolu kültürleri:** Hastaneye COVID-19 ile başvuran hastalarda solunum yolu kültürlerinin verimi kan kültürlerinin veriminden daha yüksektir; ancak çoğu hastada prodüktif öksürük olmadığı için solunum yolu kültürleri sıklıkla alınmamaktadır.

Referans	Hasta Tipi	Solunum Yolu Patojeni (n:)
13	Hastanede yatan tüm hastalar	25/131 (%19,1)
18	Hastanede yatan tüm hastalar	2/66 (%3,0)
14	Hastanede yatan tüm hastalar	8/48 (%16,7)
29	Yoğun bakım (YBÜ) hastaları	9/43 (%20,9)
26	YBÜ hastaları	3/30 (%10,0)
30	Çoğunlukla YBÜ hastaları	3/24 (%12,5)
19	Hastanede yatan tüm hastalar	0/25 (%0)

**İdrar antijen testleri:** COVID-19 hastalarında idrar pnömokok ve idrar Legionella antijen testlerinin verimi düşüktür. Ayrıca, Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae için PCR ile analiz edilen nazofaringeal veya bronkoalveolar lavaj numuneleri olan altı farklı çalışmada 965 hastanın hiçbirinde pozitif test sonuçları yoktu [18,27,29,35-37].

Referans	Pnömokok Antijen	Legionella Antijen
14	3/296 (1.0%)	0/308 (0%)
17	0/249 (0%)	0/246 (0%)
18	1/236 (0.4%)	0/240 (0%)
16	1/189 (0.5%)	0/187 (0%)
30	0/107 (0%)	0/117 (0%)
27	1/88 (1.1%)	0/88 (0%)
26	2/43 (5.7%)	0/46 (0%)
19	3/29 (10.3%)	1/31 (3.2%)
<b>Total</b>	11/1237 (0.9%)	1/1263 (0.08%)

**Tablo 3. COVID-19 Hastalarında Meydana Gelen Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlar**

Referanslar	Yer	Hasta sayısı	Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyon insidansı	Hastaneye girişten sonra gelişen hastane enfeksiyonu ortalama günü	Enfeksiyon türü	Hastane Enfeksiyon Risk Faktörleri	Mortalite: HAI vs. ikincil enfeksiyon
47	ABD (1 hastane)	1565	%3,7 (%85 bakteri)	Rapor edilmemiş.	Pnömoni: %48 KDE: %38 İYE %12	Tocilizumab; kortikosteroidler hidrokliklorokin Diyaliz gerektiren ABY	%40,7 vs %11,8 (P <0,001)
15	Barselona, İspanya (1 hastane)	989	%3.8	11	Pnömoni %34 KDE %36 İYE %27	Rapor edilmemiş	% 18.6vs. % 9.4 (P = 0.047)
48	Milan, İtalya (1 hastane)	731	%9.3	12	KDE %72 Pnömoni 28%	Baseline lymphopenia; hypoxia on admission; ICU admission in first 48 h	Rapor edilmemiş
49	Pisa, Italy (1 hastane)	315	%21.9	19	KDE %40 İYE %28 Pnömoni %26	CRE intestinal kolonizasyon; Mekanik ventilasyon; IL-6 inhibitörü yükselmiş CRP; piperacillin-tazobactam	%18.8 vs. %23.2 (P = 0.45)

Tablo 3. Devamı

Referanslar	Yer	Hasta sayısı	Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyon insidansı	Hastaneyeye girişten sonra gelişen hastane enfeksiyonu ortalama günü	Enfeksiyon türü	Hastane Enfeksiyon Risk Faktörleri	Mortalite: HAI vs. ikincil enfeksiyon
50	Çin (1 hastane)	212	%14.6	Rapor edilmemiş	Pnömoni %39 İYE %32 KDE %23	Üriner kateterizasyon	Rapor edilmemiş
30	Münih, Almanya (1 hastane)	140	%7.1 (sadece 1 hasta KDE)	Rapor edilmemiş	Pnömoni 67% KDE 33%	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş
20	Hong Kong (2 hastane)	147	%5.4	20	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş
51	Madrid, İspanya (1 hastane)	140 (1 YBÜ hastası)	%38.6	9	KDE %56 Pnömoni %33 İYE %8	Rapor edilmemiş	%54 vs. %24 (P <0.001)
22	Paris, Fransa (1 hastane)	101 (1 YBÜ hastası)	%47.5	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş

## **KAYNAKLAR**

1. Morens, D.M. et al. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*; 2020;11, e00812-20
2. Memish, Z.A. et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*; 2020;395, 1063–1077
3. Gupta, R.K. et al. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerg. Infect. Dis.*; 2008;14, 1187–1192
4. Morens, D.M. et al. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.*; 2008;198,962–970
5. Martín-Loeches, I. et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus. *Chest*; 2011;139, 555–562
6. Rice, T.W. et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit. Care Med.*; 2012;40, 1487–1498
7. Gill, J.R. et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.*; 2010;134, 235–243
8. Arabi, Y.M. et al. Critically ill patients with the Middle East Respiratory Syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit. Care Med.*; 2017;45, 1683–1695
9. Guan, W.J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*; 2020;382, 1708–1720
10. Goyal, P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.*; 2020;382, 2372–2374
11. Rawson, T.M. 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, 2459–2468
12. Lansbury, L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*; 2020;81, 266–275
13. Vaughn, V.M. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: A multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* Published online August 21, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>
14. Wang, L. et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J. Antimicrob. Chemother.*; 2021;76, 796–803
15. Garcia-Vidal, C. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*; 2021;27, 83–88
16. Karami, Z. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect. Dis. (Lond)*; 2021;53, 102–110
17. Hughes, S. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.*; 2020;26, 1395–1399
18. Lehmann, C.J. et al. Community acquired co-infection in COVID-19: A retrospective observational experience. *Clin. Infect. Dis.* Published online July 1, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa902>
19. Adler, H. et al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. *Lancet Microbe*; 2020;1, e62
20. Cheng, L.S.-K. et al. Bacterial co-infections and antibiotic prescribing practice in adults with COVID-19: experience from a single hospital cluster. *Ther. Adv. Infect. Dis.*; 2020;7, 2049936120978095
21. Fu, Y. et al. Secondary bacterial infections in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect. Dis.*; 2020;5, ofaa220
22. Elabbadi, A. et al. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*; 2021 <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>

23. Chertow, D.S. and Memoli, M.J. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*; 2013; 309, 275–282
24. Kolenda, C. et al. Assessment of respiratory bacterial coinfections among severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-positive patients hospitalized in intensive care units using conventional culture and BioFire, FilmArray Pneumonia Panel Plus Assay. *Open Forum Infect. Dis.*; 2020;7, ofaa484
25. Soriano, M.C. et al. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J. Infect.*; 2021;2002020. *Inspir. Rubin, B.K.* (2010) 82, e20–e21
26. Stevenson, D.R. et al. Improving antimicrobial stewardship in critically-ill patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* Published online October 11, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1559>
27. Contou, D. et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann. Intensive Care*; 2020;10, 119
28. Dudoignon, E. et al. Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: a case series. *Clin. Infect. Dis.*; 2021;72, 905–906.
29. Caméléna, F. et al. Performance of multiplex polymerase chain reaction panel for identifying bacterial pathogens causing pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*; 2021;99, 115183
30. Rothe, K. et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*; 2020;40, 859–869
31. Sepulveda, J. et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *J. Clin. Microbiol.*; 2020;58, e00875-20
32. Yu, D. et al. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One*; 2020;15, e0242533
33. Argenziano, M.G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*; 2020;369, m1996
34. Metlay, J.P. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 2020;200, e45–e67
35. Kim, D. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*; 2020;323, 2085–2086
36. Harza, A. et al. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*; 2020;41, 1228–1229
37. Oster, Y. et al. Decreased prevalence rate of respiratory pathogens in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: possible role for public health containment measures? *Clin. Microbiol. Infect.* Published online December 31, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.007>
38. Parente, D.M. et al. The clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: A diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. *Clin. Infect. Dis.*; 2018;67, 1–7
39. Punjabi, C.D. et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* Published online August 26, 2020. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.440>
40. Restrepo, M.I. et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalized patients. *Eur. Respir. J.*; 2018; 9, 1701190
41. Nir-Paz, R. et al. Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. *Clin. Microbiol. Infect.*; 2006;12, 685–688

42. Postma, D.F. et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.*; 2015;372, 1312–1323
43. Garin, N. et al.  $\beta$ -lactam monotherapy vs.  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern. Med.*; 2014;174, 1894–1901
44. Kanoh, S. and Rubin, B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.*; 2010;23, 590–615
45. Furtado, R.H.M. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*; 2020;396,959–967
46. Cavalcanti, A.B. et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.*; 2020;383, 2041–2052
47. Kumar, G. et al. Predictors and outcomes of HAIs in COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.*; 2020;104, 287–292
48. Ripa, M. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.*; 2021;27, 451–457
49. Falcone, M. et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J. Antimicrob. Chemother.*; 2021;76, 1078–1084
50. Cheng, K. et al. Analysis of the risk factors for nosocomial bacterial infection in patients with COVID-19 in a tertiary care hospital. *Risk Manag. Healthc. Policy*; 2020;13, 2593–2599
51. Bardi, T. et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*; 2021;40, 495–502
52. Maes, M. et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit. Care*; 2021;25, 25
53. Razazi, K. et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to coronavirus 19 disease. *Crit. Care*; 2020;24, 699
54. Bhatt, P.J. et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe COVID-19 and secondary bloodstream infections: A multicenter, case-control study. *Clin. Infect. Dis.* Published online November 20, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1748>
55. Zhou, F. et al. Risk factors for nosocomial infection among hospitalized patients with severe influenza A(H1N1)pdm09 patients. *Respir. Med.*; 2018;134, 86–91
56. Gomez-Simmonds, A. et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J. Antimicrob. Chemother.*; 2021;76, 380–384
57. Nori, P. et al. Emerging co-pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacterales infections in New York City COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*; 2020;56, 106179
58. Perez, S. et al. Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and colonization in an acute care hospital during a surge in COVID-19 admissions – New Jersey, February–July 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*; 2020;69,1827–1831
59. Arcari, G. et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents*; 2021;57, 106245
60. Tiri, B. et al. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J. Clin. Med.*; 2020;25, 2744
61. Belvisi, V. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2) pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Kp) prevention and control program: convergent or divergent action? *J. Hosp. Infect.*; 2020;109,29–31



*Mikrobiyolojide Güncel Konular II*

62. Farfour, E. et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriales outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am. J. Infect. Control*; 2020;48, 1533–1536
63. RECOVERY Collaborative Group et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*; 2021;384, 693–704
64. Luring, A.S. and Hodcroft, E.D. Genetic variants of SARS-COV-2-What do they mean? *JAMA*; 2021;325, 529–531.