



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yoğun Bakımda Yatan COVID-19 Olan ve Olmayan Hastaların Bakteriyemi Etken
Dağılımının ve Risk Faktörlerinin Kıyaslanması**

Uzmanlık Tezi

Dr. Çağla Keskin-Sarıtaş

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halit Özsüt

İSTANBUL

2023



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yoğun Bakımda Yatan COVID-19 Olan ve Olmayan Hastaların Bakteriyemi Etken
Dağılımının ve Risk Faktörlerinin Kıyaslanması**

Uzmanlık Tezi

Dr. Çağla Keskin-Sarıtaş

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halit Özsüt

İSTANBUL

2023

ÖNSÖZ

Asistanı olmuş olmaktan gurur duyduğum, yalnızca tıbbi olarak değil birçok konuda da geniş bilgi birikiminden çokça faydalandığım, çalışma azminden ve araştırmacı kişiliğinden çok etkilendiğim, anabilim dalımızın birliğini sağlayan ve her zaman arkamızda duran çok değerli hocam Prof. Dr. Haluk Eraksoy'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktarmasının yanında hekimlik hayatımızda karşılaşacağımız zorluklara karşı bizi hazırlayan, dik duruşlu olmanın ve inandığın doğruları savunmanın ne kadar önemli olduğunu her fırsatta bize gösteren, yerinde ve doğru eleştirel fikirleriyle ufkumu genişleten, asistanlarına karşı her zaman kapısı ve telefonu açık olan, aynı zamanda tez sürecinde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Halit Özsüt'e,

Kendimi değerli hissettiren, bütüncül yaklaşımı ve ayırıcı tanılarıyla vizyonumu genişleten, çalışma azminden çok etkilendiğim, hiçbir zaman yardım isteğimi geri çevirmeyen ve arkadaşça yaklaşan değerli hocam Prof. Dr. Atahan Çağatay'a,

Her zaman enerjisine ve çalışma disiplinine hayran olduğum, bildiklerini her fırsatta aktarmaya çalışan, her konuşmamızda motivasyon kaynağı olan, bir o kadar da sevecen ve yardımsever olan ve bilimin her zaman yanında olmayı bize aşılayan değerli hocam Prof. Dr. Serap Şimşek-Yavuz'a,

Bilgisi ve naif duruşuyla tanımaktan memnun olduğum sevgili hocam Prof. Dr. Oral Öncül'e,

Asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen, başımın her sıkıştığı anda gerek hasta danışmak için gerek sosyal konularda başvurduğumda sabırla dinleyip çözüm bulmaya çalışan sevgili hocam Doç. Dr. Seniha Başaran'a,

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan memnun olduğum değerli uzmanlarımız Uzm.Dr. Zeynep Memiş ve Uzm. Dr. Aysun Benli'ye,

Bilgisine sık sık başvurduğum ve her türlü desteğini esirgemeyen, tez konusu bulmamda da bana yardımcı olan canım uzmanım Uzm.Dr. Gülşah Tunçer'e,

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, adeta bir aile gibi olduğumuz dert ortaklarım Dr. Börçe Aydın, Dr. Selva Ala-Selek ve Dr. Semra Heydarova başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım servis hemşirelerimize, laboratuvar ekibimize, personelimize, sekreterlerimize, kısacası İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm çalışanlarına,

Öğrencilik yıllarımdan beri yanımda olan, birlikte büyüdüğüm ve olgunlaştığım, her koşulda desteği ve sevgisiyle yanımda olarak bana güç veren, tez döneminde de bütün kahrımı çeken sevgili eşim Dr. Tahir Burak Sarıtaş'a,

Bugünlere gelmemde büyük emek ve katkıları olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Vahide Keskin ve babam İsmet Keskin'e, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim canım ablam Gamze Keskin'e, kardeşim Mert Keskin'e,

En içten duygularıyla teşekkürü borç bilirim.

Son olarak özgürlüğümü ve eğitim hakkımı sağlayan devletimizin kurucusu Atatürk'e, fikir ve silah arkadaşlarına ve aziz şehitlerimize saygı ve şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla

Dr. Çağla KESKİN SARITAŞ

2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET.....	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. COVID-19.....	12
2.1.1. COVID-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	12
2.1.2. COVID-19 Klinik Seyir.....	12
2.1.2.1. COVID-19 Hastalarının Yoğun Bakıma Yatış İndikasyonları.....	13
2.1.2.2. COVID-19 Hastalarında İnfeksiyöz Komplikasyonlar.....	13
2.1.2.2.1. Başvuru Sırasındaki Koinfeksiyonlar.....	14
2.1.2.2.2. Latent İnfeksiyonlarda Reaktivasyon.....	14
2.1.2.2.3. Nozokomiyal İnfeksiyonlar.....	14
2.1.2.2.4. Fırsatçı Mantar İnfeksiyonları.....	14
2.1.3. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.4. Radyoloji.....	15
2.1.5. Tanı.....	16
2.1.5.1. Moleküler Testler.....	16
2.1.5.2. Antijen Testi.....	16
2.1.5.3. Antikor Testleri.....	16
2.1.6. Sitokin Fırtınası ve Tedavisinde Kullanılan Anti-inflamatuar İlaçlar.....	17
2.1.6.1. Kortikosteroidler.....	17
2.1.6.2. Tosilizumab	18
2.1.6.3. Anakinra.....	18
2.2. BAKTERİYEMİ VE KAN KÜLTÜRÜ	19
2.2.1. Bakteriyemi Tanımı.....	19
2.2.2. Kan Kültürü Alınmasındaki Genel Kurallar	19
2.2.3. Kan Kültürlerinin Kontaminasyonu.....	20
2.2.4. Pozitif Kan Kültürlerinin Yorumlanması	21
2.3. KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARI.....	21
2.3.1. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu (KDİ) Tanımı	21

2.3.1.1. Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşımı İnfeksiyonları (LTD-KDİ).....	22
2.3.1.2. Mukozal Bariyer Hasarlı, Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşımı İnfeksiyonları (MBH-KDİ)	23
2.3.1.3.Sekonder Kan Dolaşımı İnfeksiyonu.....	24
2.3.1.4.Santral Kateterlerle İlişkili Kan Dolaşım İnfeksiyonu.....	24
2.3.2.Yoğun Bakım Ünitesinde Kan dolaşımı İnfeksiyonları.....	25
2.3.3.Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1.ÇALIŞMA BÖLGESİ.....	27
3.2.ÇALIŞMA POPÜLASYONU.....	27
3.3.VERİ TOPLAMA.....	28
3.4.ÇALIŞMAYLA İLİŞKİLİ TANIMLAR.....	28
3.5.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	30
3.6.İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	32
4.BULGULAR.....	33
5.İRDELEME.....	87
6.SONUÇLAR.....	103
7.KAYNAKLAR.....	105
8.EKLER.....	119
9.ÖZGEÇMİŞ.....	121

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Tüm hasta gruplarındaki ortak parametrelerin dağılımı.....	34
Tablo 2. COVID-19 hastalarının hastaneye başvuru sırasındaki bulgularının dağılımı.....	35
Tablo 3. COVID19 olup KDİ olmayan gruptaki parametrelerin dağılımı.....	35
Tablo 4. KDİ olan hasta gruplarındaki parametrelerin dağılımı.....	36
Tablo 5. KDİ kaynakları.....	37
Tablo 6. Komorbiditelerin dağılımı.....	38
Tablo 7. İmmünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının dağılımı	39
Tablo 8. COVID-19 grubunda hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları.....	40
Tablo 9. KDİ olan hastalarda klinik bulgular.....	41
Tablo 10. KDİ olan laboratuvar bulguları.....	42
Tablo 11: Kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı.....	43
Tablo 12. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasında demografik verilerin karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasında hastaneye başvuru sırasındaki bulguların karşılaştırılması.....	48
Tablo 14. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasındaki sonuçların karşılaştırılması.....	49
Tablo 15. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında komorbiditelerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında immünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 17. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 18. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplara etki eden faktörlerin lojistik regresyonla değerlendirilmesi.....	53
Tablo 19. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi.....	55
Tablo 20. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye komorbiditelerin etkisinin belirlenmesi.....	57
Tablo 21. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguların etkisinin değerlendirilmesi.....	58

Tablo 22. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye immünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının değerlendirilmesi.....	60
Tablo 23. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyonla değerlendirilmesi.....	61
Tablo 24. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması.....	62
Tablo 25. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ'yle ilişkili verilerin karşılaştırılması.....	64
Tablo 26. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında sonuçların karşılaştırılması.....	66
Tablo 27. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında komorbiditelerin karşılaştırılması.....	67
Tablo 28. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ sırasındaki klinik bulgularının karşılaştırılması.....	68
Tablo 29. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ sırasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	69
Tablo 30. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında kan kültüründe üreyen etkenlerin karşılaştırılması.....	71
Tablo 31. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında kan kültüründe üreyen etkenlerin duyarlılıklarının ve çoğul ilaca dirençli bakterilerin (ÇİD) dağılımı.....	72
Tablo 32. COVID-19 hastalarından KDİ olanların ÇİD varlığı ve antibiyotik kullanım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	75
Tablo 33. KDİ olan hastaların ÇİD varlığı ve antibiyotik kullanım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	77
Tablo 34. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etki eden parametrelerin değerlendirilmesi.....	80
Tablo 35. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye komorbiditelerin etkisinin değerlendirilmesi.....	82
Tablo 36. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye KDİ sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguların etkisinin değerlendirilmesi.....	83
Tablo 37. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye kan kültüründe üreyen etkenlerin etkisinin değerlendirilmesi.....	85
Tablo 38. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmesi.....	86

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. YBÜ’de yatan tüm COVID-19 hastalarının dağılımı.....	32
Şekil 2. COVID-19 hastalarının yatış zamanına ve KDİ durumuna göre dağılımı.....	44
Şekil 3. COVID-19 hastalarında dönemlere göre bazı mikroorganizmaların dağılımı.....	45
Şekil 4. Çoğul ilaca dirençli bakterileri dağılımı.....	74
Şekil 5. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanların sağ kalım süreleri açısından karşılaştırılması.....	79

KISALTMALAR

2019-yeni Koronavirüs: 2019-nCoV, SARS-CoV-2

ALT: Alanin aminotransferaz

APACHE-2: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme-2

AST: Aspartat aminotransferaz

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

BSTİ: İngiliz Toraks Görüntüleme Derneği

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CK: Kreatin kinaz

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CRP= C-reaktif protein

ÇİD: Çoğul ilaç dirençli

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSS: Dakika solunum sayısı

ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu

ETA: Endotrakeal aspirat

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FiO₂: Solunan havadaki oksijen fraksiyonu

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
Hb: Hemoglobin
HFNO: Yüksek akımlı nazal oksijen
Ig: İmmünoglobülin
İl-6: İnterlökin -6
İV: İntravenöz
KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu
KNS: Koagülaz-negatif stafilokoklar
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH : Laktat dehidrogenaz
MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu
MRSA : Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*
MV: Mekanik ventilasyon
NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testleri
NIMV: İnvazif olmayan mekanik ventilasyon
PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEEP= Pozitif ekspiryum sonu basıncı
PT: Protrombin zamanı
RNA: Ribonükleik asit
RT-PCR: Gerçek zamanlı PCR
SAPS-2: Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru-2
SARS: Şiddetli akut solunum sendromu
SKB: Sistolik kan basıncı
SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru
SVK: Santral venöz kateter
SpO₂: Pulse oksimetreyle ölçülen oksijen satürasyonu
TPN: Total parenteral nütrisyon
TRR: Tahmini rölatif risk
Üİ: Üriner sistem infeksiyonu
VİP= Ventilatör ilişkili pnömoni
VRE: Vankomisine dirençli enterokok

ÖZET

Giriş ve amaç: COVID-19 (Koronavirus hastalığı 2019), 2020 yılından beri tüm dünyada pandemiye neden olmuştur ve tüm sağlık sistemimizi etkilemiştir, çok sayıda hasta serviste ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, COVID-19'lu hastalarda başlangıçtaki bakteriyel enfeksiyon oranlarının çok düşük olduğu, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra gelişen bakteriyel enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu, özellikle YBÜ'de çok daha yüksek oranlara ulaştığı belirtilmiştir. Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2 yıllık pandemi süresince YBÜ'de yatmakta olan erişkin COVID-19 hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonu (KDİ) etken dağılımlarının, kaynağının, oluşma zamanının ve mortalitenin COVID-19 olmayan hastalarla kıyaslanması, ayrıca KDİ olan COVID-19 hastalarında KDİ'nin gelişmesine neden olan risk faktörlerinin ve mortalite oranlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışma retrospektif olarak planlandı. Çalışma popülasyonu, 18 Mart 2020-18 Nisan 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki YBÜ'lerde 48 saatten fazla yatmış olan, >18 yaş olan hastalardan oluşturuldu. SARS-CoV-2 PCR pozitif olan veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları COVID-19'la uyumlu olan hastalardan oluşan COVID-19 grubu ve SARS-COV-2 PCR negatif olup semptomları ve radyolojik bulgularıyla da COVID-19 dışlanmış olan, YBÜ yatışından >48 saat kan dolaşımı enfeksiyonu (KDİ) gelişen COVID-19 olmayan grup olmak üzere ayrıldı. COVID-19 grubunda da KDİ olan ve olmayan hastalar olarak iki ayrı grup oluşturdu. KDİ tanısı, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre konuldu. Hastaların verileri, hastane bilgi sistemindeki verilerden retrospektif olarak edinildi. Hastanın demografik bilgileri, klinik bilgileri, laboratuvar sonuçları, mikrobiyolojik verileri ve anti-inflamatuvar tedaviler (kortikosteroid, tosilizumab, anakinra gibi) hasta takip formlarına kaydedildi. Mikrobiyolojik veriler kültür temelli olup, klinik gereklilik üzerine alınan kan, balgam, trakeal aspirat, brokoalveolar lavaj, idrar, yara yeri, kateter ucu, batin içi sıvı kültür sonuçlarından oluşmaktaydı. İdentifikasyon ve antibiyogram için biyokimyasal testler, disk difüzyon testi veya BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. COVID-19 olan grupta; KDİ olan ve olmayan hastalar, KDİ risk faktörleri ve mortalite açısından kıyaslandı. KDİ olan gruptaysa; COVID-19 olan ve olmayan hastalar etken dağılımı, KDİ kaynağı, KDİ'ye neden olan faktörler, KDİ sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları, mortalite açısından kıyaslandı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Niceliksel verilerde; normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student'ın t-testi, normal dağılım

göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerde; χ^2 testi, Fisher'in kesin testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Yates süreklilik düzeltmesi kullanıldı. Çok değişkenli varyans analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağ kalım analizi için Kaplan Meier yöntemi ve Log-Rank testi kullanıldı. p değerinin <0.05 olması, istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamız, 148'i COVID-19 olup KDİ olmayan, 127'si COVID-19 olup KDİ olan ve 107'si COVID-19 olmayıp KDİ olan olmak üzere, 241'i (%63.1) erkek ve 141'i (%36.9) kadın olan toplam 382 olguyla yapıldı. Olguların yaş ortalaması 65.91 ± 13.74 'tü. COVID-19 olan grupta KDİ olan ve olmayan hastaları kıyasladığımızda, komorbiditeler ve YBÜ'ye kabul sırasındaki SAPS-2, APACHE-2 skorları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Serviste yattığı gün sayısı ($p=0.018$), KDİ olmayanlarda olanlara göre daha yüksekti. YBÜ öncesinde serviste yattığı gün sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). YBÜ'de yattığı gün sayısı ($p=0.000$), mekanik ventilasyon süresi ($p=0.000$), hastaneye başvuru sırasında oksijen ihtiyacı (lt/dk) ($p=0.030$) ve DSS ≥ 30 olması ($p=0.035$), santral venöz kateter kullanımı ($p=0.000$), yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanım oranı ($p=0.000$), HFNO/NIMV kullanım oranı ($p=0.000$) YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma oranı ($p=0.000$); KDİ olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İmmünomodülatör ilaç (kortikosteroid ve/veya anakinra/tosilizumab) kullanım oranı ($p=0.038$) ve tosilizumab monoterapisi alma oranı ($p=0.05$), KDİ olan grupta olmayanlara göre daha yüksek oranda bulundu. Hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar bulgularından prokalsitonin ($p=0.04$) ve ferritin ($p=0.035$), KDİ olanlarda olmayanlardan daha yüksek bulundu. Ayrıca yatıştan itibaren 60 günlük mortalite oranları açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı, KDİ olanlarda olmayanlara göre mortalite oranı yüksekti ($p=0.000$). KDİ olanlarda olmayanlara göre YBÜ yatışından itibaren hastanede kalış süresi uzadı ($p=0.000$). Mortal sonlanan hastalarda KDİ olmayan hastalar, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha erken dönemde mortal sonlandı ($p=0.000$). Çok değişkenli analizdeyse hastaneye başvuruda DSS ≥ 30 olması [tahmini rölatif risk (TRR): 2,342 (%95 CI:1,12-4,897) $p=0.024$], yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı [TRR: 3,137 (%95 CI:1,321-7,451) $p=0.010$], YBÜ'de yattığı gün sayısı [TRR: 1,091 (%95 CI: 1,011-1,177) $p=0.026$] ve mekanik ventilasyon süresi [TRR: 1,098 (% 95 CI: 1,011-1,177) $p=0.039$] KDİ risk faktörleri olarak bulundu.

COVID-19 hastalarından mortal sonlanan hastalarda mortal sonlanmayanlara göre; yaş ($p=0.000$), Charlson komorbidite indeksi ($p=0.000$), komorbidite varlığı ($p=0.002$), SAPS-2

skoru (p=0.000), APACHE-2 skoru (p=0.000), renal replasman tedavisi alma oranı (p=0.030), YBÜ’de yatış süresince mekanik ventilasyona bağlanma oranı (p=0.000), KDİ görülme oranı (p=0.000), başvuru sırasında prokalsitonin (p=0.001) ve D-dimer (p=0.046) değerleri, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu kullanan hastalarda mortalite oranı daha düşüktü (p=0.033). Çok değişkenli analizde SAPS-2 skoru [TRR: 3,095 (%95 CI: 1,969-4,865) p=0.000] ve YBÜ’de yatış süresince mekanik ventilasyona bağlanma oranı [TRR: 9,314 (%95 CI: 3,878-22,37) p=0.000] COVID-19 hastalarında mortalite risk faktörleri olarak saptandı.

KDİ olan hastalar grubunda; COVID-19 olan ve olmayanlar kıyaslandığında, komorbiditeleri açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). KDİ öncesindeki hastanede kaldığı, YBÜ’de kaldığı ve mekanik ventilasyon süresi açısından COVID-19 olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). YBÜ’ye kabul sırasındaki SAPS-2 skoru (p=0.06), KDİ sırasındaki SOFA skoru (p=0.000) ve Pitt bakteriyemi skoru (p=0.000), KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı (p=0.045), KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlı hastaların oranı (p=0.000) COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti. Charlson komorbidite indeksi (p=0.024), serviste yattığı gün sayısı (p=0.02), renal replasman tedavisi (p=0.010) ve total parenteral nutrisyon (TPN) alma oranı (p=0.001), son 3 ayda antibiyotik kullanım oranı (p=0.026), COVID-19 olmayanlarda olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. COVID-19 olanlarda, KDİ odağı açısından alt solunum yolu infeksiyonlarının görülme oranı (%43,3’e %26, p=0.000) ve etken olarak *Acinetobacter baumannii* görülme oranı (%24,4’e %5,6, p=0.000) COVID-19 olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. KDİ sırasındaki klinik bulgulardan desatürasyon (p=0.022), COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sıkı. PaO₂/FiO₂ (p=0.000) COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha düşük görüldü. KDİ sırasındaki laboratuvar bulguları kıyaslandığında, lenfosit sayısı (p=0.05), c-reaktif protein (CRP) (p=0.019), prokalsitonin (p=0.001), d-dimer düzeyi (p=0.011), COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulundu. Hemoglobin (Hb) (p=0.000), nötrofil/lenfosit sayısı (p=0.01), laktat dehidrogenaz (LDH) (p=0.000), fibrinojen (p=0.000) COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Çoğul ilaç dirençli (ÇİD) bakteri oranı, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksekti (%69,5’e %48,5, p=0.002). COVID-19 olanlarda, Gram-negatif çomakların arasındaki ÇİD oranı, COVID-19 olmayanlara göre anlamlı yüksekti (%81,7’ye %62,7, p=0.020). Gram pozitif koklar arasında ÇİD oranı açısından iki grup arasında fark yoktu (p>0.05). KDİ olan hastalarda KDİ öncesinde hastanede yatış sırasında antibiyoterapi alma süresinin ÇİD ve Gram-negatif ÇİD bakteri gelişenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı

(p=0.000). COVID-19 olanlarda olmayanlara göre ampirik tedavi, istatistiksel anlamlı olarak daha düşük oranda uygundu (p=0.031) ve tedavide eskalasyon (p=0.009) daha fazla yapılması gerekti. COVID-19 olanlar olmayanlara göre yatış sonrasında (p=0.000) ve KDİ sonrasında (p=0.045) daha erken dönemde mortal sonlandı. COVID-19 olmayan hasta grubu, KDİ sonrasında daha uzun süre hastanede kaldı (p=0.023). Mortalite oranları açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.071), ancak Log Rank testiyle sağ kalım süreleri açısından kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.032).

KDİ olan hastalarda mortal sonlananlarda mortal sonlanmayanlara göre; yaş (p=0.013), Charlson komorbidite indeksi (p=0.008), KOAH tanısı (p=0.041), SAPS-2 skoru (p=0.000), APACHE-2 skoru (p=0.000), mekanik ventilasyon süresi (p=0.013) , KDİ sırasında mekanik ventilasyona bağlı olma oranı (p=0.000) , renal replasman tedavisi oranı (p=0.049), KDİ sırasındaki Pitt (p=0.000), ve SOFA (p=0.000) skoru, KDİ sırasında taşikardi (p=0.042) ve inotrop ihtiyacı (p=0.000) olma oranı, LDH (p=0.002), laktat (p=0.000) değerleri, KDİ etkeni olarak karbapeneme direnli *Klebsiella Pneumoniaea* (p=0.008) veya Gram-negatif ÇİD (p=0.048) görülme oranı istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. PaO₂/FiO₂, mortal sonlananlarda mortal sonlanmayanlara göre daha düşüktü (p=0.000). Çok değişkenli analizde Pitt bakteriyemi skoru, KDİ olan hastalarda mortalite risk faktörü olarak saptandı [TRR: 1,548 (% 95 CI: 1,235-1,939) p=0.000].

Sonuçlar: YBÜ’de yatan ve COVID-19 olan; yatış süreleri ve mekanik ventilasyon süreleri uzamış hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu açısından daha dikkatli olunmalıdır, bu hasta grubunda mortalitenin çok yüksek olduğu bilinmelidir.

COVID-19 hastalarında diğer hastalara göre, KDİ’nin daha ağır bulgularla seyrettiği ve sağ kalımın daha düşük olduğu, çoğul ilaç dirençli bakterilerin daha yüksek oranlarda olduğu göz önünde bulundurularak, bu hastalarda özellikle gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır ve infeksiyon kontrol önlemlerine daha çok önem verilmelidir. El hijyeni ve temas izolasyonu önlemlerine uyum konusunda personel eğitimine odaklanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kan dolaşımı infeksiyonu, SARS-CoV-2, yoğun bakım ünitesi, nozokomiyal infeksiyon

ABSTRACT

Objectives: COVID-19 (Coronavirus disease 2019) has caused a pandemic all over the world since 2020 and has affected our entire health system, and many patients have been hospitalized to the service and intensive care unit (ICU). In the studies, it was reported that the initial bacterial infection rates in patients with COVID-19 were very low, the bacterial infection rates that developed 48-72 hours after hospitalization were high, and they reached much higher rates especially in the ICU. In our study, it was aimed to compare the causative microorganisms of bloodstream infection, source of infection, time of occurrence and mortality in adult COVID-19 patients hospitalized in the ICU at Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine during the 2-year pandemic with those of patients without COVID-19. In addition, risk factors that cause bacteremia in COVID-19 patients with bacteremia and mortality rates were investigated.

Materials and methods: The study was planned retrospectively. The study population consisted of patients aged >18 years who were hospitalized for more than 48 hours in the ICUs of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between 18 March 2020 and 18 April 2022. The patients were divided into two groups. One of these groups was the COVID-19 group, which consisted of patients who were positive for SARS-COV-2 PCR or whose chest computed tomography (CT) findings were compatible with COVID-19. The other was the non-COVID-19 group, which consisted of SARS-COV-2 PCR-negative patients whose symptoms and radiological findings excluded COVID-19 and who developed bloodstream infection (BSI) >48 hours after ICU admission. In the COVID-19 group, two separate groups were formed as patients with and without BSI. The diagnosis of BSI was made according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria. The data of the patients were obtained retrospectively from the data in the hospital information system. The patient's demographic information, clinical information, laboratory results, microbiological data and anti-inflammatory treatments (such as corticosteroid, tocilizumab, anakinra) were recorded in the patient follow-up forms. Microbiological data were culture-based and consisted of blood, sputum, tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage, urine, wound site, catheter tip, and intra-abdominal fluid culture results. Biochemical tests, disk diffusion test or automated system (PHOENIX) (Becton Dickinson, ABD) were used for identification and antibiogram. In the group with COVID-19; patients with and without BSI were compared in terms of BSI risk factors and mortality. In the group with BSI; patients with and without COVID-19 were compared in terms of agent distribution, source of BSI, factors that cause BSI, clinical and laboratory findings during BSI, and mortality. IBM SPSS Statistics 22 program was used for

statistical analysis. In quantitative data; Student's t-test was used for the comparison of normally distributed parameters, and Mann-Whitney U test was used for the comparisons of non-normally-distributed parameters. In qualitative data; Chi-square test, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton test and Continuity (Yates) correction were used. Logistic regression analysis was used for multivariate analysis of variance. Kaplan Meier analysis and Log Rank test were used for survival analysis. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Our study included 241 patients, including 148 with COVID-19 without BSI, 127 with COVID-19 and BSI, and 107 with non-COVID-19 and BSI. It was performed with a total of 382 cases, of which 63.1% were male and 141 (36.9%) were female. The mean age of the cases was 65.91 ± 13.74 years. When we compared the patients with and without BSI in the patient group with COVID-19, no significant difference was found in terms of comorbidities and SAPS-2 and APACHE-2 score at admission to ICU ($p>0.05$). There was no significant difference in comorbidities and SAPS-2, APACHE-2 scores between patients with and without BSI in the group with COVID-19 ($p>0.05$). The number of days spent in the service ($p=0.018$), was found to be statistically significantly higher in those without BSI than in those with. There was no significant difference between the two groups in terms of the number of days spent in the service before ICU ($p>0.05$). The number of days in the ICU ($p=0.000$), the duration of mechanical ventilation ($p=0.000$), the oxygen requirement at the time of admission to the hospital (lt/min) ($p=0.030$) and $DSS \geq 30$ ($p=0.035$), use of central venous catheter ($p=0.000$), rate of antibiotic use in the last 1 month before hospitalization ($p=0.000$), rate of use of HFNO/NIMV ($p=0.000$), length of stay in the ICU rate of mechanical ventilator attachment throughout ($p=0.000$); was found to be statistically significantly higher in those with BSI than in those without. The rate of use of immunomodulatory drugs (use of corticosteroids and/or anakinra/tocilizumab) ($p=0.038$) and the rate of receiving tocilizumab monotherapy ($p=0.05$) were found to be higher in the BSI group than in the non-BSI group. Among the laboratory findings at the time of admission to the hospital, procalcitonin ($p=0.04$) and ferritin ($p=0.035$) were found to be higher in the BSI group than in the non-BSI group. In addition, a significant difference was found between these two groups in terms of 60-day mortality rates from hospitalization. The mortality rate was higher in those with BSI than in those without ($p=0.000$). Patients with BSI had longer hospital stays after ICU admission than those without ($p=0.000$). Statistically significant earlier death was observed in patients without bacteremia in patients with mortality ($p=0.000$). In multivariate analysis, respiratory rate per minute ≥ 30 at admission to hospital [estimated relative risk (ERR): 2.342 (95% CI:

1.12-4.897) $p=0.024$], antibiotic use in the last 1 month prior to hospitalization [ERR: 3.137 (95% CI: 1.321-7.451) $p=0.010$], length of stay in ICU [ERR: 1.091 (95% CI: 1.01-1.177) $p=0.026$], and duration of mechanical ventilation [ERR: 1.098 (95% CI: 1.01-1.177) $p=0.039$] was found to be a BSI risk factors.

The patients with COVID-19; when comparing those death people and survivor, age ($p=0.000$), Charlson comorbidity index ($p=0.000$), presence of co-ordination ($p=0.002$), SAPS-2 score ($p=0.000$), APACHE-2 score ($p=0.000$), rate of receiving renal replacement therapy ($p=0.030$), the rate of mechanical ventilation during ICU stay ($p=0.000$), the incidence of BSI ($p=0.000$), procalcitonin ($p=0.001$) and d-dimer ($p=0.046$) values at the time of admission to the hospital were statistically significantly higher found. The mortality rate was lower in patients using tocilizumab and corticosteroid combination ($p=0.033$). SAPS-2 score in multivariate analysis [TRR: 3.095 (95% CI: 1.969-4.865) $p=0.000$] and rate of mechanical ventilation during ICU stay [TRR: 9.314 (95% CI: 3.878-22.37) $p=0.000$] were found to be risk factors for mortality in COVID-19 patients.

In the group of patients with BSI; when comparing those with and without COVID-19, was no significant difference in terms of comorbidities ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups with and without COVID-19 in terms of hospital stay, ICU stay and mechanical ventilation time before BSI ($p>0.05$). SAPS-2 score at admission to ICU ($p=0.06$), SOFA score ($p=0.000$) and Pitt bacteremia score ($p=0.000$) during BSI, number of days on antibiotics before BSI ($p=0.045$), the proportion of patients on mechanical ventilator during BSI ($p=0.000$) was higher in those with COVID-19 than in those without. Charlson comorbidity index ($p=0.024$), number of days spent in the ward ($p=0.02$), rate of receiving renal replacement therapy ($p=0.010$) and total parenteral nutrition (TPN) ($p=0.001$), rate of antibiotic use in the last 3 months ($p=0.026$) was statistically significantly higher in those without COVID-19 than in those without. In those with COVID-19, the incidence of lower respiratory tract infections as a source of BSI (%43.3 vs %26, $p=0.000$) and the incidence of *Acinetobacter baumannii* as the causative agent of BSI (%24.4 vs. %5.6, $p=0.000$) were statistically significantly higher than those without COVID-19.

When laboratory findings during BSI were compared; lymphocyte count ($p=0.05$), C-reactive protein (CRP) ($p=0.019$), procalcitonin ($p=0.001$), D-dimer level ($p=0.011$) were found to be lower in patients with COVID-19 compared to those without. Hemoglobin (Hb) ($p=0.000$), neutrophil/lymphocyte count ($p=0.01$), lactate dehydrogenase (LDH) ($p=0.000$), fibrinogen ($p=0.000$) were found to be higher in patients with COVID-19 compared to those without.

Rather than clinical findings, desaturation ($p=0.022$) was statistically significantly more common in patients with COVID-19 than in those without, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.000$) was found to be lower in patients with COVID-19 compared to those without. The rate of multidrug resistant (MDR) bacteria was significantly higher in those with COVID-19 than in those without (69.5% vs. 48.5%, $p=0.002$). In those with COVID-19, the rate of MDR among Gram-negative rods was significantly higher than in those without COVID-19 (81.7% vs. 62.7%, $p=0.020$). There was no difference between the two groups in terms of MDR rate among Gram-positive cocci ($p>0.05$). In patients with BSI, the duration of receiving antibiotic therapy during hospitalization before BSI was found to be statistically significantly longer in patients with MDR and Gram-negative MDR bacteria ($p=0.000$). Empirical treatment was statistically significantly lower in patients with COVID-19 than those without it ($p=0.031$), and escalation was required more in treatment ($p=0.009$). Patients with COVID-19 had an earlier mortality after hospitalization ($p=0.000$) and after BSI ($p=0.045$), compared to those without COVID-19. The patients without COVID-19 stayed in the hospital longer after BSI ($p=0.023$). There was no statistical difference between the two groups in terms of mortality rates ($p=0.071$), but they were compared in terms of survival times with the Log Rank test and a statistically significant difference was found ($p=0.032$).

In patients with BSI, when comparing those death people and survivor; age ($p=0.013$), Charlson comorbidity index ($p=0.008$), COPD diagnosis ($p=0.041$), SAPS-2 score ($p=0.000$), APACHE-2 score ($p=0.000$), mechanical ventilation time ($p=0.013$), the rate of being dependent on mechanical ventilation during BSI ($p=0.000$), rate of renal replacement therapy ($p=0.049$), Pitt ($p=0.000$) and SOFA ($p=0.000$) score during BSI, rate of tachycardia ($p=0.042$) and inotrope requirement ($p=0.000$) during BSI, LDH ($p=0.002$), lactate ($p=0.000$) values, the incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ($p=0.008$) or Gram-negative MDR ($p=0.048$) as a BSI agent was found to be statistically more significant. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was lower in those death people than in survivors ($p=0.000$) In multivariate analysis, Pitt bacteremia score was found to be a risk factor for mortality in patients with BSI [TRR: 1,548 (% 95 CI: 1,235-1,939) $p=0.000$].

Conclusions: It should be noted that more attention should be paid in terms of bloodstream infection in patients with COVID-19 who are hospitalized in the ICU and whose length of stay and mechanical ventilation durations are prolonged, it should be known that mortality is very high in this patient group.

Considering that bacteremia is more severe in patients with COVID-19 than other patients, survival is lower, and multidrug-resistant bacteria are at higher rates, unnecessary antibiotic

use should be avoided in these patients and more importance should be given to infection control measures. The focus should be on staff training on compliance with hand hygiene and contact isolation measures.

Keywords: COVID-19, bloodstream infection, SARS-COV-2, intensive care unit, nosocomial infection



1.GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 (Koronavirus hastalığı 2019), tüm dünyada pandemiye neden olmuştur ve tüm sağlık sistemimizi etkilemiştir. Solunum yetmezliği ve multisistemik inflamatuvar yanıt tablosuna neden olması nedeniyle hastane yatışları ve yoğun bakım ünitesi desteği gerekmiştir. COVID-19 hastalarında, hastane başvurusundaki ve yatış sırasındaki sekonder bakteriyel infeksiyonlar incelenmiştir. COVID-19 hastalarının başvuru sırasında %3.5'inde bakteriyel koinfeksiyon ve tüm hastaların %14.3'ünde sekonder bakteriyel infeksiyon saptanmıştır. Bakteriyel infeksiyon, ağır hastalarda daha sık görülmüştür (1). Daha sonra yapılan birkaç çalışmada da COVID-19'lu hastalarda, başlangıçtaki bakteriyel koinfeksiyon oranlarının %2-3, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra gelişen bakteriyel infeksiyon oranı %6-7, yoğun bakımda yatan hastalarda %33'lerde olduğu görülmüştür (2, 3).

2020 yılındaki COVID-19'lu hastalardaki bakteriyemilerle, 2019 ve 2018'deki COVID-19 olmayan hastalardaki bakteriyemilerinin kıyaslandığı İspanya'da yapılan bir çalışmada, hastane kaynaklı bakteriyemilerin, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (%95'e %30). COVID-19 hastalarında, bakteriyemi olgularının çoğu YBÜ'de yatan hastalardan oluşmaktaydı (%70.5) (4).

İtalya'da 8 yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği COVID-19'lu hastalarda bakteriyel infeksiyonların incelendiği çok merkezli prospektif çalışmada, COVID-19'lu hastaların %36.3'ünde en az bir kez nozokomiyal infeksiyon atağı gelişmiştir. YBÜ'de 7 günden daha fazla kalmanın nozokomiyal infeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli olduğu ve nozokomiyal infeksiyonun mortalitede artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bakteriyel infeksiyon gelişenlerde; mekanik ventilasyon süresinin, YBÜ ve hastanede kalış süresinin uzadığı görülmüştür (5).

COVID-19'lu hastalarda kan dolaşımı infeksiyonlarında (KDI), Gram-pozitif kokların [özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve enterokokların] normal popülasyona göre artmış olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır (6, 7). Hastane kaynaklı Gram-negatif çomakların daha yaygın olduğunu bildiren yayınlar da vardır (3). Kandidemilerin de normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (4).

COVID-19 hastalarında, bakteriyemilerin genelde 5.günden sonra ortaya çıktıkları görülmüştür (6). İnfeksiyon odağı olarak kateterle ve ventilatör ilişkili pnömoniyle (VİP) ilişkili bakteriyemiler sık olmakla birlikte, nedeni belirlenemeyen bakteriyemi oranları %45 civarında olmak üzere daha sık görülmüştür (6).

Pandemi döneminde hastalara kortikosteroid, tosilizumab, anakinra gibi anti-inflamatuar tedaviler uygulanmış olup İtalya’da yapılan bir çalışmada, kortikosteroid ve tosilizumab kullanımıyla bakteriyemiler arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (8).

COVID-19 hastalarında hastaneye başvuru sırasında oksijen satürasyonunun düşük olması, mental durumda değişikliğin olması, mekanik ventilasyon süresi, santral kateter kullanılması, sürekli renal replasman uygulanması kan dolaşımı infeksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (9).

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde de pandemi süresince YBÜ’de çok sayıda COVID-19 olan ve olmayan hasta takip edilmiştir. Litaratürdeki çalışma sürelerine göre daha uzun olacak şekilde, 2 yıllık bir dönemi kapsayan verileri, retrospektif olarak incelemeye karar verdik. YBÜ’de yatmakta olan erişkin COVID-19 hastalarındaki KDİ etken dağılımlarının, KDİ kaynağının, KDİ oluşma zamanının ve mortalite oranlarının, COVID-19 olmayan hastalarla kıyaslanması; KDİ olan COVID-19 tanılı hastalarda KDİ gelişimine neden olan risk faktörlerinin, mortalite oranlarının ve mortaliteye etki eden faktörlerin incelenmesi planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. COVID-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirildi. Başlangıçtaki vakaların çoğu, epidemiyolojik olarak suda yaşayan hayvanların ve canlı hayvanların satıldığı Huanan deniz ürünleri toptancı pazarıyla bağlantılıydı (10). Yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak, bu hastaların alt solunum yolu örneklerinde bilinmeyen bir betakoronavirus saptandı. 2019-yeni Coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılan virüsü izole etmek için insan hava yolu epitel hücreleri kullanıldı (11).

Filogenetik olarak, yeni koronavirüsün SARS (ağır akut solunum sendromu) (~%79 benzerlik) ve MERS (Orta Doğu solunum sendromu) (~%50 benzerlik) dahil olmak üzere insanları infekte eden koronavirüslerden çok, yarasalardan kaynaklanan iki koronavirüs suşuna (~%88 benzerlik) daha benzer olduğu bulundu (12).

Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae çalışma grubu, 11 Şubat 2020'deki soy oluş ve taksonomiye dayanarak virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırdı (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ortaya çıkan hastalığı COVID-19 olarak adlandırdı (14).

Şubat 2020 itibarıyla İngiltere, Brezilya, İspanya, İtalya ve İran başta olmak üzere birçok ülkede salgın kendini gösterdi. Vakaların artışıyla birlikte 11 Mart 2020 tarihinde, DSÖ tarafından pandemi ilan edildi (15). Aynı gün Türkiye'den de ilk vaka bildirildi.

2.1.2. COVID-19 Klinik Seyir

COVID-19, asemptomatik seyredebilir. Semptomatik seyredenler; ateş, kuru öksürük ve halsizlikle seyreden hafif vakalardan, nefes darlığı olan, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı gerektiren, ARDS ve multipl organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen ağır vakalara kadar değişkenlik gösterir (16). Hastaların %20 kadarında akciğer tutulumu görülmüştür. Ağır vakalar, COVID-19 hastalarının %19'unu oluşturmaktaydı. Ağır hastalar, dispne, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$, kan oksijen satürasyonu $\leq \%93$, PaO_2 (parsiyel arteriyel oksijen basıncı) / FiO_2 (solunan havadaki oksijen fraksiyonu) oranı $< 300 \text{ mmHg}$ ve/veya akciğer infiltrasyonunu $> \%50$ olan hastalardır (17). Ağır hastalarda mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği, şok, dissemine koagülopati ve YBÜ'ye yatışı gerektiren organ yetmezlikleri görülebilir (18). COVID-19 şiddetiyle ilişkilendirilen risk faktörlerinden bazıları, ileri yaş, siyah etnik köken, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

(KOA), gebelik, immün yetmezlik, kronik böbrek hastalığı kronik karaciğer hastalığı, kronik metabolik hastalıklar (diyabet dahil), kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalıklar) ve obezitedir (18, 19, 20).

2.1.2.1. COVID-19 Hastalarının Yoğun Bakıma Yatış İndikasyonları

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 12 Nisan 2022 tarihli COVID-19 rehberine göre (21), şu durumlarda hastanın yoğun bakıma yatırışı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Dispne ve solunum distressi olması
- Solunum sayısı $\geq 30/\text{dk}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ olması
- İzlemde oksijen ihtiyacının artması
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO_2 (oksijen saturasyonu) $< \%90$ veya $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ olması
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) $< 90 \text{ mmHg}$) veya bazal SKB'dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı $< 65 \text{ mmHg}$, taşikardi (kalp atımı $> 100/\text{dk}$) olması
- Akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünoşüpresyon durumu
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat $> 2 \text{ mmol/L}$ olması
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve kutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

2.1.2.2. COVID-19 Hastalarında İnfeksiyöz Komplikasyonlar

COVID-19'lu bazı hastalar, ilk tanı anında veya tedavi sırasında gelişen ek infeksiyonlara sahip olabilir. Bu koinfeksiyonlar, tedaviyi ve iyileşmeyi zorlaştırabilir. Yaşlı hastalar veya belirli komorbiditeleri veya bağışıklık sistemini baskılayıcı durumları olan kişiler, bu infeksiyonlar için daha yüksek risk altındadır. COVID-19'un tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve interlökin-6 inhibitörleri, infeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir, ancak uygun şekilde kullanıldığında, yararları risklerinden daha fazladır (22).

2.1.2.2.1. Başvuru Sırasındaki Koinfeksiyonlar

Çoğu kişi yalnızca SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla başvurursa da, influenza ve diğer solunum virusları dahil olmak üzere eşlik eden viral enfeksiyonlar bildirilmiştir (22).

Toplumdan edinilmiş bakteriyel pnömoni de rapor edilmiştir, ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerde %0-6 oranlarında olup nadirdir. Bakteriyel pnömoni için ek kanıt olmadıkça (örneğin; lökositoz, görüntülemeye hava bronkogramlarıyla birlikte infiltrat varlığı) antibakteriyel tedavi genellikle önerilmez (22, 23).

2.1.2.2.2. Latent Enfeksiyonlarda Reaktivasyon

Şu anda elimizdeki verilerin sınırlı olmasına karşın, tedavi olarak immünomodülatör kullanan COVID-19 hastalarında, altta yatan kronik Hepatit B virusunun ve latent tüberkülozün reaktifte olduğuna dair olgu raporları vardır (24, 25, 26).

Herpes simpleks virusunun ve varisella zoster virusunun enfeksiyonlarının reaktivasyonu da rapor edilmiştir (27).

Tosilizumab ve kortikosteroidlerle tedavi sırasında, COVID-19 hastalarında şiddetli ve yayılmış ağır seyirli strongiloidiyaz vakaları bildirilmiştir (28, 29).

2.1.2.2.3. Nozokomiyal Enfeksiyonlar

COVID-19'la hastaneye yatırılan hastalar, hastane kökenli pnömoni (ventilatörle ilişkili pnömoni dahil), kateterle ilişkili bakteriyemi veya fungemi, kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ve *Clostridioides difficile*'yle ilişkili ishal gibi yaygın nozokomiyal enfeksiyonlara yakalanabilirler. Bu enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi, bu hastalarda sonuçların iyileştirilmesi için önemlidir (30).

2.1.2.2.4. Fırsatçı Mantar Enfeksiyonları

COVID-19'la hastanede yatan hastalarda, aspergilloz ve mukormikoz dahil olmak üzere invazif mantar enfeksiyonları bildirilmiştir (31,32). Bu enfeksiyonlar, nispeten nadir görülmekle birlikte ölümcül olabilir ve daha çok bağışıklığı baskılanmış veya mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda görülebilir (32). Mukormikoz vakaları çoğunlukla diyabet veya kortikosteroid kullanımıyla ilişkilidir (33).

2.1.3. Laboratuvar Bulguları

Yapılan araştırmalarda bazı laboratuvar parametrelerinin, COVID-19 seyrinin şiddetiyle ve mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), aminotransaminaz düzeyleri ağır hastalarda daha yüksek bulunmuştur (34).Kötü prognozla en çok ilişkili olan parametre lenfopenidir (34). Yapılan  alışmalar, COVID-19 hastalarında, nötrofil/lenfosit oranının, sistemik inflamatuvar yanıt hakkında fikir sağlayarak hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu göstermiştir (35, 36).

COVID-19 patogenezinde, hiperinflamasyona bağlı hiperkoag lapati de söz konusu olabilir, bu nedenle fibrinojen ve d-dimer düzeylerinin yüksekliğinin, prognoz ve mortalite için anlamlı olduğu bulunmuştur (37). PT (protrombin zamanı) ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değerleri de ağır seyreden hastalarda yüksek bulunmuştur

2.1.4.Radyoloji

Toraks BT, COVID-19 pnömonisi tanısında altın standart olmamakla birlikte, tanının hızlı konulması gereken pandemi koşullarında yüksek duyarlılık oranı, hızlı ve ulaşılabilir olması nedeniyle sıklıkla gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) testleriyle birlikte kullanılmaktadır (39).

Toraks BT'nin COVID-19 akciğer tutulumunu saptamadaki duyarlılığının %80-90 arasında ve özgüllüğünün %82,9-96 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu da ilgili görüntüleme bulgularını tanıma ve yorumlamanın önemini göstermektedir (40).

Toraks BT, COVID-19'un hem pulmoner komplikasyonlarını (akut solunum sıkıntısı sendromu, pulmoner emboli ve kalp yetmezliği) saptamak için değerlidir, hem de akciğer tutulumunun yaygınlığı, hastalık şiddetiyle ilgili fikir sağlayabilir (41).

İngiliz Toraks Görüntüleme Derneği (BSTI), toraks BT tutulumunun şiddetiyle ilgili şu şekilde bir sınıflandırma yapmıştır (42):

- 1) Hafif tutulum; üç veya daha az odakta hepsi 3 cm'den dar buzlu cam dansitesi
- 2) Orta-ağır tutulum;   ten fazla odakta veya 3 cm'den geniş buzlu cam dansitesi veya konsolidasyon
- 3)Ağır tutulum: Her iki akciğerde tüm loblarda tutulum söz konusu olup lezyonların en az   n n 3 cm'den geniş olması

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Moleküler Testler

SARS-CoV-2 nükleik asidinin moleküler yöntemlerle saptanması altın standarttır (43).

RT-PCR, nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde çalışılan bir tanı testidir. Tanı için ilk tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerin alınmasıdır. Alternatif olarak, intübe hastalarda trakeal aspirat ve mini-BAL gibi alt solunum yolu örnekleri kullanılabilir (44). Bir metaanalizde, nazofaringeal sürüntülerde ve balgam örneklerinde SARS-CoV-2 RNA saptanması için RT-PCR duyarlılığının %73,3 ve %97,2 olduğu görülmüştür (45).

Mevcut nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), genomik viral ribonükleik asiti (RNA) saptar, ancak replikatif virüsü replikatif olmayan virustan ayırt edemez. Bu durumda, biyogüvenlik nedenleriyle klinik laboratuvarlarda rutin olarak yapılmayan ve muhtemelen NAAT'tan daha az duyarlı olan viral kültür gerekir (46).

Klinik olarak COVID-19 şüphesi yüksek olan, ancak ilk nükleik asit taramasında testi negatif olan bireyler için, tekrarlanan sürüntü testleriyle birlikte toraks BT taramasının kullanılmasını öneren görüşler olup, Çin'de yapılan bir çalışmada RT-PCR testi negatif olan hastaların %70'inde COVID-19 için tipik BT bulguları saptanmıştır (47) (48).

2.1.5.2. Antijen Testi

Antijen temelli tanı testleri (viral antijenleri tespit eden), laboratuvar temelli NAAT'lardan daha az duyarlıdır, ancak yüksel bir özgüllüğü vardır. Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken döneminde en yüksek duyarlılığa sahiptir (49).

Asemptomatik kişilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu saptamak veya dışlamak, daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğu doğrulanmış bir kişinin hala bulaşıcı olup olmadığını belirlemek için antijen testlerinin tarama testleri olarak kullanılmasına dair veriler giderek artmıştır (50).

2.1.5.3. Antikor Testleri

Semptom başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı için serolojik testlerin kullanılması önerilmez. Semptom başlangıcından 3-4 hafta sonra

NAAT'la birlikte serolojinin kullanılması, geçirilmiş infeksiyonu saptamak için duyarlılığı ve özgüllüğü en üst düzeye çıkarır (51).

Klinik şüphenin yüksek olduğu ve tekrarlayan NAAT testleri negatif olan semptomatik hastalarda COVID-19 infeksiyonuna dair kanıt sağlamak için immünoglobülin G (IgG) antikorunun kullanılmasını önerilir. IgM bakılmasıyla ilgili bir öneri yoktur (52).

2.1.6. Sitokin Fırtınası ve Tedavisinde Kullanılan Anti-inflamatuvar İlaçlar

COVID-19'un ağır seyrettiği hastalarda, çoğunlukla hastalığın 9-12.günlerinde, "sitokin fırtınası" olarak bilinen, SARS-CoV-2 virusuna karşı konak bağışıklık yanıtının artması sonucu kontrolsüz proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla seyderen agresif bir inflamatuvar yanıt oluşur (52).

Sitokin fırtınası, T lenfositlerin, makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin hızlı çoğalması ve hiperaktivasyonu, 150'den fazla inflamatuvar sitokin ve immün veya immün olmayan hücreler tarafından salınan kimyasal araçların aşırı üretimiyle karakterize olan, ölümcül olması olası olan bir klinik tablodur. Viral infeksiyonlarda; proinflamatuvar sitokinlerin anormal salınımı, akciğer mikrovasküler ve alveoler epitel hücre bariyerine zarar vererek vasküler sızıntıya, akciğer epiteli ve endotel hücre apoptozuna yol açar, bu da alveolar ödem ve hipoksiye yol açar. İnterlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) içeren proinflamatuvar sitokinlerin ve C-C motifli kemokin ligand 2 (CCL2), CCL5, interferon gamayla indüklenebilir protein 10 (IP-10) ve CCL3 gibi kemokinlerin reaktif oksijen türleriyle birlikte kontrolsüz üretimi görülür. ARDS, pulmoner fibroz ve ölüme yol açar (53).

Ülkemizde sitokin fırtınası tablosunda kullanılan başlıca ilaçlar şunlardır:

2.1.6.1. Kortikosteroidler

RECOVERY çalışmasında, oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda, 10 gün boyunca 6 mg deksametazon kullanımının mortalite açısından yararları gösterilmiştir (54). DSÖ, metilprednizolon ve hidrokortizon kullanımının sitokin fırtınasında, deksametazon kadar etkili olmadığını belirtmiştir (55). Prednizon 40 mg, metilprednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg dozlarında deksametazon 6 mg eşdeğerleri olarak kullanılabilir (56).

Kısa süreli kullanımda, geçici hiperglisemi gibi istenmeyen etkiler dışında güvenlidir, uzun süreli kullanımıysa katarakt, glokom, hipertansiyon, ödem, psikolojik etkiler, kilo alımı ve infeksiyon ve osteoporoz riskiyle ilişkilendirilmiştir (57).

2.1.6.2. Tosilizumab

IL-6'nın sitokin fırtınasında önemli rol oynayan bir sitokin olduğu ve hastalığı ağır geçiren hastalarda serumda daha yüksek olduğunun saptanması üzerine, monoklonal antikor olan tosilizumab tedavide denenmeye başlanılmıştır (58).

Tosilizumabın etkinliğini değerlendiren iki büyük randomize kontrollü çalışma mevcut olup kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında yararı olduğu görülmüştür. REMAP-CAP çalışmasında, ilk 24 saatte yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardan tosilizumab alanlarda mortalite oranı %28, tosilizumab almayanlarda %36 olarak bulunmuştur (59).

RECOVERY çalışmasında CRP>75 mg/dl olan ve hipoksi gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmiş, 28 günlük mortalite oranları tosilizumab kullanan grupta %31, kullanmayan grupta %35 olarak bildirilmiştir (60).

İstenmeyen etkileri; ALT AST yüksekliği, nötropeni, trombositopeni, sekonder infeksiyon, tüberküloz reaktivasyonu, Hepatit B reaktivasyonu, barsak perforasyonudur (61).

Tosilizumab, kortikosteroidlerle tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) bulguları olan hastalarda önerilir. Tosilizumab 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ağırlığına göre, bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularına göre 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir (62).

2.1.6.3. Anakinra

IL-1, hemen hemen tüm hücre tiplerini etkiler ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), IL-6 ve IL-8 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını indükler. Ayrıca beyindeki termoregülatör merkezi uyarabilir ve hastalarda ateşe neden olabilir. Bu nedenle sitokin fırtınasında, IL-1 angonisti ilaçlar kullanılmaya başlanılmıştır (63).

Anakinra, rekombinant bir insan IL-1 reseptörü antagonistidir. Romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Kısa yarılanma ömrüne (4-6 saat) sahiptir ve subkutan veya

intravenöz olarak uygulanabilir. Anakinra'nın kısa yarı ömrü, esnek dozlamaya yardımcı olur ve yan etkilerin daha iyi yönetilmesini sağlar (64).

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre, günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, günde 3 kez 200 mg intravenöz (İV) uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Anakinra dozu, bazı yanıtsız hastalarda, 6 saatte bir 200 mg dozuna çıkarılabilir. Yanıt alınan hastalarda, günlük doz tedricen düşürülebilir ve ihtiyaç durumuna göre gerekli dozda kullanımına devam edilebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP, akut faz yanıtını takipte daha güvenlidir (62).

Bir çalışmada, anakinranın solunum yetmezliğine ilerleme riski taşıyan hastalarda daha faydalı olabileceği, solunum yetmezliği olan hastalarda etkinliğinin tartışmalı olduğu sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca bu çalışmada >10 gün tedavi süresinin, >100 mg dozunda kullanımın, intravenöz uygulanmasının ve tedaviye erken başlamanın önemi vurgulanmıştır (64).

2.2 BAKTERİYEMİ VE KAN KÜLTÜRÜ

2.2.1. Bakteriyemi Tanımı

Bakteriyemi tanısı, kan kültürü pozitifliğiyle konur. Kan kültüründe üreme saptanması her zaman bir enfeksiyonun varlığını göstermez (65).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının ancak %35'inde kan kültürleri pozitif sonuçlansa da, bu yöntem etkenin izole edilmesinin yanı sıra, antibiyotik duyarlılık testlerinin de yapılmasına olanak sağladığı için halen altın standarttır (65).

Bakteriyemi ve sepsis kaynağı olarak en sık saptanan sistem/bölgeler; solunum, üriner, gastrointestinal sistemler ve enfekte intravasküler kateterlerdir (65).

2.2.2. Kan Kültürü Alınmasındaki Genel Kurallar

Yapılan çalışmalarda kandaki bakteri sayısının en fazla olduğu dönemin ateş ve titremenin başlangıcından 1-2 saat önceki dönem olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bakteriler kandan temizlenmeden, semptomların başlangıcında en kısa zamanda kan kültürünün alınması önerilir (66).

Kan kültürü alınırken setlerin alınması arasındaki sürenin, bakterilerin üremesinde pek anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle çoğu otorite, sürekli bakteriyeminin saptanmasının gerekli olduğu endovasküler infeksiyonu olan hastalar dışında aynı anda veya kısa bir süre içinde birden fazla setin alınmasını önermektedir (67).

Bakteriyemi düşünülen ve akut ateş etyolojisi açısından değerlendirilecek hastalardan, en az 2 ayrı venden 2 set kan kültürü alınması gerekmektedir. 4 saat içinde alınan ve 3 setten daha fazla sayıda olan kan kültürleriye, etkenin izolasyon oranını arttırmadığı gibi maliyetin yükselmesine ve iatrojenik anemiye sebep olabileceğinden önerilmemektedir (68).

Tek kan kültürü şişesi, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve Gram-pozitif çomaklar gibi olası kontaminantların gerçek bakteriyemi etkenlerinden ayırt edilmesini de sağlayamaz (65).

Arteriyel kan örnekleri, tanı oranını artırmaz ve bazı çalışmalarda, intravasküler kateter veya porttan alınan kan örneklerinde kontaminasyon oranlarının arttığı gösterilmiştir(69).

Antibiyoterapi başlangıcından hemen sonra kan steril hale gelemediği için, tedavi takibinde kontrol kan kültürünün 2-5 gün sonra alınması önerilmektedir (68). İnfektif endokardit ve *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi olanlar dışında, bakteriyeminin kan kültürleriyle izlenmesine gerek yoktur (65).

2.2.3.Kan Kültürlerinin Kontaminasyonu

“Kontaminasyon”, kanda bakteri olmadığı halde kültürde üreme olması durumudur. Kontaminasyonun en önemli nedeni, deri florasında bulunan bakterilerin kan kültürü şişelerine inokülasyonudur. Hastane ortamı, kateterden alınan kan kültürlerinde kateteri kolonize eden mikroorganizmalar, kanı alan personelin elleri ve kan kültürü alımında kullanılan ekipmanlar da kontaminasyon kaynağı olabilir (65).

Kan kültürünün kontaminasyon riskini en aza indirmek için, kan alımından önce deri hazırlığına çok dikkat edilmelidir. Ek olarak, deri kontaminantlarını içirme olasılığı en yüksek olan ilk birkaç mililitre kanın atılmasını sağlayan yöntemler vardır (70). İntravasküler kateter veya başka bir teknikle alınan kanın kontaminasyon riskinin artması nedeniyle periferik venlerden alınması önerilmektedir (68). Çeşitli çalışmalar, iyot tentürü, klor peroksit ve klorheksidinin, kan kültürü için deri dezenfektanları olarak povidon-iyot preparatlarından üstün olduğunu göstermiştir (68, 71). Povidon-iyot preparatlarının etki göstermesi için 1.5-2

dakika gerekirken, iyot tentürü ve klorheksidinin antiseptik etki göstermesi için yaklaşık 30 saniye gerekir (70).

2.2.4.Pozitif Kan Kültürlerinin Yorumlanması

Neredeyse her zaman (>%90) *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus pneumoniae* , *Escherichia coli* ve *Enterobacteriaceae*'nin diğer üyeleri ,*Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* gerçek bakteriyemiye veya fungemiye temsil eder. Çoklu izolatlarla yapılan büyük çalışmalardan elde edilen veriler eksik olsa da, *Streptococcus pyogenes* , *Streptococcus agalactiae* , *Listeria monocytogenes* , *Neisseria meningitidis* , *Neisseria gonorrhoeae* , *Haemophilus influenzae* , *Bacteroides fragilis* , *C. albicans* dışındaki *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* neredeyse her zaman gerçek enfeksiyonu temsil eder. Buna karşılık, *Corynebacterium* türleri, *B.anthraxis* dışındaki *Bacillus* türleri ve *Cutibacterium acnes* gibi bakteriler nadiren gerçek bakteriyemiye temsil eder (72).

Viridans streptokoklar, KNS'ler ve enterokokların yorumlanması daha zordur, çünkü bazı çalışmalar, bunların saptandığında sırasıyla %38, %15 ve %78'inde gerçek bakteriyemi olduğunu göstermiştir (8). Özellikle kontaminant etkenler arasında en sık görülen KNS'nin saptanması can sıkıcı olabilir. KNS'ler çoğunlukla kontaminantlardır, ancak kateterleri, vasküler ve diğer protezleri olan hastalarda bakteriyeminin etkeni olarak klinik önemleri artmıştır (72, 73). Bu olguların yorumlanması, birden fazla kan kültürü seti pozitif olduğunda, KNS'yi tür düzeyinde tanımlayarak yardımcı olabilir. Birden fazla kan kültürü setinden aynı KNS türü izole edilirse, gerçek bakteriyemiye temsil etme olasılığı artar (74).

Bazıları, kan kültürü şişesi sayısının (set sayısının aksine) ayırıcı olduğunu düşünmüşlerdir, KNS için pozitif olan şişe sayısı ne kadar fazlaysa, hastanın KNS'nin neden olduğu bakteriyemi olma olasılığının o kadar yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak, bu yaklaşımın sistematik değerlendirmeleri, bunun güvenilir olmadığını kanıtlamıştır (75, 76).

2.3.KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARI

2.3.1. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Tanımı

Kan dolaşımı infeksiyonu (KDİ), sistemik infeksiyon belirtileri olan bir hastada pozitif kan kültürleriyle tanımlanır. Primer veya sekonder olabilir. Primer bakteriyemilerde, kan kültüründe mikroorganizma üremesine rağmen, bu mikroorganizmaya ait anatomik odak saptanamaz. Sekonder bakteriyemi, bilinen bir primer odaktan (üriner sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, apseler vb.) kaynaklanmaktadır. Hem mevcut odaktan alınan kültürde (idrar kültürü, apse kültürü, solunum sekresyonu kültürü vb.) hem de kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesiyle tanı konur (77).

Kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ), toplum kaynaklı sepsis ve septik şok vakalarının %40'ını ve YBÜ kaynaklı vakalarinsa yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Özellikle uygun antibiyoterapi ve kaynak kontrolü geciktiğinde, her zaman kötü sonuçlarla ilişkilidir (78).

Toplum kaynaklı KDİ'ler, ayaktan hastalarda veya hastaneye yatışın ilk 48 saatinde olan hastalarda tanımlanır (79). Sık görülen etkenler; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ve *Streptococcus pneumoniae*'dir (79). Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları, hastaneye yatışın ilk 48 saatinden sonra ortaya çıkan kan dolaşımı infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonların önemli bir kısmı, yoğun bakımda yatan hastalarda görülür. Çoğul ilaç dirençli Gram-negatif çomakların oranı, son yıllarda gittikçe artmaktadır (77, 80).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sınıflandırmasına göre kan dolaşımı infeksiyonu tanı kriterleri şu şekildedir (77):

2.3.1.1. Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşımı İnfeksiyonları (LTD-KDİ)

Vücudun başka bir bölgesindeki infeksiyona sekonder olarak gelişmeyen, primer kan dolaşımı infeksiyonlarıdır (77).

LTD-KDİ-1 Tanı Kriterleri:

- Herhangi yaştaki bir hastanın bir ya da daha fazla kan kültüründe patojen bir mikroorganizmanın üremesi,
- Bu mikroorganizmanın vücudun başka bir bölgesindeki bir infeksiyonla ilişkisinin sapanmaması olarak tanımlanır (77).

LTD-KDİ-2 Tanı Kriterleri:

- Herhangi yaştaki bir hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), titreme veya hipotansiyon belirti ve bulgularından en az bir tanesinin bulunması,
- Farklı zamanda alınmış iki ya da daha fazla kan kültüründe aynı deri flora bakterisinin üremesi (77),
- Bu mikroorganizmanın vücudun başka bir bölgesindeki bir infeksiyonla ilişkisinin saptanmaması olarak tanımlanır.

2.3.1.2. Mukozal Bariyer Hasarlı, Laboratuvar Tarafından Doğrulanmış Kan Dolaşımı İnfeksiyonları (MBH-KDİ)

Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı infeksiyonlarının bir alt grubudur (77).

Hastanın mukozal bariyer hasarlı kabul edilmesi için şu şartlardan birini karşılamalıdır:

1) Son bir yıl içinde allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış hastanın aynı yatışı sırasında pozitif kan kültürü eşliğinde aşağıdakilerden en az bir tanesinin belgelenmiş olması:

- Evre III ya da IV gastrointestinal graft versus host hastalığı
- Pozitif kan kültürünün alındığı gün ya da kültür öncesi son 7 gün içinde gelişen ishal nedeniyle 24 saat içinde 1 litreden daha fazla (18 yaşın altındakilerde 24 saatte ≥ 20 ml/kg) sıvı kaybı

2) Nötropenik hasta: Pozitif kan kültürünün alındığı gün, 3 gün öncesi ve 3 gün sonrasını içeren 7 gün içinde, en az 2 farklı günde, mutlak nötrofil sayısı veya toplam lökosit sayısının <500 hücre/ mm^3 olması (77).

MBH-LTD-KDİ-1 Tanı Kriterleri:

Mukozal bariyer hasarlı kabul edilme kriterine ek olarak;

- LTD-KDİ-1 kriterini karşılayan herhangi bir yaştaki hastanın kan kültürlerinden birinde *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. ya da *Enterobacteriaceae* türlerinden (intestinal mikroorganizmalar) birinin üremesi (77).

MBH-LTD-KDİ-2 Tanı Kriterleri:

Mukozal bariyer hasarlı kabul edilme kriterine ek olarak;

- LTD-KDİ-2 kriterini karşılayan herhangi bir yaştaki hastanın en az 2 kan kültüründe yalnızca viridans grubu streptokokların izole edilmesi (77).

2.3.1.3.Sekonder Kan Dolaşımı İnfeksiyonu

- Kan ve bir vücut bölgesine ait kültürlerde üreyen en az bir mikroorganizmanın aynı olması ve vücut bölgesindeki üreyen mikroorganizma, o vücut bölgesine ait infeksiyon kriterlerini karşılıyorsa, o zaman KDİ o vücut bölgesindeki infeksiyona sekonder kabul edilir (81).
- Eğer vücudun bir bölgesinde infeksiyon şüphesi var ancak sadece kan kültürü alınabiliyorsa, kan kültüründe de o vücut bölgesi için etken olması olası olan bir patojen ürerse ve o vücut bölgesine ait bir infeksiyon kriteri karşılanmışsa, o zaman KDİ o vücut bölgesine ait infeksiyona sekonder kabul edilir (81).
- Eğer infeksiyon şüphesi olan vücut bölgesinden gönderilen kültürde üreme olmazsa, ancak kan kültüründe üreme olursa ve bu üreme o vücut bölgesine ait infeksiyon kriterlerinden birini karşılıyorsa, o zaman KDİ o vücut bölgesine ait infeksiyona sekonder kabul edilir (81).

Kanda ve primer odakta üreyen mikroorganizmaların antibiyogramları eşleşmek zorunda değildir (42).

Kan ve vücut bölgesinden alınan kültürlerin aynı gün olması gerekmez; ancak kan kültürü alındığında o vücut bölgesi için infeksiyon kanıtları olmalıdır (81).

2.3.1.4. Santral Kateterle İlişkili Kan Dolaşım İnfeksiyonu

İnfüzyon ve/veya hemodinamik monitörizasyon için kullanılan, kalp boşluklarında veya kalbe yakın bir yerde veya büyük damarlardan birinde sonlanan kateterler, santral kateter olarak adlandırılır (81). İnfüzyon amacıyla kullanılmayan lümensiz intrakardiyak cihazlar, ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), hemodiyaliz güvenli çıkış (HeRO) kateterleri, femoral arteriyal kateterler ve intraaortik balon pompası, santral kateter olarak değerlendirilmez (81).

Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı infeksiyonu tanısının konulduğu gün 'olay tarihi' olarak adlandırılır. İki günden uzun süreyi santral kateterli geçirmiş bir

hastada gelişen kan dolaşım sistemi infeksiyonu da kateter ilişkili kabul edilir (77, 81). Bu tanımı karşılayan olguda santral kateterin olay günü veya bir gün öncesinde kullanılmış olması şartı aranır. İki günden uzun süredir kateteri olan bir hastada kateteri çekilmişse, olay tarihi kateterin çekildiği gün veya bir sonraki gün olabilir (77, 81).

2.3.2.Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Dolaşımı İnfeksiyonları

2017'de gerçekleştirilen EPIC-3 (Yoğun Bakımda İnfeksiyon Prevalansına İlişkin Genişletilmiş Çalışma) verilerine göre YBÜ'deki hastalar arasında KDİ prevalansı %15'tir (82). Bir başka çalışmada, kritik durumdaki tüm hastaların yaklaşık %7'sinde KDİ geliştiğini ve bu hastaların özellikle YBÜ'ye yatışının ilk ayında KDİ gelişimine yatkın olduklarını belirtmiştir (83).

Kritik durumdaki hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu için, altta yatan hastalığın ağır seyirli olması, YBÜ'de kalış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, renal replasman tedavisi, yakın zamanda ameliyat ve immünoşüpresyon dahil olmak üzere birçok risk faktörü vardır. Bununla birlikte, intravasküler kateterlerin yaygın kullanımı, KDİ oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (78).

Santral venöz kateterin (SVK) takılması ve bakımı için mevcut önleme paketlerini uygulayan YBÜ'lerde, SVK ilişkili KDİ, maruz kalan hastaların % 0.5-1.5'inde olur ve medyan insidans yoğunluğu 1000 kateter günü başına 0.5-2.5 epizod arasında değişir (84, 85).

Asepsi kurallarına uymamak, juguler veya femoral kateter tercihi (subklavyen bölgeye göre daha riskli) ve kateterizasyonun süresi, SVK'yla ilişkili KDİ için önde gelen risk faktörleri olmaya devam etmektedir (86, 87).

Arteriyel kateterle ilişkili KDİ riski, SVK'lerde gözlenene benzer görünmektedir (1000 kateter günü başına yaklaşık 1 epizod). Radyal bölgeye kıyasla, femoral girişlerde yaklaşık iki kat risk artışı olmaktadır (88). Ayrıca, ECMO altındaki hastalar, 1000 ECMO günü başına 20 atağa ulaşan insidans yoğunluğuyla, YBÜ kaynaklı KDİ için büyük risk altındadır (89). Mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış süresinin uzadığı bu özel popülasyondaki KDİ'lerin çoğu, kanül infeksiyonundan ziyade ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) veya diğer infeksiyöz odaklarla ilişkilidir (90).

Vakaların %30'unu oluşturan kateterle ilgili KDİ'ler ve vakaların yaklaşık %35'ini oluşturan primer KDİ'ler, yoğun bakımda en yaygın KDİ türlerini oluştururlar (91, 92). VİP, vakaların yaklaşık %15'inde bakteriyemiktir ve kritik hastalarda sekonder bakteriyeminin en yaygın kaynağıdır (92, 93).

EUROBACT uluslararası kohort çalışması verilerine göre YBÜ’de görülen bakteriyemiler, kateterle ilişkili infeksiyonlardan (%21), nozokomiyal pnömoniden (%21) ve karın içi infeksiyonlardan (%12) kaynaklanmaktadır; %24’ünde kesin bir kaynak belirlenmemiş olması dikkate değerdir (94).

2.3.3. Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri

KDİ’lere neden olan etken profili, çoğul ilaca ve tüm ilaçlara dirençli Gram-negatif çomaklar ve mantar infeksiyonlarının artışıyla birlikte yıllar içinde değişmektedir. (95).

Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*’nın KDİ’ler arasında mortalite oranı %30-60 arasında değişir, ancak kolistine dirençli suşlarda %50’ye yaklaşır, hatta organ nakil alıcılarında %80’e kadar çıkar (95).

KDİ’lerin mikrobiyolojik etken dağılımıyla ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. 26 ülkeden 132 YBÜ’nün dahil edildiği 2010’da yapılan, çok merkezli prospektif çalışmada; etkenlerin %56.9’u Gram -pozitif bakteriler, %38.2’si Gram negatif çomaklar, %4.9’u mantarlardır. Gram-pozitif bakteriler arasında %22.3’le *S.aures*, Gram-negatif çomaklar arasında %19’la *E.Coli* baskındı (91). Yine Orsini J. ve arkadaşlarının çalışmasına göre, yoğun bakım hastalarında görülen KDİ’lerin %59’unu Gram-pozitif bakteriler oluşturmaktadır, %31’ini Gram-negatif bakteriler, %10’unu mantarlar oluşturmaktadır. Gram-pozitif bakteriler arasında %38.8’lik oranla KNS’ler baskın olup, onu *S.aureus* izlemektedir. Mantarlar arasında %25 *C.albicans*, %75 *Candida* spp izole edilmiştir. Gram-negatif çomaklar arasında en sık *Klebsiella* spp izole edilmiştir. Gram-negatif çomakların %34,2’si çoğul ilaç dirençli (ÇİD) olarak tanımlanmıştır (96). 24 ülkede 162 YBÜ’deki KDİ’lerin incelendiği prospektif, çok merkezli kohort çalışması olan EUROBACT verilerine göre, KDİ’lerin %58.3’ü Gram-negatif, %32.8’i Gram-pozitif, %7.8’i mantar ve %1.2’si anaerob mikroorganizmalara bağlıydı. Polimikrobik infeksiyonlar vakaların %12’sini oluştuyordu (94).

Sağlık Bakanlığı’nın sağlık hizmetiyle ilgili etken dağılımının belirtildiği son raporuna göre, kan dolaşımı infeksiyonu etkenlerinin % 30.9’unu *Enterobacterales* takımı (%17.1 *Klebsiella* spp., %8 *E.coli* olmak üzere) %24.7’sini nonfermentatif Gram-negatif çomaklar (%12.7 *Acinetobacter* spp, %5.3 *Pseudomonas* spp olmak üzere) , %32.6’sını Gram-pozitif koklar (%13.2 *Enterococcus* spp, %9.2 KNS, %8.8 *S.aureus* olmak üzere), %10.6’sını mantarlar oluşturmaktadır (97).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA BÖLGESİ

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 16 yatağı olan Anestezi ve Reanimasyon YBÜ, 5 yatağı olan Kalp Damar Cerrahisi YBÜ, 10 yatağı olan Acil Cerrahi ve Travma YB, 6 yatağı olan Ortopedi YBÜ, 7 yatağı olan Beyin ve Sinir Cerrahisi YBÜ, 7 yatağı olan Nöroloji YBÜ, 10 yatak kapasitesi Koroner YBÜ ve 10 yatak kapasitesi olan Aritmi YBÜ'de yatmakta olan hastalardan oluşmakta olup bu YBÜ'lerin bazıları, pandemi süreci boyunca dönemsel olarak COVID-19 hastalarına özel YBÜ'ler olarak hizmet vermiştir.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

3.2.1. COVID-19 Olan Grup

COVID-19'la uyumlu semptomları olan ve SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan hastalarla Sağlık Bakanlığı'nın olası vaka kriterlerine uygun olarak SARS-CoV-2 PCR testi negatif olan ancak semptomları ve radyolojik görüntüleme bulguları COVID-19'la uyumlu olan hastalar dahil edildi (98).

18 Mart 2020-18 Nisan 2022 tarihlerinde bu kriterleri kapsayan ve 2 günden uzun süre YBÜ'de yatışı olan hastalar alındı.

COVID-19 olan hastalar, KDİ olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Kan dolaşımı enfeksiyonu (primer veya sekonder) tanısında CDC kriterleri baz alındı ve bu kriterleri YBÜ'de yatışı sırasında karşılaması şartı arandı (77).

3.2.2. COVID-19 Olmayan Grup

18 Mart 2020-18 Nisan 2022 tarihleri arasında 2 günden uzun süre YBÜ'de yatan, SARS-CoV-2 PCR testi negatif olup, semptomları ve radyolojik bulgularıyla da COVID-19 dışlanmış olan, YBÜ'de yatışı sırasında KDİ tanısı alan grup olarak belirlenmiştir.

3.2.3. Dışlama Kriterleri

- Yoğun bakımda yatış süresinin 48 saatten kısa olması
- Dış merkezde yatışı olup oradan transfer edilmesi

- Hastanenin başka bir servisinde yatmakta olup, COVID-19 olduktan sonra nakledilen hastalar için, yatışı sırasında aktif bir infeksiyonu veya kültür üremeleri olması, cerrahi operasyon geçirmesi veya COVID-19'a bağlı solunumsal kötüleşme dışındaki bir sebeple YBÜ'ye alınması (kardiyak kötüleşme, intrakranyal olay vs)
- YBÜ'ye yatışı sırasında 2 set kan kültürünün en az bir kez alınmaması
- COVID-19'a dair klinik bulgusu olmaması ve SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliğinin 21 günden uzun süredir devam etmesi (99, 100).
- Kan dolaşımı infeksiyonu tanısı aldığında serviste yatması ve sonrasında YBÜ'ye transfer olması
- Sistemdeki epikrizinden ve gözlem notlarından gerekli bilgilerin edinilememesi
- Hastane yatış günü sayısının (YBÜ ya da servis fark etmeksizin) 90 günü geçmesi

3.3. VERİ TOPLAMA

Hastaların verileri, hastanenin Probel bilgi yönetim sistemi ve ALİS (Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi) yardımıyla geriye dönük olarak edinildi. Elde edinilen hastanın demografik verileri, klinik bilgileri, laboratuvar sonuçları ve mikrobiyolojik verileri önceden hazırlanmış hasta takip formlarına kaydedildi. Mikrobiyolojik veriler kültür temelli olup klinik gereklilik üzerine alınan kan, balgam, trakeal aspirat, brokoalveolar lavaj, idrar, yara yeri, kateter ucu, batın içi sıvı kültürü sonuçları değerlendirildi. İdentifikasyon ve antibiyogram için biyokimyasal testler, disk difüzyon testi veya BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı.

3.4. ÇALIŞMAYLA İLİŞKİLİ TANIMLAR

Sağlık bakımıyla ilişkili KDİ, hastaneye yatışının 3. Günü ve daha sonrasında hastanın kan kültüründe patojen kabul edilen bakterinin üremesi olarak tanımlandı. Tipik deri kontaminanlarının (örneğin, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), *Corynebacterium spp* vs) etken olduğu bakteriyemiler, 4 şişe kan kültürünün farklı zamanlarda alınan 2 veya daha fazla şişesinde üreme olması, klinik olarak infeksiyon bulgularının olması ve klinisyen tarafından etken kabul edilerek ona yönelik antibiyotik tedavisi başlanmış olması durumunda etken kabul edildi. Gram-negatif çomaklar, *S.aureus* ve mantarlar tek şişede ürettiğinde de patojen kabul edildi. Enterokok ve streptokoklarsa tür düzeyinde tanımlanmadıysa 2 ve daha fazla şişede ürediyse, klinisyen tarafından etken kabul edilip ona yönelik tedavi başlanmışsa

patojen kabul edildi. Viridans streptokoklar dışındaki streptokoklar klinik de uyumlu bulunduysa patojen kabul edildi.

Birden fazla bakteriyemi atağı olan hastaların yalnızca ilk atağı kaydedildi, ancak daha sonraki atağında etken mantarsa o da dahil edildi.

Ateş, vücut sıcaklığının ≥ 38 °C olması olarak tanımlandı (101).

Taşıpne, dakika solunum sayısının (DSS) >22 olması (102) ve taşikardi kalp atım sayısının dakikada >100 olması olarak tanımlandı (103).

Polimikrobik kan dolaşımı enfeksiyonu, bir kan kültüründe aynı enfeksiyon odağına ait, birden fazla türden mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı.

Bakteriyeminin odağının belirlenemediği durumlarda, belirlemeyen odak olarak belirtilmiştir.

Her hasta için çeşitli değişkenler kullanılarak, yoğun bakım ünitesine kabulde hastaların mortalite riskini belirleyen APACHE-2 ve SAPS-2 skorları hesaplandı (104).

COVID-19 hastalarında akciğer tutulum bulguları 4'e ayrıldı: **1) Akciğer tutulumu olmayan, 2) hafif tutulum** ; üç veya daha az odakta hepsi 3 cm'den dar buzlu cam dansitesi **3) orta tutulum**; üçten fazla odakta veya 3 cm'den geniş buzlu cam dansitesi veya konsolidasyon ve **4) ağır tutulum**; her iki akciğerde tüm loblarda tutulum söz konusu olup lezyonların en az üçünün 3 cm'den geniş olması (42).

Sitokin fırtınasına kullanılan immünomodülatör ilaçlardan;

- Kortikosteroid alma durumu dozlara göre ayrıldı. RECOVERY çalışmasında önerildiği gibi, deksametazon 6 mg 10 gün verilenler ve >10 gün verilenler alındı.
- Metilprednizolon alanlardaysa 32 mg metilprednizolon, 6 mg deksametazona denk gelecek şekilde hesaplandı.
- Hastanemizde pulse metilprednizolon tedavisi tercih edilmedi.
- Anakinra günlük 600 mg ortalama doz olarak kabul edildi. Kullanılan gün sayısına göre, <5 gün, 5-10 gün ve >10 gün olmak üzere 3 grupta incelendi.
- Tosilizumab kullanan hastalar ilk gün 400 mg ertesi gün 200 mg şeklinde almıştı.

KDİ olan hastalarda, bakteriyeminin ağırlığını belirlemek için kullanılan; ateş, hipotansiyon, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kardiyak arrest ve şuur değişikliğini içeren Pitt bakteriyemi skoru hesaplandı (105).

KDİ sırasında, sepsisle ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi için SOFA skoru kullanıldı (106).

KDİ odağı olarak alt solunum yolu infeksiyonu (ventilatör ilişkili olan/olmayan), üriner sistem infeksiyonu, kateterle ilişkili bakteriyemi, cerrahi alan infeksiyonu, intraabdominal infeksiyon, gastrointestinal sistem infeksiyonu, deri/yumuşak doku infeksiyonu, kemik/eklem infeksiyonu tanıları, CDC tanı ölçütlerine göre belirlendi (77, 107, 108, 109).

Bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarında disk difüzyon testiyle zon çapına veya otomatize sistemdeki MIC düzeylerine göre European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileriyle belirlendi. *Enterobacteriaceae* spp için, seftriakson ve seftazidimin disk difüzyon yöntemiyle zon çaplarının sırasıyla <25 mm ve <22 mm olmasına göre veya MIC düzeylerinin >1 mg/L olan suşların GSBL ürettiği kabul edildi (110).

Kolistine duyarlılık otomatize sistem veya mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirildi.

Gram-negatif çomaklardan karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, Gram-pozitif koklardan VRE ve MRSA, çoğul ilaca dirençli (ÇİD) olarak kabul edildi (111).

3.5.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Veriler, çalışma için oluşturulan hasta kayıt formuna aşağıda belirtildiği gibi kaydedildi:

1) Çalışma popülasyonu, belirlenen grubun içinden dışlanma kriterlerini karşılayanlar çıkarılarak oluşturuldu.

2) Hastanın yattığı yoğun bakım türü kaydedildi.

3) Hastanın yaşı ve cinsiyeti kaydedildi.

4) COVID-19 olan grupta hastaneye başvuru sırasındaki akciğer tutulumunun şiddeti, bulgularının kaçınıcı gününde başvurduğu, hastaneye başvuru sırasında oksijen saturasyonu, oksijen ihtiyacı, taşipne varlığı, hipotansiyon veya bilinç değişikliği varlığı, ateş varlığı, PaO₂/FiO₂ oranı ve laboratuvar bulgularından lökosit sayısı (/μl), nötrofil sayısı (/μl), lenfosit sayısı (/μl), nötrofil lenfosit oranı, hemoglobin (Hb)(g/dl), trombosit sayısı (/μl), kreatinin (mg/dl), alanin aminotransferaz (ALT) (U/l), aspartat aminotransferaz AST (U/l), laktat dehidrogenaz (LDH) (U/l), c-reaktif protein (CRP) (mg/dl), prokalsitonin (ng/ml), ferritin (ng/ml, d-dimer (μg/l), fibrinojen (mg/dl) değerleri kaydedildi.

5) Hastanın komorbid hastalıkları olarak diabetes mellitus (DM,) hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı, hematolojik malignite, onkolojik malignite, solid organ/kemik iliği nakil durumu,

romatolojik hastalık, demans, serobrovasküler hastalık varlığı, immünosüpresyon varlığı, hemodiyaliz durumu kaydedildi. Bu parametrelerle Charlson komorbidite indeksi (10 yıllık mortalite tahmini) hesaplandı.

6) Hastanın servisteki ve yoğun bakım ünitesindeki yatış günleri hesaplandı. YBÜ'deki yatışının kaçınıcı gününde kan kültürü üremesi olduğu kaydedildi.

7) Hastanın KDİ kaynağı, CDC kriterlerine uygun olarak alt solunum yolu infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, intraintraabdominal infeksiyon, cerrahi alan infeksiyonu, gastrointestinal infeksiyon, deri/yumuşak doku infeksiyonu, kemik/eklem infeksiyonu şeklinde veya belirlenememişse belirlenemeyen odak olarak kaydedildi.

8) Hastaların kan kültürü üremesinin olduğu gündeki vital bulguları, laboratuvar bulguları kullanılarak SOFA skoru, Pitt bakteriyemi skoru hesaplandı. SAPS-2 ve APACHE-2 skorlarıysa YBÜ yatışı sırasındaki değerleri kullanılarak hesaplandı.

9) Kan kültürlerinin alındığı günden kan kültürü üremesinden 2 gün sonraya kadar ateş, hipotansiyon, inotrop ihtiyacı varlığı, bilinçte kötüleşme, taşipne, taşikardi, desatürasyon olduysa kaydedildi.

10) Solunum desteği olarak yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO), invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIMV), mekanik ventilasyon varlığı kaydedildi. HFNO/NIMV kullanımı olan hasta grubuna yoğun bakım yatışı sırasında hiç intübe olmamış hastalar kaydedildi. Mekanik ventilasyon varlığı varsa kaç gün mekanik ventilatöre bağlı kaldığı ve kan kültürü üremesi olduğu gün kaçınıcı gününde olduğu kaydedildi.

11) İdrar sondası, SVK varlığı, renal replasman tedavisi, total parenteral nütrisyon (TPN) alıp almadığı, ECMO varlığı kaydedildi.

12) KDİ tanısından önce antibiyotik tedavisi alıp almadığı kaydedildi.

13) COVID-19 hastalarında kortikosteroid, anakinra, tosilizumab alıp almadığı, aldıysa dozu ve süresi kaydedildi. KDİ olan grupta, KDİ olan güne kadarki kullanım süresi ve dozu belirtildi.

14) Kan kültüründe üreyen etken ve duyarlılığı kaydedildi. Antibiyotiklere duyarlılığına bakılarak, *Enterobacteriaceae* spp; GSBL üreleyen, GSBL üreten ve karbapeneme duyarlı, karbapeneme dirençli kolistine duyarlı ve kolistine de dirençli olanlar şeklinde 4 gruba ayrıldı. *Staphylococcus* spp, metisiline duyarlı (MSSA) ve metilisine dirençli (MRSA) şeklinde 2 gruba; enterokoklar, ampisiline duyarlı, ampisiline dirençli vankomisine duyarlı, ampisiline ve vankomisine dirençli (VRE) şeklinde 3 gruba ayrıldı. *Acinetobacter* spp ve *Pseudomonas*

spp; karbapeneme duyarlı, karbapeneme dirençli kolistine duyarlı ve karbapeneme ve kolistine dirençli şeklinde 3 gruba ayrılarak kaydedildi.

15) Hastaya KDİ'nin olduğu gün başlanılan ampirik tedavinin uygun olup olmadığı, sonrasında kültür sonucuna uygun olarak deesakalasyon veya eskalasyon yapılmadığı kaydedildi. KDİ'nin olduğu gün kültürde ön üreme bilgisi her zaman mevcut değildi, hastanın klinik bulgularında kötüleşme durumunda başlanılan ampirik tedavi dikkate alındı.

17) Laboratuvar verilerinde hastanın kan kültürü üremesinin olduğu günden 2 gün sonraya kadar en kötü değerler kaydedildi. Lökosit sayısı (/µl), nötrofil sayısı (/µl), lenfosit sayısı (/µL), nötrofil lenfosit oranı, Hb(g/dl), trombosit sayısı(/µL), kreatinin (mg/dl), ALT (U/l), AST (U/l), LDH (U/l), CRP (mg/dl), prokalsitonin (ng/ml), ferritin (ng/ml, d-dimer (µg/l), fibrinojen (mg/dl), laktat (mmol/l) değerleri kaydedildi.

18) PaO₂/ FiO₂ oranında PaO₂ için mmHg cinsinden kan gazı sonucu, FiO₂ için mekanik ventilasyon takip formlarında kaydedilen yüzdelik değer veya FiO₂= 20 + (4 x lt/dk) denklemi kullanıldı. Birden fazla kan gazı tetkiki yapılan hastalar için, o güne ait en düşük değer kaydedildi. Bu değer üreme saptanan kan kültürünün alındığı günkü verilerle hesaplandı.

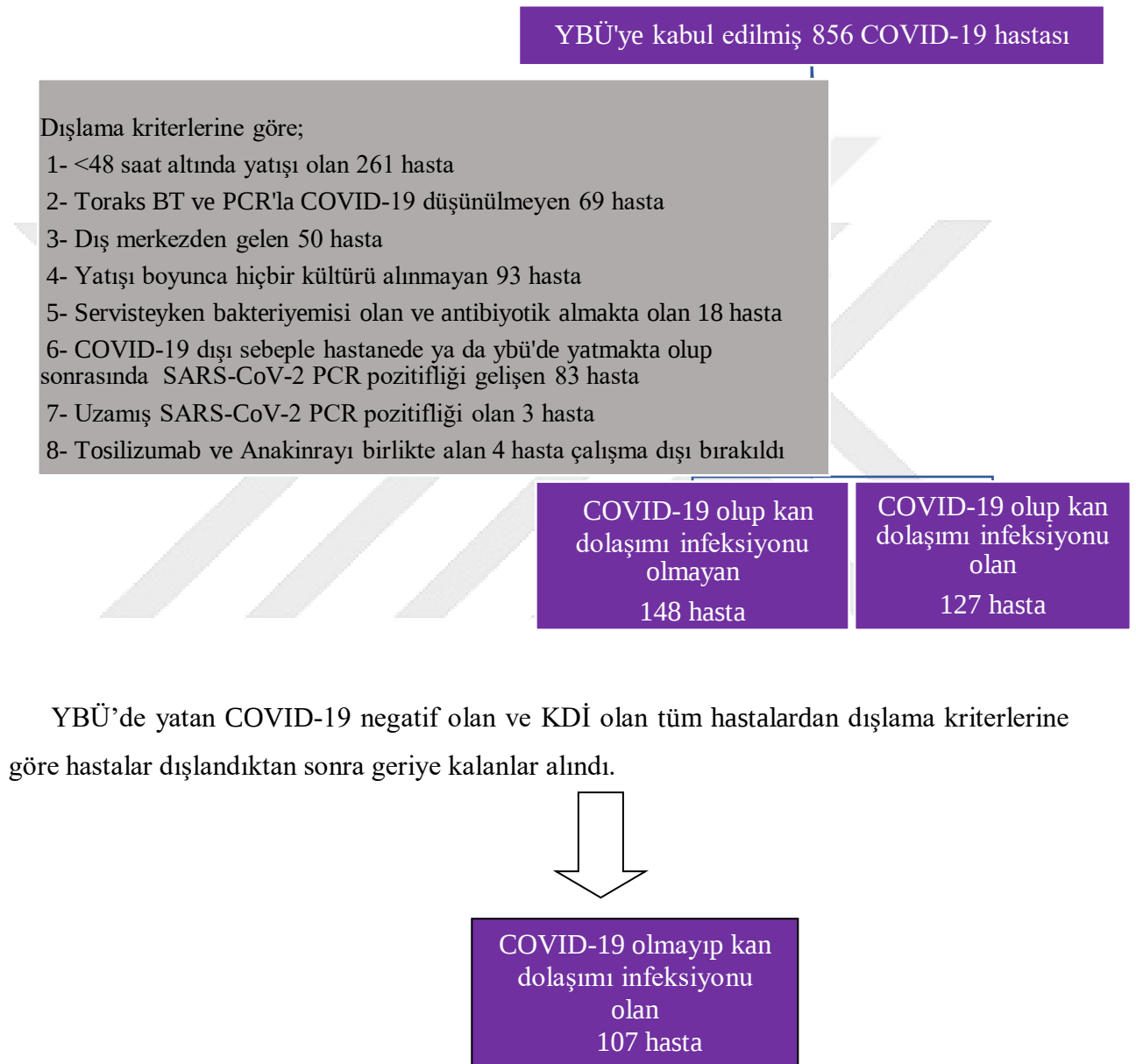
19) Mortal sonlanıp sonlanmadığı, yatışının ve bakteriyeminin kaçınıcı gününde mortal sonlandığı kaydedildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerde; normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student'in t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerde; χ^2 testi, Fisher's kesin testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Yates süreklilik düzeltmesi kullanıldı. Çok değişkenli varyans analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağ kalım analizi için Kaplan Meier yöntemi ve Log-Rank testi kullanıldı. p<0.05 olması, istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, 18 Mart 2020-18 Nisan 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan yaşları 18-95 olan, 241'i (%63.1) erkek ve 141'i (%36.9) kadın olan toplam 382 olguyla yapıldı. Olguların yaşlarının ortalaması 65.91 ± 13.74 'tü. Çalışma 148'i COVID-19 olup kan dolaşımı infeksiyonu olmayan, 127'si COVID-19 olup kan dolaşımı infeksiyonu olan ve 107'si COVID-19 olmayıp kan dolaşımı infeksiyonu olan olmak üzere 3 grup altında incelendi.



YBÜ'de yatan COVID-19 negatif olan ve KDİ olan tüm hastalardan dışlama kriterlerine göre hastalar dışlandıktan sonra geriye kalanlar alındı.

Şekil 1. YBÜ'de Yatan Tüm COVID-19 Hastalarının Dağılımı

Olguların çalışma parametrelerine ilişkin min-maks, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 1,2,3 ve 4'te görüldüğü gibidir.

Tablo 1. Tüm hasta gruplarındaki ortak parametrelerin dağılımı

		Min-Maks	Ort±SS
Yaş		18-95	65.91±13.74
Charlson komorbidite indeksi (medyan)		0-11	3.27±2.48 (3)
Serviste yattığı gün sayısı (medyan)		0-52	8.91±9.55 (6)
YBÜ öncesinde serviste yattığı gün sayısı (n=275) (medyan)		0-37	3.99±5.03 (3)
YBÜ'de yattığı gün sayısı (medyan)		2-87	16.41±13.11 (13)
SAPS-2 skoru		3.47-9.92	6.27±1.28
APACHE-2 skoru		2-41	17.3±8.04
Mekanik ventilasyon süresi (n=306) (medyan)		1-77	13.62±12.35 (10)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	241	63.1
	Kadın	141	36.9
SVK kullanımı	Var	351	91.9
	Yok	31	8.1
Renal replasman tedavisi	Var	78	20.4
	Yok	304	79.6
TPN	Var	27	7.1
	Yok	355	92.9
ECMO	Var	11	2.9
	Yok	371	97.1
HFNO/NIMV kullanımı	Var	97	25.4
	Yok	285	74.6
Mortalite (yatış sonrasındaki 60 günde) (n=275)	Var	190	69.1
	Yok	85	30.9

Tablo 2. COVID-19 hastalarının hastaneye başvuru sırasındaki bulgularının dağılımı

		Min-Maks	Ort±SS
Şikayetlerinin kaçınıcı gününde (n=275) (medyan)		1-16	5.29±3.23 (5)
SPO2 % (n=275) (medyan)		45-99	79.93±12.45 (82)
Oksijen ihtiyacı lt/dk (n=275) (medyan)		0-16	8.67±6 (8)
PaO ₂ / FiO ₂ oranı (n=234) (medyan)		46.42-566.67	138.5±108.95 (102)
		n	%
Akciğer tutulumu (n=275)	Yok	3	1.1
	Hafif	38	13.8
	Orta	129	46.9
	Ağır	105	38.2
DSS ≥ 30 olması (n=275)	Var	137	49.8
	Yok	138	50.2
Bilinç bulanıklığı (n=275)	Var	34	12.4
	Yok	241	87.6
Hipotansiyon (n=275)	Var	20	7.3
	Yok	255	92.7

COVID-19 hastalarının hasteye başvuru sırasında %1.1’inde akciğer tutulumu yokken, %13.8’inde hafif şiddette tutulum, %46.9’unda orta şiddette tutulum ve %38.2’sinde ağır şiddette tutulum görüldü. %49.8’inde hastaneye başvuru sırasında DSS ≥30’dur. Hastaneye başvuru sırasında %12.4’ünde bilinç bulanıklığı, %7.3’ünde hipotansiyon görüldü.

Tablo 3. COVID-19 olup KDİ olmayan gruptaki parametrelerin dağılımı

		n	%
YBÜ yatışı süresince antibiyotik alma durumu (n=148)	Evet	139	93.9
	Hayır	9	6.1
YBÜ yatışı süresince kan kültürü dışı kültürlerde üreme varlığı (n=148)	Var	62	41.9
	Yok	86	58.1

YBÜ yatışı süresince KDİ olmayan COVID-19 hastalarının %41.9’unda kan kültürü dışı kültürlerde üreme görüldü ve %93.9’u antibiyotik alırken, %6.1’i almadı. Yani KDİ olmayan COVID-19 hastalarının %52’si herhangi bir kültüründe üreme olmamasına rağmen

antibiyotik kullanımı olmuştur, bunların büyük bir kısmında bakteriyel infeksiyon lehine net kanıtlar mevcut değildir. Ayrıca, kültürlerinde üreme olan hastaların hepsinde klinik olarak etken olduğuna dair kanıt yoktu.

Tablo 4. KDİ olan hasta gruplarındaki parametrelerin dağılımı

		Min-Maks	Ort±SS
KDİ öncesinde hastanede kaldığı gün sayısı (n=234) (medyan)		2-70	16±9.91 (14)
KDİ öncesinde YBÜ’de yattığı gün sayısı (n=234) (medyan)		3-57	11.12±7.86 (9)
KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlılık (n=234)	Var	171	73.1
	Yok	63	26.9
KDİ öncesinde mekanik ventilatöre bağlı olduğu gün sayısı (n=170) (medyan)		1-44	8.87±7.04 (7,5)
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı (n=234) (medyan)		0-53	12.18±9.6 (10)
SOFA Skoru (n=234) (medyan)		0-28	9.69±4.41 (10)
Pitt bakteriyemi skoru (n=234) (medyan)		0-13	5.87±3.4 (6)
Polimikrobik (n=234)	Var	23	9.8
	Yok	211	90.2
Ampirik tedavinin uygun olma durumu (n=234)	Var	122	52.1
	Yok	112	47.9
Antibiyoterapide deeskalasyon (n=234)	Var	4	1.7
	Yok	230	98.3
Antibiyoterapide eskalasyon (n=234)	Var	107	45.7
	Yok	127	54.3
Mortalite (KDİ sonrasındaki 60 gün içinde) (n=234)	Var	185	79.1
	Yok	49	20.9
KDİ’den mortal sonlanıma kadar geçen gün sayısı (n=185) (medyan)		1-58	11.95±12.55 (7)
KDİ’den itibaren hastanede kaldığı gün sayısı (n=234) (medyan)		1-81	15.55±15.01 (10)

Olguların %73.1'i KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlıydı. KDİ'lerin %9.8'i polimikrobikti. %52.1'inde ampirik tedavi uygun olup %1.7'sinde deeskalasyon ve %45.7'sinde eskalasyon yapıldı. %79.1'i KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlandı.

Tablo 5. KDİ kaynakları

KDİ Kaynağı (n=234)	COVID-19	COVID-19 olmayan	Tümü
	n	n	n
Alt solunum yolu enfeksiyonu	55 (%43.3)	22 (%20.6)	77 (%32.9)
Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	25 (%19.7)	29 (%27.1)	55 (%23.5)
Üriner sistem enfeksiyonu	2 (%1.5)	6 (%5.6)	8 (%3.4)
İntraabdominal enfeksiyon	3 (%2.4)	9(%8.4)	12 (%5.1)
Postoperatif enfeksiyon	0	11 (%10.3)	10 (%4.3)
Gastrointestinal enfeksiyon	1 (%0.8)	0	1 (%0.4)
Deri/yumuşak doku enfeksiyonu	1 (%0.8)	2 (%1.9)	3 (%1.3)
Kemik/eklem enfeksiyonu	0	1 (%0.9)	1 (%0.4)
Belirlenemeyen odak	40 (%31.5)	27 (%25.2)	68 (%29.1)

Olguların %32.9'unda alt solunum yolu enfeksiyonu, %3.4'ünde üriner sistem enfeksiyonu, %23.5'inde kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, %5.1'inde intraabdominal enfeksiyon, %4.3'ünde postoperatif enfeksiyon, %1.3'ünde deri/yumuşak doku enfeksiyonu, %0.4'ünde gastrointestinal enfeksiyon, %0.4'ünde kemik/eklem enfeksiyonu ve %29.1'inde belirlenemeyen odak görüldü.

Tablo 6. Komorbiditelerin dağılımı

		n	%
Komorbidite varlığı	Var	319	83.5
	Yok	63	16.5
Komorbiditeler (n=319)	Hipertansiyon	220	69
	Diabetes mellitus	144	45.1
	Koroner arter hastalığı	88	27.6
	İmmünosüpresyon	54	16.9
	KOAH	53	16.6
	Onkolojik malignite	37	11.6
	Serobrovasküler hastalık	30	9.4
	Konjestif kalp yetmezliği	29	9.1
	Romatolojik hastalık	25	7.8
	Demans	17	5.3
	Hematolojik malignite	13	4.1
	Solid organ nakli	11	3.4
	Kronik karaciğer hastalığı	5	1.6
	Hemodiyaliz	4	1.3
	Hematopoetik kök hücre nakli	3	0.9

Olguların %83.5'inde komorbidite görülürken, %16.5'inde görülmedi. %69'unda hipertansiyon, %45.1'inde diabetes mellitus, %1.6'sında kronik karaciğer hastalığı, %27.6'sında koroner arter hastalığı, %16.9'unda immünosüpresyon, %16.6'sında KOAH, %11.6'sında onkolojik malignite, %9.4'ünde serobrovasküler hastalık, %9.1'inde konjestif kalp yetmezliği, %7.8'inde romatolojik hastalık, %5.3'ünde demans, %4.1'inde hematolojik malignite görüldü ve %3.4'ü solid organ nakilli, %0.9'u hematopoetik kök hücre nakilli ve %1.3'ü hemodiyaliz alan hastaydı.

Tablo 7. İmmünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının dağılımı

İlaç kullanımı durumu ve dozları		n	%
İmmünomodülatör ilaç kullanımı (n=275)	Var	253	92
	Yok	22	8
Kortikosteroid monoterapisi (n=275)	Evet	69	25.1
	Hayır	206	74.9
Kortikosteroid dozu (n=69)	Deksametazon 6 mg ≤10 gün	36	52.2
	Deksametazon 6 mg >10 gün	33	47.8
Anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu (n=275)	Evet	135	49.1
	Hayır	140	50.9
Anakinra dozu (n=135)	Anakinra 600 mg <5 gün	49	36.3
	Anakinra 600 mg 5-10 gün	54	40
	Anakinra 600 mg >10 gün	32	23.7
Tosilizumab monoterapisi (n=275)	Evet	17	6.2
	Hayır	258	93.8
Tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu (n=275)	Evet	33	12
	Hayır	242	88

Olguların %25.1'i kortikosteroid monoterapisi, %49.1'i anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu %12'si tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu ve %6.2'si tosilizumab monoterapisi aldı ve alınan dozlar Tablo 7'de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir. Olguların %8'sinde immünomodülatör ilaç kullanılmadı.

Tablo 8. COVID-19 grubunda hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları

Hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları (n=275)	Min-Maks	Ort±SS (medyan)
Lökosit (/µl)	200-27800	8793.13±4513.52 (7600)
Nötrofil (/µl)	0-25300	7390.87±4307.89 (6200)
Lenfosit (/µl)	100-4500	885.27±608.85 (700)
Nötrofil/lenfosit oranı	0-85	12.36±11.75 (8.4)
Trombosit (/µl)	11900-876000	229858.55±106922.56 (215000)
Hemoglobin (g/dl)	4.8-17.3	12.42±2.07 (12.7)
Kreatin (mg/dl)	0.4-19.28	1.46±1.74 (1.1)
ALT (U/l)	4-426	39.48±46.67 (26)
AST (U/l)	7,2-512	55.28±60.53 (41)
LDH (U/l)	115-1232	438.83±188.44 (412)
CRP (mg/dl)	1.58-460.32	131.04±89.63 (113.1)
Prokalsitonin (ng/ml)	0.02-47.93	0.75±3.01 (0.3)
Ferritin (ng/ml)	15.064-7800	967.74±1068.64 (700)
Fibrinojen (mg/dl)	176.3-6313	598.93±385.81 (583)
D-dimer (µg/l)	200-47921	2379.41±5026.22 (1010)

Olguların hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları, Tablo 8’de görüldüğü gibiydi.

Tablo 9. KDİ olan hastalarda klinik bulgular

KDİ sırasındaki klinik bulgular (n=234)		n	%
Desatürasyon	Var	124	53
	Yok	110	47
Taşıpne (DSS $\geq$24)	Var	103	44
	Yok	131	56
Taşikardi (kalp atım sayısı>100/dk)	Var	68	29.1
	Yok	166	70.9
Yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış	Var	130	55.6
	Yok	104	44.4
Bilinçte kötüleşme	Var	82	35
	Yok	152	65
Ateş varlığı ($\geq$38 °C)	Var	70	29.9
	Yok	164	70.1
		Min- Maks	Ort$\pm$SS (medyan)
PaO₂/FiO₂ (mmHg)		32.8- 585.71	163.02 $\pm$ 102.9 5 (126.6)

Tablo 10. KDİ olan hastalardaki laboratuvar bulguları

KDİ sırasındaki laboratuvar bulguları (n=234)	Min-Maks	Ort±SS (medyan)
Lökosit (/µl)	300-37800	13088.97±6991.83 (12500)
Nötrofil (/µl)	0-33900	11268.89±6406.81 (10450)
Lenfosit (/µl)	90-9600	977.35±1071.59 (700)
Nötrofil/lenfosit oranı	0-124	19.27±18.76 (14)
Trombosit (/µl)	10000-746000	222230.76±137034.75 (208500)
Hemoglobin (g/dl)	6.9-15.8	9.9±1.67 (9.8)
Kreatin (mg/dl)	0.15-5.5	1.33±0.85 (1.1)
ALT (U/l)	1-4757	116.72±429.35 (32.4)
AST (U/l)	4.8-9993	160.15±732.37 (39.3)
LDH (U/l)	128-13763	566.68±1077.83 (378)
CRP (mg/dl)	3.14-463.35	148±101.85 (127.7)
Prokalsitonin (ng/ml)	0.06-100	6.21±15.03 (1.2)
Ferritin (ng/ml) (n=193)	89.92-94205	2398.43±7724.38 (840)
Fibrinojen (mg/dl) (n=212)	90.7-994	482.38±182.09 (469.5)
D-dimer (µg/l) (n=211)	250-35200	5131.45±6552.47 (2850)
Laktat (mmol/l)	0.5-21	2.66±2.55 (1.9)

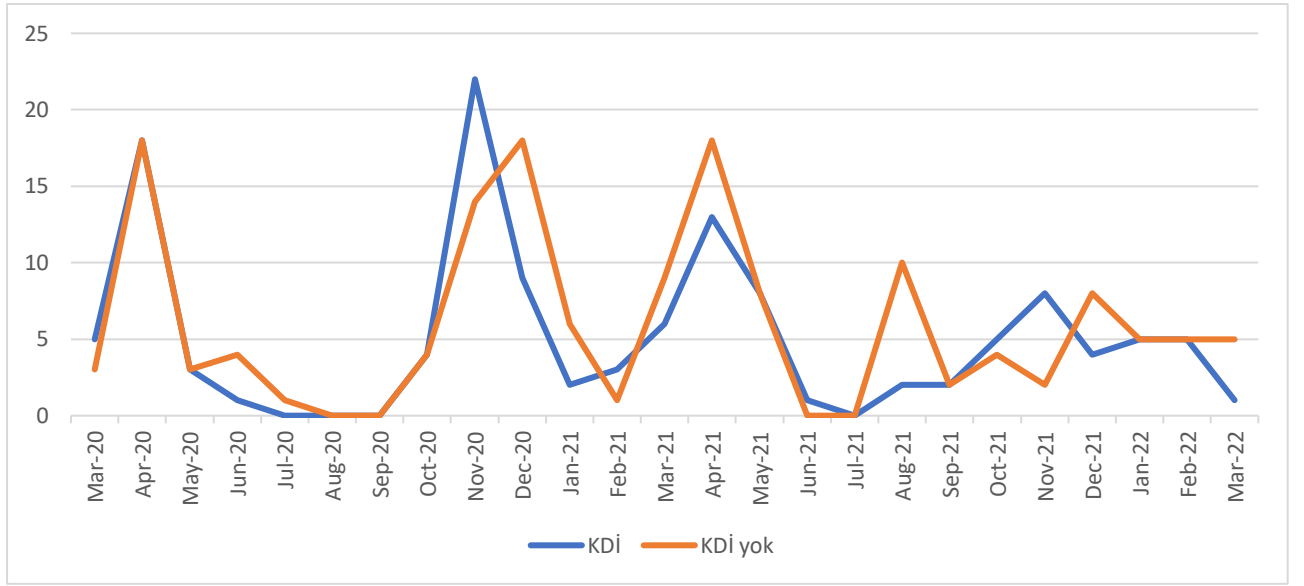
Olguların KDİ sırasındaki laboratuvar ve klinik bulgularına ilişkin bilgiler tablo 9 ve 10'da görüldüğü gibiydi.

KDİ sırasında olguların %53'ünde desatürasyon, %44'ünde taşipne, %29.1'inde taşikardi, %55.6'sında yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış, %35'inde bilinçte kötüleşme ve %29.9'unda ateş görüldü.

Tablo 11. Kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı

Üreyen etken	COVID-19		COVID-19 olmayan	
	n	%	n	%
Gram-negatif çomaklar	83	58.9	64	54.7
<i>Enterobacteriaceae</i> ailesi	49	34.8	44	37.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46	32.6	36	30.7
<i>Escherichia coli</i>	3	2.2	4	3.4
<i>Enterobacter</i> spp	0	0	1	0.9
<i>Serratia marcessens</i>	0	0	2	1.7
<i>Pantoea agglomerans</i>	0	0	1	0.9
<i>Morganellaceae</i> ailesi	1	0.7	2	1.7
<i>Morganella morganii</i>	1	0.7	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	2	1,7
Nonfermantatif Gram-negatif çomaklar	33	23.4	18	15.4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31	22	6	5.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	8	6.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1.4	3	2.6
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0	1	0.9
Gram-pozitif koklar	49	34.7	41	35
<i>Enterococcus</i> spp	26	18.4	15	12.8
<i>S.aureus</i>	12	8.5	13	11.1
Koagülaz-negatif stafilokoklar	11	7.8	12	10.2
<i>Streptococcus</i> spp	0	0	1	0.9
Mantarlar	9	6.4	12	10.3
<i>Candida albicans</i>	6	4.3	5	4.3
<i>Candida glabrata</i>	1	0.7	2	1.7
<i>Candida dublinensis</i>	0	0	2	1.7
<i>Candida keyfr</i>	0	0	1	0.9
<i>Candida krusei</i>	1	0.7	0	0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	0.7	0	0
<i>Candida</i> spp	0	0	2	1.7

Olguların kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımları Tablo 11’de görüldüğü gibiydi.

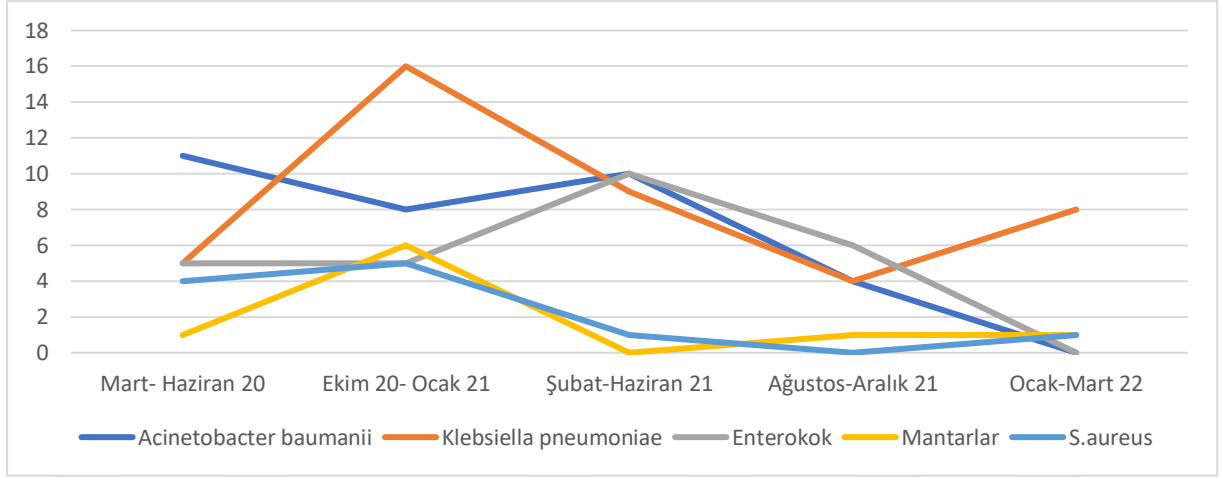


Şekil 2. COVID-19 hastalarının yatış zamanına ve KDİ durumuna göre dağılımı

Pandemi döneminde COVID-19 vaka sayıları ve hasteneye yatış oranları, dönemlere göre değişmiştir. Hastanemizde dönem dönem COVID-19 hastaları için kullanılan servis ve YBÜ'ler de farklılık göstermiştir. Dönemlere göre KDİ olan ve olmayan hasta sayıları şekil 2'de gösterilmiştir.

Hastanemizde YBÜ ihtiyacı olan ilk COVID-19 hastasının görüldüğü 18 Mart 2020'den itibaren Mart-Nisan-Mayıs aylarında KDİ olan ve olmayan hasta sayıları birbirine yakın izlenmiştir. 1 Haziran 2020 normalleşme dönemiyle vakalar azalmış, COVID-19 olmayan hastanelerin takip edildiği YBÜ'lerin sayısı artmıştır. Ekim 2020'de COVID-19 vakaları tekrar artmaya başlamış, Ekim-Kasım-Aralık 2020'de yeniden pik yapmıştır. Kasım 2020, hasta yatışlarının en yoğun olduğu dönem olup KDİ olan hastalar, KDİ olmayan hastalardan daha fazladır. Bu da yoğunluğun KDİ oranlarına olan etkisini göstermektedir. Ocak 2021'de COVID-19 vakaları azalmaya başlamış, aşılamanın ilk adımı atılmıştır. Mart 2021'de İngiltere varyantı başta olmak üzere Brezilya ve Güney Afrika varyantlarının yayılmasıyla Mart-Nisan-Mayıs 2021'de yeni bir pik yaşanmıştır. Bu dönemde KDİ olmayan hastalar, KDİ olan hastalardan azdı. Haziran-Temmuz 2021'de azalmışken, Ağustos 2021'de vakalar artmıştı, ancak KDİ oranı azdı. Ağustos 2021'de hastanemizde COVID-19 hastalarının takip edildiği YBÜ'nün değişimiyle birlikte KDİ oranı artmıştı, Ekim-Kasım 2021 aylarında KDİ olan hastalar, olmayanlara göre daha fazlaydı. Bu, yeni taşınan YBÜ'de infeksiyon kontrol önlemleri, çevre temizliği konusunda eksiklikler olabileceğini düşündürdü. Yatak kapasitesi bir önceki YBÜ'den daha azdı, yataklar arasında mesafe bir önceki YBÜ'yle benzerdi. Ocak 2021'de kullanılan YBÜ kapatılarak, bir önceki YBÜ yeniden COVID-19

hastalarına özel kullanılmaya başlandı. Bir hastanın bu YBÜ'ler arasında nakli yapılmadı. Yeniden taşınılan YBÜ'de KDI olan ve olmayan oranları benzerken vakaların da azalmasıyla KDI oranı düştü, Mart ayının sonunda COVID-19 hastaları için olan YBÜ kapatılarak yeniden COVID-19 olmayan hastalar kabul edilmeye başlandı. (112,113).



Şekil 3. COVID-19 hastalarında dönemlere göre bazı mikroorganizmaların dağılımı

Hastanemizde COVID-19 hastalarında bazı mikroorganizmaların yaygınlığı dönemlere göre değişmektedir, sık görülen mikroorganizmaların dönemlere göre yaygınlığı şekil 4'te görülmektedir.

Acinetobacter baumannii'nin pandeminin ilk döneminde *Klebsiella pneumoniae*'den daha yaygın olduğunu ve *Acinetobacter baumannii*'nin giderek azaldığını, *Klebsiella pneumoniae*'nin giderek arttığını, COVID-19 vakalarında ikinci pikin yaşandığı Ekim 2020-Ocak 2021 arasında *Klebsiella pneumoniae*'nin baskın hale geldiğini gördük. Şubat-Haziran ayları arasında *Acinetobacter baumannii*'de yeni bir artış yaşanmış olup, *Klebsiella pneumoniae* azalmaya başlamıştır. Hastanemizde YBÜ değişikliğinin yapıldığı Ağustos 2021'den sonra *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* vakaları azalarak eşit sayıda görülmeye başlanmıştır. Ocak 2022'de eski YBÜ'ye yeniden geçilmesiyle *Klebsiella pneumoniae* vakaları yeniden artmış, *Acinetobacter baumannii* vakaları azalmaya başlamıştır. *S.aures* ve mantarların etken olduğu KDI'lerin daha çok 1. ve 2. pik döneminde olduğunu gördük. Enterokokun etken olduğu bakteriyemilerinse, Şubat-haziran

2021 döneminde en çok ön plana çıktığını ve Gram-negatif çomaklarla benzer sayıya ulaştığını gördük.

Tablo 12. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasında demografik verilerin karşılaştırılması

		KDİ olmayan	KDİ olan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		67.04±13.86	64.54±12.02	¹ 0.115
Charlson komorbidite indeksi (medyan)		2.96±2.15 (3)	3.06±2.34 (3)	² 0.766
SAPS-2 skoru		6.22±1.25	6.51±1.31	¹ 0.070
APACHE-2 skoru		16.79±8.47	18.36±8.22	¹ 0.121
Serviste yattığı gün sayısı (medyan)		8.07±7.15 (7)	6.85±8.23 (5)	² 0.018*
YBÜ öncesinde serviste yattığı gün sayısı (medyan)		4.12±5.62 (2)	3.83±4.26 (3)	² 0.794
YBÜ’de yattığı gün sayısı (medyan)		9.28±5.17 (8)	19.46±13.64 (16)	² 0.000*
Mekanik ventilasyon süresi (medyan)		7.49±4.96 (7)	16.13±13.36 (13)	² 0.000*
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	99 (%66.9)	76 (%5.,8)	³ 0.226
	Kadın	49 (%33.1)	51 (%40.2)	
SVK kullanımı	Var	123 (%83.1)	124 (%97.6)	⁴ 0.000*
	Yok	25 (%16.9)	3 (%2.4)	
Renal replasman tedavisi	Var	22 (%14.9)	22 (%17.3)	³ 0.579
	Yok	126 (%85.1)	105 (%82.7)	
TPN	Var	5 (%3.4)	4 (%3.1)	⁵ 0.595
	Yok	143 (%96.6)	123 (%96.9)	
ECMO	Var	3 (%2)	8 (%6.3)	⁴ 0.135
	Yok	145 (%98)	119 (%93.7)	
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	Var	19 (%12.8)	39 (%30.7)	⁴ 0.000*
	Yok	129 (%87.2)	88 (%69.3)	
HFNO/NIMV kullanımı	Var	62 (%41.9)	20 (%15.7)	³ 0.000*
	Yok	86 (%58.1)	107 (%84.3)	
YBÜ’de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma	Var	93 (%62.8)	120 (%94.5)	⁴ 0.000*
	Yok	55 (%37.2)	7 (%5.5)	

¹Student’ın t-testi ²Mann-Whitney U testi ³ χ^2 testi ⁴Yates süreklilik düzeltmesi ⁵Fisher’in kesin testi *p<0.05

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları, yaş, Charlson komorbidite indeksi, SAPS-2 skoru, APACHE-2 skoru, TPN'yle beslenme, ECMO kullanımı ve renal replasman tedavisi uygulanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında YBÜ öncesinde serviste yattığı gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olmayanların serviste yattığı gün sayısı, KDİ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.018$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların YBÜ'de yattığı gün sayısı, KDİ olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların mekanik ventilasyon süresi, KDİ olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların SVK kullanımı oranı (%97,6), KDİ olmayanlardan (%83,1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olmayanların HFNO/NIMV kullanım oranı (%41.9), KDİ olanlardan (%15.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanım oranı (%30.7), KDİ olmayanlardan (%12.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma oranı (%94.5), KDİ olmayanlardan (%62.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

Tablo 13. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasında hastaneye başvuru sırasındaki bulguların karşılaştırılması

Hastaneye başvuru sırasındaki bulgular		KDİ olmayan	KDİ olan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Şikayetlerinin kaçınıcı gününde <i>medyan</i>)		5.01±3.15 (4)	5.61±3.3 (5)	¹ 0.119
SPO ₂ (<i>medyan</i>)		80.86±13.11 (84.5)	78.85±11.59 (80)	¹ 0.055
Oksijen ihtiyacı (lt/dk) (<i>medyan</i>)		7.91±6.08 (6.5)	9.55±5.8 (10)	¹ 0.030*
PaO ₂ / FiO ₂ (<i>medyan</i>)		138.12±108.51 (101)	138.93±109.97 (105.9)	0.622
		n (%)	n (%)	
Akciğer tutulumu	Yok	2 (%1.4)	1 (%0.8)	³ 0.093
	Hafif	24 (%16.2)	14 (%11)	
	Orta	75 (%50.7)	54 (%42.5)	
	Ağır	47 (%31.8)	58 (%45.7)	
DSS ≥ 30	Var	65 (%43.9)	72 (%56.7)	² 0.035*
	Yok	83 (%56.1)	55 (%43.3)	
Bilinç bulanıklığı	Var	15 (%10.1)	19 (%15)	⁴ 0.304
	Yok	133 (%89.9)	108 (%85)	
Hipotansiyon	Var	7 (%4.7)	13 (%10.2)	⁴ 0.128
	Yok	141 (%95.3)	114 (%89.8)	

¹Mann-Whitney U testi ²χ² testi ³Fisher-Freeman-Halton testi ⁴Yates süreklilik düzeltmesi *p<0.05

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında hastaneye başvuru sırasında şikayetlerinin kaçınıcı gününde olduğu, SPO₂ düzeyi, PaO₂/FiO₂ oranı, akciğer tutulumu dağılım oranları, bilinç bulanıklığı ve hipotansiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların hastaneye başvuru sırasındaki oksijen ihtiyacı, KDİ olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.030; p<0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların hastaneye başvuru sırasında DSS ≥30 (%56.7) görülme oranı, KDİ olmayanlardan (%43.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.035; p<0.05).

Tablo 14. COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grupları arasındaki sonuçların karşılaştırılması

		KDİ olmayan	KDİ olan	p
		n (%)	n (%)	
Mortalite (yatış sonrasındaki 60 günde)	Var	86 (%58.1)	104 (%81.9)	²0.000*
	Yok	62 (%41.9)	23 (%18.1)	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yatıştan mortal sonlanıma kadar geçen gün sayısı (medyan)		14.7±8.57 (13)	22.68±12.31 (20.5)	¹0.000*
YBÜ yatışından mortal sonlanıma kadar geçen gün sayısı (medyan)		9.79±6.4 (8)	19.36±13.37 (15)	¹0.000*
YBÜ'ye yatışından itibaren hastanede kaldığı gün sayısı (medyan)		13.26±7.96 (12)	22.8±16.08 (17)	¹0.000*

¹Mann-Whitney U testi ² χ^2 testi *p<0.05

COVID-19 grubundaki KDİ olanların yatış sonrasındaki 60 gündeki mortalite oranı (%81.9), KDİ olmayanlardan (%58.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.000; p<0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olmayanlar, KDİ olanlara göre, tüm yatışının ve YBÜ yatışının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken döneminde mortal sonlandı (p=0.000; p<0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların YBÜ'ye yatışından itibaren hastanede kaldığı gün sayısı, KDİ olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu (p=0.000; p<0.05).

Tablo 15. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında komorbiditelerin karşılaştırılması

		KDİ olmayan	KDİ olan	p
		n (%)	n (%)	
Komorbidite varlığı	Var	124 (%83.8)	105 (%82.7)	¹ 0.806
	Yok	24 (%16.2)	22 (%17.3)	
Komorbiditeler	Hipertansiyon	89 (%71.8)	73 (%69.5)	¹ 0.709
	Diabetes mellitus	50 (%40.3)	53 (%50.5)	¹ 0.124
	Koroner arter hastalığı	33 (%26.6)	26 (%24.8)	¹ 0.750
	İmmünosupresyon	22 (%17.7)	20 (%19)	¹ 0.799
	KOAH	16 (%12.9)	18 (%17.1)	² 0.476
	Onkolojik malignite	7 (%5.6)	11 (%10.5)	² 0.268
	Serobrovasküler hastalık	8 (%6.5)	11 (%10.5)	² 0.390
	Konjestif kalp yetmezliği	7 (%5.6)	9 (%8.6)	² 0.545
	Romatolojik hastalık	13 (%10.5)	7 (%6.7)	² 0.433
	Demans	4 (%3.2)	7 (%6.7)	² 0.366
	Hematolojik malignite	6 (%4.8)	3 (%2.9)	³ 0.339
	Solid organ nakli	6 (%4.8)	3 (%2.9)	³ 0.339
	Kronik karaciğer hastalığı	1 (%0.8)	2 (%1.9)	-
	Hemodiyaliz	0 (%0)	2 (%1.9)	-
	Hematopoetik kök hücre nakli	0 (%0)	1 (%1)	-

¹ χ^2 testi ² Yates süreklilik düzeltmesi ³Fisher'in kesin test

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında komorbidite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hematolojik malignite, onkolojik malignite, solid organ nakil durumu, romatolojik hastalık, immünosüpresyon, demans ve serobrovasküler hastalık görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tablo 16. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında immünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının karşılaştırılması

		KDİ olmayan	KDİ olan	p
		n (%)	n (%)	
Kortikosteroid monoterapisi	Evet	38 (%25.7)	31 (%24.4)	¹ 0.809
	Hayır	110 (%74.3)	96 (%75.6)	
Kortikosteroid dozu	Deksametazon 6 mg >10 gün	19 (%51.4)	14 (%43.8)	² 0.697
	Deksametazon 6 mg ≤10 gün	18 (%48.6)	18 (%56.3)	
Anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu	Evet	70 (%47.3)	65 (%51.2)	¹ 0.521
	Hayır	78 (%52.7)	62 (%48.8)	
Anakinra dozu	Anakinra 600 mg <5 gün	25 (%35.7)	24 (%36.9)	¹ 0.731
	Anakinra 600 mg 5-10 gün	30 (%42.9)	24 (%36.9)	
	Anakinra 600 mg >10 gün	15 (%21.4)	17 (%26.2)	
Tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu	Evet	20 (%13.5)	13 (%10.2)	² 0.517
	Hayır	128 (%86.5)	114 (%89.8)	
Tosilizumab monoterapisi	Evet	3 (%2)	14 (%11)	² 0.005*
	Hayır	145 (%98)	113 (%89)	
İmmünomodülatör ilaç kullanımı	Var	131 (%88.5)	122 (%96.1)	² 0.038*
	Yok	17 (%11.5)	5 (%3.9)	

¹ χ^2 testi ²Yates süreklilik düzeltmesi *p<0.05

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında kortikosteroid monoterapisi alma ve doz dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu veya tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyon tedavileri alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında anakinra dozu dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların tosilizumab monoterapisi alma oranı (%11), KDİ olmayanlardan (%2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.005$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların immünomodülatör ilaç kullanım oranı (kortikosteroid, anakinra veya tosilizumab) (%96,1), KDİ olmayanlardan (%88,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.038$; $p<0.05$).

Tablo 17. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında hastaneye başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	KDİ olmayan	KDİ olan	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Lökosit (/µl)	8790.88±4386.57 (7950)	8795.75±4674.57 (7480)	0.729
Nötrofil (/µl)	7334.73±4200.62 (6425)	7456.3±4445.44 (6200)	0.960
Lenfosit (/µl)	894.73±642.94 (700)	874.25±568.88 (800)	0.732
Nötrofil/lenfosit oranı	11.85±10.14 (8.8)	12.96±13.41 (7.7)	0.887
Trombosit (/µl)	239379.73±105704.72 (221500)	218762.99±107678.69 (208000)	0.062
Hemogloblin (g/dl)	12.49±1.96 (12.7)	12.33±2.19 (12.7)	0.902
Kreatin (mg/dl)	1.28±0.76 (1)	1.67±2.41 (1.1)	0.423
ALT (U/l)	39.27±50.64 (24.5)	39.72±41.76 (27.4)	0.547
AST (U/l)	52.88±53.13 (40.3)	58.08±68.26 (41.8)	0.610
LDH (U/l)	427±188.8 (390.5)	452.61±187.83 (441)	0.144
CRP (mg/dl)	122.67±88.37 (106.2)	140.8±90.44 (127.6)	0.056
Prokalsitonin (ng/ml)	0.49±0.84 (0.2)	1.06±4.33 (0.3)	0.004*
Ferritin (ng/ml)	860.52±957.29 (618.2)	1092.69±1176.87 (745.5)	0.035*
Fibrinojen (mg/dl)	572.66±177.64 (567)	629.55±533.97 (597)	0.204
D-dimer (µg/l)	1822.56±4253.83 (976.5)	3028.34±5747.8 (1030)	0.205

Mann-Whitney U testi * $p<0.05$

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplar arasında hastaneye başvuru sırasındaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı, hemoglobin, kreatin, ALT, AST, LDH, CRP, fibrinojen, d-dimer değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)

COVID-19 grubundaki KDİ olanların hastaneye başvuru sırasındaki prokalsitonin değerleri, KDİ olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.004$; $p<0.05$).

COVID-19 grubundaki KDİ olanların hastaneye başvuru sırasındaki ferritin değerleri, KDİ olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.035$; $p<0.05$).

Tablo 18. COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplara etki eden faktörlerin lojistik regresyonla değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	p
YBÜ’de yattığı gün sayısı	1.091	1.011-1.177	0.026*
Mekanik ventilasyon süresi	1.098	1.005-1.2	0.039*
Hastaneye başvuruda DSS $\geq$ 30 olması	2.342	1.12-4.897	0.024*
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	3.137	1.321-7.451	0.010*
Tosilizumab monoterapisi	9.350	0.922-94.789	0.059
İmmünomodülatör ilaç kullanımı	3.579	0.717-17.881	0.120
Constant	0.023		0.000*

* $p<0.05$

COVID-19 grubundaki KDİ olan ve olmayan gruplara serviste yattığı gün sayısı, YBÜ’de yattığı gün sayısı, hastaneye başvurdaki oksijen ihtiyacı, hastaneye başvuruda $DSS \geq 30$ olması, mekanik ventilasyon süresi, , SVK varlığı, HFNO/NIMV kullanımı, yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı, YBÜ yatış süresi boyunca mekanik ventilatöre bağlanma, immünomodülatör ilaç kullanımı, tosilizumab monoterapisi, prokalsitonin ve ferritin değerlerinin etkileri lojistik regresyon analiziyle değerlendirdiğimizde; model anlamlı bulunmuş ($p=0.000$; $p<0.05$) ve Negelkerke R square değerinin 0.389 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%72.6) yüksek düzeyde olduğu görüldü.

Modelde YBÜ’de yattığı gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi, hastaneye başvuruda $DSS \geq 30$ olması ve yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı parametrelerinin COVID-19 olup KDİ olan gruba etkisi anlamlı bulunurken ($p_1=0.026$;

$p_2=0.039$; $p_3=0.024$; $p_4=0.010$; $p<0.05$); tosilizumab monoterapisi ve immunmodölatör ilaç kullanımının COVID-19 olup KDİ olan gruba etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). YBÜ’de yattığı gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi, hastaneye başvuru DSS $\geq$ 30 olması ve yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımının sırasıyla 1.091 kat, 1.098 kat, 2.342 kat ve 3.137 kat artırıcı etkisi olduğu görüldü. Modelde servisteki yattığı gün sayısı, başvurudaki oksijen ihtiyacı, SVK kullanımı, HFNO/NIMV kullanımı, YBÜ yatış süresi boyunca mekanik ventilatöre bağlanma, hastaneye başvuru sırasındaki prokalsitonin ve ferritin değerlerinin COVID-19 olup KDİ olan gruba etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).



Tablo 19. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		(Min-Maks)- (Ort±SS)	(Min-Maks)- (Ort±SS)	
Yaş		67.89±12.71	61.4±12.83	¹ 0.000*
Charlson komorbidite indeksi (medyan)		3.42±2.15 (3)	2.09±2.16 (2)	² 0.000*
SAPS-2 skoru		6.69±1.29	5.61±0.89	¹ 0.000*
APACHE-2 skoru		19.61±8.16	12.85±6.86	¹ 0.000*
YBÜ'de yattığı gün sayısı (medyan)		14.07±10.5 (11)	13.79±12.73 (10)	² 0.382
Mekanik ventilasyon süresi (medyan)		11.86±10.13 (9.5)	15.09±16.56 (12)	² 0.523
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	117 (%61.6)	58 (%68.2)	³ 0.289
	Kadın	73 (%38.4)	27 (%31.8)	
Kan dolaşımı infeksiyonu	Var	104 (%54.7)	23 (%27.1)	³ 0.000*
	Yok	86 (%45.3)	62 (%72.9)	
Renal replasman tedavisi	Var	37 (%19.5)	7 (%8.2)	⁵ 0.030*
	Yok	153 (%80.5)	78 (%91.8)	
ECMO	Var	9 (%4.7)	2 (%2.4)	⁶ 0.285
	Yok	181 (%95.3)	83 (%97.6)	
YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma	Var	180 (%94.7)	33 (%38.8)	⁵ 0.000*
	Yok	10 (%5.3)	52 (%61.2)	
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	Var	35 (%33.7)	4 (%17.4)	⁵ 0.200
	Yok	69 (%66.3)	19 (%82.6)	

¹Student'in t-testi ²Mann-Whitney U testi ³ χ^2 testi ⁴Fisher-Freeman-Halton testi

⁵Yates süreklilik düzeltmesi ⁶Fisher'in kesin testi *p<0.0

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda yaş değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.000; p<0.05).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda Charlson komorbidite indeksi, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda SAPS-2 skoru, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda APACHE-2 skoru, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu görülme oranı (%54.7), mortal sonlanmayanlara göre (%27.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda renal replasman tedavisi görülme oranı, sonlanmayanlara göre (%19,5'a %8.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.030$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatör ihtiyacı, mortal sonlanmayanlara göre (%94.7'ye %38.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında, hastaneye başvuruda şikayetlerinin kaçınıcı gününde olduğu, SPO₂ düzeyi, DSS ≥ 30 , hipotansiyon ve bilinç bulanıklığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında, cinsiyet dağılım oranları, akciğer tutulumu dağılım oranları, yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanım oranları, ECMO kullanımı oranları, YBÜ'de yattığı gün sayısı ve mekanik ventilasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 20. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye komorbiditelerin etkisinin belirlenmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Komorbidite varlığı	Var	167 (%87.9)	62 (%72.9)	¹0.002*
	Yok	23 (%12.1)	23 (%27.1)	
Komorbiditeler	Hipertansiyon	122 (%73.1)	40 (%64.5)	¹ 0.207
	Diabetes Mellitus	73 (%43.7)	30 (%48.4)	¹ 0.527
	Koroner Arter Hastalığı	45 (%26.9)	14 (%22.6)	² 0.616
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	24 (%14.4)	10 (%16.1)	² 0.902
	İmmünoşüpresyon	35 (%21)	7 (%11.3)	³ 0.065
	Romatolojik hastalık	17 (%10.2)	3 (%4.8)	³ 0.156
	Serobrovasküler Hastalık Varlığı	17 (%10.2)	2 (%3.2)	² 0.154
	Konjestif Kalp Yetmezliği	13 (%7.8)	3 (%4.8)	³ 0.326
	Onkolojik malignite	14 (%8.4)	4 (%6.5)	³ 0.433
	Hematolojik malignite	7 (%4.2)	2 (%3.2)	³ 0.542
	Kronik Karaciğer hastalığı	3 (%1.8)	0 (%0)	–

¹ χ^2 testi ²Yates süreklilik düzeltmesi ³Fisher'in kesin testi *p<0.05

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda komorbidite görülme oranı (%87.9), mortal sonlanmayanlara göre (%72.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.002; p<0.05).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hematolojik malignite, onkolojik malignite, romatolojik hastalık, immünoşüpresyon ve serobrovasküler hastalık görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tablo 21. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasında 60 günlük mortaliteye başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguların etkisinin değerlendirilmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Akciğer tutulumu	Yok	1 (%0.5)	2 (%2.4)	¹ 0.292
	Hafif	24 (%12.6)	14 (%16.5)	
	Orta	94 (%49.5)	35 (%41.2)	
	Ağır	71 (%37.4)	34 (%40)	
DSS $\geq$ 30 olması	Var	93 (%48.9)	44 (%51.8)	² 0.666
	Yok	97 (%51.1)	41 (%48.2)	
Bilinç bulanıklığı	Var	27 (%14.2)	7 (%8.2)	³ 0.233
	Yok	163 (%85.8)	78 (%91.8)	
Hipotansiyon	Var	14 (%7.4)	6 (%7.1)	³ 1.000
	Yok	176 (%92.6)	79 (%92.9)	
		Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Şikayetlerinin kaçınıcı gününde (medyan)		5.19 $\pm$ 3.18 (5)	5.49 $\pm$ 3.35 (5)	² 0.521
PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)		140.39 $\pm$ 111.01 (102)	134.36 $\pm$ 105 (104.7)	⁴ 0.997
SPO ₂ % (medyan)		80.24 $\pm$ 12.16 (83)	79.24 $\pm$ 13.12 (80)	⁴ 0.578
Lenfosit (/ μ l)		865.68 $\pm$ 627.71 (700)	929.06 $\pm$ 565.54 (800)	⁴ 0.275
Nötrofil/lenfosit oranı		11.75 $\pm$ 10.96 (8.2)	13.73 $\pm$ 13.33 (9)	⁴ 0.294
Laktat dehidrogenaz (U/l)		436.9 $\pm$ 187.06 (407.5)	443.13 $\pm$ 192.55 (436)	⁴ 0.696
C-reaktif protein (mg/dl)		129.27 $\pm$ 83.59 (113.1)	135.01 $\pm$ 102.27 (118.5)	⁴ 0.875
Prokalsitonin (ng/ml)		0.86 $\pm$ 3.55 (0.3)	0,5 $\pm$ 1,11 (0.2)	⁴ 0.001*
Ferritin (ng/ml)		1021.06 $\pm$ 1115.39 (727.8)	848.57 $\pm$ 951.37 (577.8)	⁴ 0.257
D-dimer (μ g/l)		2426.16 $\pm$ 5009.84 (1050)	2272.64 $\pm$ 5091.91 (850)	⁴ 0.046*

¹Fisher-Freeman-Halton testi ² χ^2 testi ³Yates süreklilik düzeltmesi ⁴Mann-Whitney U testi *p<0.05

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda laktat dehidrogenaz değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.002$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda prokalsitonin değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda d-dimer değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.046$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein, ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında PaO_2/FiO_2 oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 22. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye immünomodülatör ilaç kullanımı ve dozlarının değerlendirilmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Kortikosteroid monoterapisi	Evet	53 (%27.9)	16 (%18.8)	¹ 0.146
	Hayır	137 (%72.1)	69 (%81.2)	
Kortikosteroid dozu	Deksametazon 6 mg ≤10 gün	28 (%53.8)	8 (%50)	¹ 1.000
	Deksametazon 6 mg >10 gün	24 (%46.2)	8 (%50)	
Anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu	Evet	98 (%51.6)	37 (%43.5)	² 0.217
	Hayır	92 (%48.4)	48 (%56.5)	
Anakinra dozu	Anakinra 600 mg <5 gün	39 (%39.8)	10 (%27)	² 0.338
	Anakinra 600 mg 5-10 gün	36 (%36.7)	18 (%48.6)	
	Anakinra 600 mg >10 gün	23 (%23.5)	9 (%24.3)	
Tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu	Evet	17 (%8.9)	16 (%18.8)	¹ 0.033*
	Hayır	173 (%91.1)	69 (%81.2)	
Tosilizumab monoterapisi	Evet	9 (%4.7)	8 (%9.4)	¹ 0.224
	Hayır	181 (%95.3)	77 (%90.6)	

¹Yates süreklilik düzeltmesi ² χ^2 testi *p<0.05

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan hastalarda tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu kullanım oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%18,8'e %8.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.033; p<0.05).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında, kortikosteroid monoterapisi kullanım oranları ve doz dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu veya tosilizumab monoterapisi kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında, anakinra doz dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 23. COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyonla değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	p
SAPS-2 skoru	3.095	1.969-4.865	0.000*
YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma	9.314	3.878-22.37	0.000*
Constant	Q4		0.000*

* $p<0.05$

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye yaş, Charlson komorbidite indeksi, SAPS-2 skoru, APACHE-2 skoru, KDİ, renal replasman tedavisi, YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma, komorbidite varlığı, prokalsitonin, d-dimer, tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyon tedavisinin etkileri lojistik regresyon analiziyle değerlendirdiğimizde; model anlamlı bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$) ve Negelkerke R square değerinin 0.650 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%89.1) yüksek düzeyde olduğu görüldü.

Modelde SAPS-2 skoru ve YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanmanın YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$). SAPS-2 skoru ve YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanmanın sırasıyla 3.095 kat ve 9.314 kat mortaliteyi artırıcı etkisi olduğu görüldü. Modelde YBÜ'ye yatış sonrasındaki 60 günlük mortaliteye yaş, Charlson komorbidite indeksi, KDİ, renal replasman tedavisi, komorbidite varlığı, prokalsitonin, d-dimer, tosilizumab ve kortikosteroid kombinsyon tedavisinin etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo 24. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması

		COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		64.54±12.02	65.95±15.37	¹ 0.442
Charlson komorbidite indeksi (medyan)		3.06±2.34 (3)	3.95±2.92 (4)	² 0.024*
SAPS-2 skoru		6.51±1.31	6.04±1.25	¹ 0.006*
APACHE-2 skoru		18.36±8.22	16.74±7.12	¹ 0.111
Serviste yattığı gün sayısı (medyan)		6.85±8.23 (5)	12.5±12.55 (10)	² 0.002*
YBÜ’de yattığı gün sayısı (medyan)		19.46±13.64 (16)	22.64±15.44 (19)	² 0.120
Mekanik ventilasyon süresi (medyan)		16.13±13.36 (13)	16.51±13.97 (12)	² 0.872
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	76 (%59.8)	66 (%61.7)	³ 0.774
	Kadın	51 (%40.2)	41 (%38.3)	
SVK	Var	124 (%97.6)	104 (%97.2)	⁴ 0.574
	Yok	3 (%2.4)	3 (%2.8)	
Renal replasman tedavisi	Var	22 (%17.3)	34 (%31.8)	³ 0.010*
	Yok	105 (%82.7)	73 (%68.2)	
TPN	Var	4 (%3.1)	18 (%16.8)	⁵ 0.001*
	Yok	123 (%96.9)	89 (%83.2)	
ECMO	Var	8 (%6.3)	0 (%0)	-
	Yok	119 (%93.7)	107 (%100)	
HFNO/NIMV kullanımı	Var	20 (%15.7)	15 (%14)	⁵ 0.853
	Yok	107 (%84.3)	92 (%86)	
YBÜ’de yattığı süre boyunca mekanik ventilatöre bağlanma	Var	120 (%94.5)	93 (%86.9)	⁵ 0.074
	Yok	7 (%5.5)	14 (%13.1)	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	Var	39 (%30.7)	48 (%44.9)	³ 0.026*
	Yok	88 (%69.3)	59 (%55.1)	

¹Student’in t-testi ²Mann-Whitney U testi ³χ² testi ⁴Fisher’in kesin testi ⁵Yates süreklilik düzeltmesi *p<0.05

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında yaş, YBÜ'de yattığı gün sayısı, APACHE-2 skoru, mekanik ventilasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların Charlson komorbidite indeksi, COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.004$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların serviste yattığı gün sayısı, COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.002$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların SAPS-2 skoru, COVID-19 olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.006$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında SVK takılmış olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında HFNO/NIMV kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında YBÜ'de yattığı süre boyunca mekanik ventilasyon ihtiyacı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda renal replasman tedavisi uygulanma oranı (%17.3), COVID-19 olmayanlardan (%31.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.010$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların TPN'yle beslenme oranı (%3.1), COVID-19 olmayanlardan (%16.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.001$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda son 3 ayda antibiyotik kullanımı oranı (%30.7), COVID-19 olmayanlardan (%44.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.026$; $p<0.05$).

Tablo 25. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ'yle ilişkili verilerin karşılaştırılması

		COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
SOFA Skoru (medyan)		10.94±4.29 (11)	8.21±4.1 (8)	¹ 0.000*
Pitt bakteriyemi skoru (medyan)		6.68±3.16 (8)	4.92±3.43 (6)	¹ 0.000*
KDİ öncesinde hastanede kaldığı gün sayısı (medyan)		14.42±6.91 (13)	17.89±12.34 (16)	¹ 0.136
KDİ öncesinde YBÜ'de yattığı gün sayısı (medyan)		11.13±6.1 (10)	11.12±9.57 (8)	¹ 0.071
KDİ öncesinde mekanik ventilatöre bağlı olduğu gün sayısı (medyan)		8.71±5.79 (8)	9.12±8.73 (7)	¹ 0.390
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı (medyan)		12.24±6.68 (10)	12.12±12.23 (9)	¹ 0.045*
		n (%)	n (%)	
KDİ kaynağı	Alt solunum yolu enfeksiyonu	55 (%43.3)	22 (%20.6)	² 0.000*
	Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	25 (%19.7)	30 (%28)	² 0.133
	Üriner sistem enfeksiyonu	2 (%1.6)	6 (%5.6)	³ 0.092
	İntraabdominal enfeksiyon	3 (%2.4)	9 (%8.4)	⁴ 0.073
	Postoperatif enfeksiyon	0 (%0)	10 (%9.3)	-
	Belirleneyemen odak	40 (%31.5)	28 (%26.2)	² 0.371
KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlılık	Var	106 (%83.5)	65 (%60.7)	² 0.000*
	Yok	21 (%16.5)	42 (%39.3)	
Polimikrobik bakteriyemi	Var	13 (%10.2)	10 (%9.3)	⁴ 0.994
	Yok	114 (%89.8)	97 (%90.7)	

¹Mann-Whitney U testi ² χ^2 testi ³Fisher'in kesin testi ⁴Yates süreklilik düzeltmesi *p<0.05

KDİ grubundaki COVID-19 olanların SOFA skoru, COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların Pitt bakteriyemi skoru, COVID-19 olmayanlardan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.045$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ odağı olarak üriner sistem infeksiyonu, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, intraabdominal infeksiyon ve belirlenemeyen odağın görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda KDİ odağı olarak alt solunum yolu infeksiyonu görülme oranı (%43.3), COVID-19 olmayanlardan (%20.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında bakteriyeminin polimikrobik olması oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlı olma oranı (%83.5), COVID-19 olmayanlardan (%60.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

Tablo 26. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında sonuçların karşılaştırılması

		COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
		n (%)	n (%)	
Ampirik tedavinin uygunluğu	Var	58 (%45.7)	64 (%59.8)	² 0.031*
	Yok	69 (%54.3)	43 (%40.2)	
Antibiyoterapide deeskalasyon	Var	0 (%0)	4 (%3.7)	-
	Yok	127 (%100)	103 (%96.3)	
Antibiyoterapide eskalasyon	Var	68 (%53.5)	39 (%36.4)	² 0.009*
	Yok	59 (%46.5)	68 (%63.6)	
Mortalite (KDİ sonrasındaki 60 günde)	Var	106 (%83.5)	79 (%73.8)	² 0.071
	Yok	21 (%16.5)	28 (%26.2)	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yatışından mortal sonlanıma kadar geçen gün sayısı (medyan)		22.68±12.31 (20.5)	33.47±17.39 (28)	¹ 0.000*
KDİ'den mortal sonlanıma kadar geçen gün sayısı (medyan)		10.58±12.05 (6)	13.77±13.05 (10)	¹ 0.045*
KDİ'den itibaren hastanede kaldığı gün sayısı (medyan)		14.06±15.12 (8)	17.32±14.75 (14)	¹ 0.023*

¹Mann-Whitney U testi ² χ^2 testi *p<0.05

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda ampirik tedavinin uygunluk oranı (%45.7), COVID-19 olmayanlardan (%59.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.031; p<0.05).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda, COVID-19 olmayanlarla kıyaslandığında KDİ sonrasındaki 60 günde mortalite görülmesi oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda antibiyoterapide eskalasyon yapılma oranı (%53.5), COVID-19 olmayanlardan (%36.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.009; p<0.05). Kültür sonuçları belli olmadan mortal sonlanan hastalarda tedavide değişiklik yapılamadı.

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda, COVID-19 olmayanlarla kıyaslandığında yatışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken döneminde mortalite görüldü ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda, COVID-19 olmayanlarla kıyaslandığında KDİ sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken dönemde mortalite görüldü ($p=0.045$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların, KDİ'den itibaren hastanede kaldığı gün sayısı, COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.023$; $p<0.05$).

Tablo 27. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında komorbiditelerin karşılaştırılması

		COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
		n (%)	n (%)	
Komorbidite varlığı	Var	105 (%82.7)	90 (%84.1)	¹ 0.907
	Yok	22 (%17.3)	17 (%15.9)	
Komorbiditeler	Hipertansiyon	73 (%69.5)	58 (%64.4)	² 0.451
	Diabetes mellitus	53 (%50.5)	41 (%45.6)	² 0.493
	Koroner arter hastalığı	26 (%24.8)	29 (%32.2)	² 0.248
	İmmünoşüpresyon	20 (%19)	12 (%13.3)	¹ 0.379
	KOAH	18 (%17.1)	19 (%21.1)	¹ 0.602
	Onkolojik malignite	11 (%10.5)	19 (%21.1)	¹ 0.064
	Serobrovasküler hastalık varlığı	11 (%10.5)	11 (%12.2)	¹ 0.875
	Konjestif kalp yetmezliği	9 (%8.6)	13 (%14.4)	¹ 0.287
	Romatolojik hastalık	7 (%6.7)	5 (%5.6)	¹ 0.982
	Demans	7 (%6.7)	6 (%6.7)	¹ 1.000
	Hematolojik malignite	3 (%2.9)	4 (%4.4)	³ 0.415
	Solid organ nakli	3 (%2.9)	2 (%2.2)	³ 0.573
	Kronik karaciğer hastalığı	2 (%1.9)	2 (%2.2)	³ 0.629
	Hemodiyaliz	2 (%1.9)	2 (%2.2)	³ 0.629
	Hematopoetik kök hücre nakli	1 (%1)	2 (%2.2)	-

¹Yates süreklilik düzeltmesi ² χ^2 testi ³Fisher'in kesin testi

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında komorbidite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, KOAH, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hematolojik malignite, onkolojik malignite, solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, romatolojik hastalık, immünosüpresyon, demans, serobrovasküler hastalık ve hemodiyalize bağlılığın görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo 28. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ sırasındaki klinik bulgularının karşılaştırılması

		COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
		n (%)	n (%)	
Desatürasyon	Var	76 (%59.8)	48 (%44.9)	² 0.022*
	Yok	51 (%40.2)	59 (%55.1)	
Taşıpne	Var	58 (%45.7)	45 (%42.1)	² 0.579
	Yok	69 (%54.3)	62 (%57.9)	
Taşikardi	Var	43 (%33.9)	25 (%23.4)	² 0.078
	Yok	84 (%66.1)	82 (%76.6)	
Yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış	Var	69 (%54.3)	61 (%57)	² 0.681
	Yok	58 (%45.7)	46 (%43)	
Bilinçte kötüleşme	Var	38 (%29.9)	44 (%41.1)	² 0.074
	Yok	89 (%70.1)	63 (%58.9)	
Ateş varlığı	Var	35 (%27.6)	35 (%32.7)	² 0.391
	Yok	92 (%72.4)	72 (%67.3)	
		Ort±SS	Ort±SS	
PaO₂/FiO₂		116.02±70.91 (101.4)	218.8±107.39 (207.5)	¹ 0.000*

¹Mann-Whitney U testi ² χ^2 testi * $p<0.05$

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasında desatürasyon görülme oranı (%59.8), COVID-19 olmayanlardan (%44.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.022$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanlar arasında, KDİ sırasındaki taşipne, taşikardi, ateş, yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış veya bilinçte kötüleşme görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki PaO_2/FiO_2 oranı, COVID-19 olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

Tablo 29. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında KDİ sırasındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Lökosit (/µl)	13197.48±6961.66 (12800)	12960.19±7058.08 (12000)	¹ 0.666
Nötrofil (/µl)	11579.21±6311.3 (11600)	10900.56±6528.86 (9600)	¹ 0.231
Lenfosit (/µl)	883.94±1154.23 (600)	1088.22±957.93 (900)	¹ 0.005*
Nötrofil/lenfosit oranı	22.47±21.63 (17)	15.48±13.82 (10.1)	¹ 0.001*
Trombosit (/µl)	229581.09±140750.25 (218000)	213506.54±132616.99 (182000)	¹ 0.283
Hemoglobin (g/dl)	10.22±1.7 (10.2)	9.52±1.55 (9.2)	¹ 0.000*
Kreatin (mg/dl)	1.34±0.81 (1.1)	1.32±0.9 (1.2)	¹ 0.474
ALT (U/l)	129.41±513.96 (33)	101.66±301.31 (30.1)	¹ 0.121
AST (U/l)	202.94±962.94 (38.7)	109.37±268.32 (42.4)	¹ 0.990
LDH (U/l)	687.3±1411.22 (420)	423.51±384.9 (331)	¹ 0.000*
CRP (mg/dl)	134.41±98.71 (113.3)	164.14±103.61 (159.1)	¹ 0.019*
Prokalsitonin (ng/ml)	3.02±7.6 (0.9)	10.01±20.03 (1.9)	¹ 0.001*
Ferritin (ng/ml)	2238.17±4666.87 (900.3)	2706.81±11570.58 (743.1)	¹ 0.055
Fibrinojen (mg/dl)	528.66±171.64	413.21±176.12	² 0.000*
D-dimer (µg/l)	4622.76±6587.32 (2340)	5900.54±6462.4 (3670)	¹ 0.011*
Laktat (mmol/l)	2.73±2.79 (1.9)	2.57±2.25 (1.9)	¹ 0.694

¹Mann-Whitney U testi * $p<0.05$

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanlar arasında KDİ sırasındaki lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, kreatin, ALT, AST, ferritin ve laktat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki hemoglobin değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki lenfosit sayısı, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.005$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki fibrinojen değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki d-dimer değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.011$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki LDH değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki nötrofil/lenfosit oranı, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.001$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki CRP değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.019$; $p<0.05$).

KDİ grubundaki COVID-19 olanların KDİ sırasındaki prokalsitonin değerleri, COVID-19 olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.001$; $p<0.05$).

Tablo 30. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında kan kültüründe üreyen etkenlerin karşılaştırılması

Üreyen etken	COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
	n (%)	n (%)	
Gram-negatif çomaklar	81 (%63.8)	59 (%55.1)	¹ 0.179
<i>Enterobacteriaceae</i> Ailesi	49 (%38.6)	44 (%41.1)	¹ 0.693
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46 (%36.2)	36 (%33.6)	¹ 0.681
Nonfermantatif Gram-Negatif Basiller	33 (%26)	18 (%16.8)	² 0.125
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (%24.4)	6 (%5.6)	² 0.000*
Gram-pozitif koklar	48 (%37.8)	40 (%37.4)	¹ 0.948
<i>Enterococcus</i> spp	26 (%20.5)	15 (%14)	² 0.262
<i>S.aureus</i>	12 (%9.4)	13 (%12.1)	² 0.650
KNS	11 (%8.7)	12 (%11.2)	² 0.665
Mantarlar	9 (%7.1)	12 (%11.2)	² 0.384

¹ χ^2 testi ² Yates süreklilik düzeltmesi ³ Fisher'in kesin testi *p<0.05

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanlar arasında KDİ etkenleri olarak tüm bakteriler arasında Gram-negatif çomaklar, Gram-pozitif koklar ve mantarların görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanlar arasında KDİ etkenleri olarak tüm bakteriler arasında *Enterobacteriaceae* ailesi, *Klebsiella pneumoniae*, nonfermantatif Gram-negatif çomakların görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanlar arasında KDİ etkenleri olarak tüm bakteriler arasında *Enterococcus* spp, *S.aureus*, KNS'nin görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ grubundaki COVID-19 olan grupta KDİ etkenleri olarak tüm bakteriler arasında *Acinetobacter baumannii* görülme oranı (%24.4), COVID-19 olmayan gruptan (%5.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.000; p<0.05).

Tablo 31. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayan gruplar arasında kan kültüründe üreyen etkenlerin duyarlılıklarının ve çoğul ilaca dirençli bakterilerin (ÇİD) dağılımı

Üreyen etken	COVID-19 olan	COVID-19 olmayan	p
	n (%)	n (%)	
Klebsiella pneumoniae (n=82)			
GSBL üretmeyen	2 (4.3)	6 (16.7)	² 0,130
GSBL üreten	7 (15.2)	3 (8.3)	² 0,501
Karbapeneme direçli kolistine duyarlı	32 (%69.6)	22 (%61.1)	³ 0,571
Karbapeneme ve kolistine dirençli	5 (10.9)	5 (13.9)	² 0,742
Escherichia coli (n=7)			
GSBL üretmeyen	0 (0)	3 (75)	-
GSBL üreten	3 (100)	1 (25)	-
Karbapeneme direçli kolistine duyarlı	0	0	-
Karbapeneme ve kolistine dirençli	0	0	-
Acinetobacter baumanii (n=37)			
Karbapeneme duyarlı	1 (3.2)	0	-
Karbapeneme direçli kolistine duyarlı	28 (90.3)	6 (100)	² 0.579
Karbapeneme ve kolistine dirençli	2 (6.5)	0	-
Pseudomonas aeruginosa (n=8)			
Karbapeneme duyarlı	0	4 (50)	-
Karbapeneme direçli kolistine duyarlı	0	4 (50)	-
Karbapeneme ve kolistine dirençli	0	0	-
Enterococcus spp (n=41)			
Ampisiline duyarlı	7 (26.9)	7 (46.7)	³ 0.346
Ampisiline dirençli vankomisine duyarlı	16 (61.5)	7 (46.7)	³ 0.550
Vankomisine dirençli	3 (11.6)	1 (6.6)	-
S.aureus (n=25)			
Metilisine duyarlı	0	4 (30.8)	-
Metisiline dirençli	12 (100)	9 (69.2)	² 0.096
Koagülaz-negatif stafilokoklar (n=23)			
Metilisine duyarlı	1 (9.1)	0	-
Metisiline dirençli	10 (90.9)	12 (100)	-

Gram-negatif çomaklar (n=141)			
Gram-negatif ÇİD	67 (%81.7)	37 (%62.7)	³ 0.020*
Gram-Pozitif koklar (n=88)			
Gram-pozitif ÇİD	15 (%31.3)	10 (%25)	³ 0.682
Gram-pozitif kok ve/veya Gram-negatif çomak (n=215)			
ÇİD	82 (%69.5)	47 (%48.5)	¹ 0.002*

¹ χ^2 testi ²Fisher'in kesin testi ³Yates süreklilik düzeltmesi *p<0.05

KDİ grubundaki *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastalarda bakterinin direnç profili açısından GSBL üretmeyen, GSBL üreten, karbapeneme dirençli kolistine duyarlı ve karbapenem ve kolistine dirençli olmasında, COVID-19 olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

KDİ grubundaki *Acinetobacter baumannii* üreyen hastalarda bakterinin direnç profili açısından karbapeneme dirençli kolistine duyarlı olmasında, COVID-19 olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

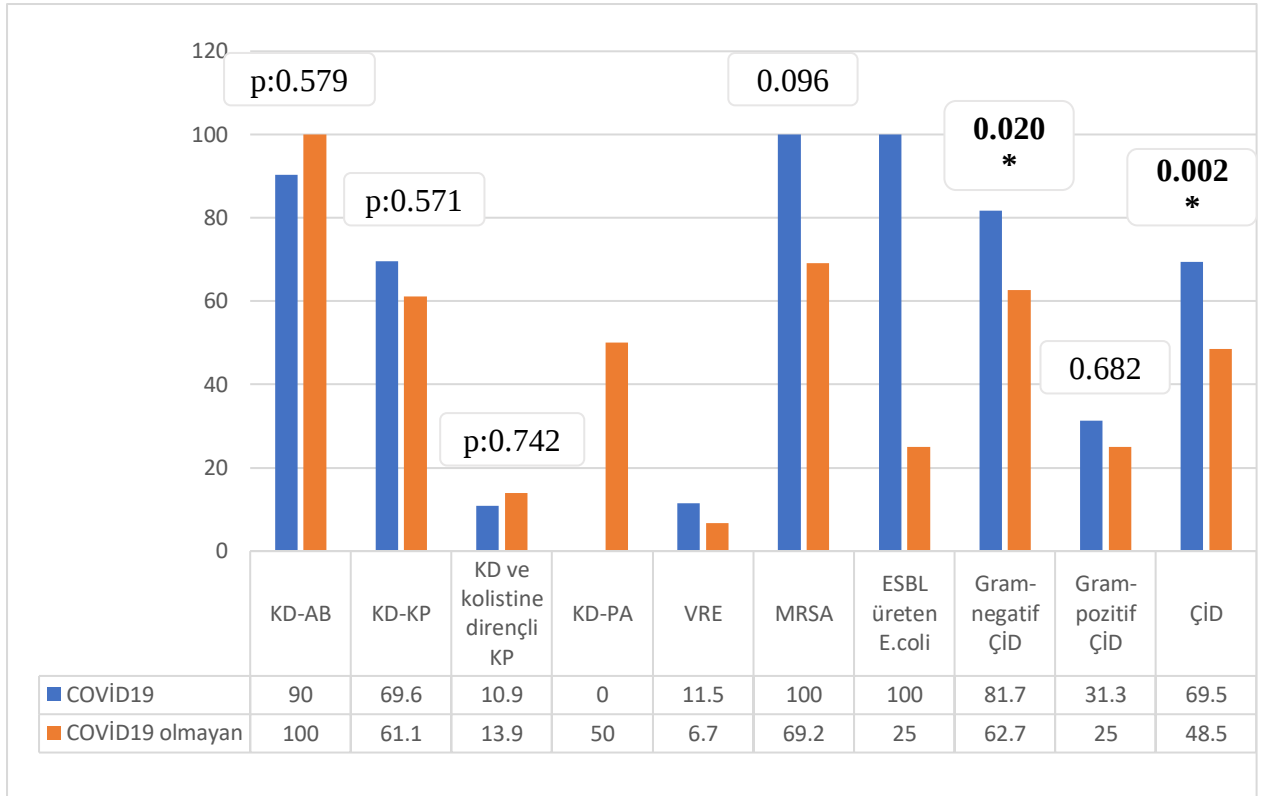
KDİ grubundaki enterokok üreyen hastalarda bakterinin direnç profili açısından ampiciline duyarlı veya dirençli olmasında, COVID-19 olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

KDİ grubundaki *S.Aureus* üreyen hastalarda bakterinin direnç profili açısından metisiline dirençli olmasında, COVID-19 olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

KDİ grubundaki Gram-pozitif kok üreyen hastalarda bakterinin Gram-pozitif ÇİD olma oranı açısından, COVID-19 olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

KDİ grubundaki Gram-negatif çomak üreyen hastalarda Gram-negatif ÇİD olma oranı, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksektir (p<0.05).

KDİ grubundaki Gram-negatif çomak ve/veya Gram-pozitif kok üreyen hastalarda ÇİD olma oranı, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksektir (p<0.05).



KD-AB: Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* KD-KP: Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae*
 KD-PA: Karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa*

Şekil 4. Çoğul ilaca dirençli bakterilerin dağılımı

Pseudomonas aeruginosa, ESBL üreten *E.Coli* ve VRE üreyen hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiksel açıdan kıyaslama yapılamamıştır.

Tablo 32. COVID-19 hastalarından KDİ olanların ÇİD varlığı ve antibiyotik kullanım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		ÇİD varlığı		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	Var	25 (%30.5)	9 (%25)	² 0.700
	Yok	57 (%69.5)	27 (%75)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		12.66±6.21 (10)	11.36±7.17 (9.5)	¹ 0.152
		Gram-negatif ÇİD varlığı		
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	Var	23 (%34.3)	4 (%26.7)	³ 0.763
	Yok	44 (%65.7)	11 (%73.3)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		12.55±6.16 (10)	8.07±3.9 (9)	¹ 0.009*
		Gram-pozitif ÇİD varlığı		
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı	Var	2 (%13.3)	7 (%21.2)	³ 0.700
	Yok	13 (%86.7)	26 (%78.8)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		12.73±6.76 (10)	12.3±7.03 (10)	¹ 0.850

¹Mann-Whitney U testi ²Yates süreklilik düzeltmesi ³Fisher'in kesin testi

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda Gram-negatif ÇİD bakteri görülenlerde, KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı, Gram-negatif ÇİD bakteri görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.009$; $p<0.05$).

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda Gram-negatif ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda Gram-pozitif ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda Gram-pozitif ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 33. KDİ olan hastaların ÇİD varlığı ve antibiyotik kullanım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		ÇİD varlığı		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	Var	48 (%37.2)	29 (%33.7)	³ 0.601
	Yok	81 (%62.8)	57 (%66.3)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		14.41±10.4 (11)	8.83±7.54 (7)	¹ 0.000*
		Gram-negatif ÇİD varlığı		
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	Var	40 (%38.5)	19 (%27.9)	² 0.209
	Yok	64 (%61.5)	49 (%72.1)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		14.84±9.78 (12)	9.68±7.6 (8.5)	¹ 0.000*
		Gram-pozitif ÇİD varlığı		
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	Var	8 (%32)	19 (%30.2)	² 1.000
	Yok	17 (%68)	44 (%69.8)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı		12.4±12.76 (7)	10.37±7.58 (9)	¹ 0.978

¹Mann-Whitney U testi ²Yates süreklilik düzeltmesi ³χ² testi *p<0.05

KDİ olan hastalarda ÇİD bakteri görülenlerin KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı, ÇİD bakteri görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.000; p<0.05).

KDİ olan hastalarda ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında, son 3 ayda antibiyotik kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ olan hastalarda Gram-negatif ÇİD bakteri görülenlerin KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı, Gram-negatif ÇİD bakteri görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda, Gram-negatif ÇİD bakteri görülenler ve görülmeyenler arasında son 3 ayda antibiyotik kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ olan hastalarda, Gram-pozitif ÇİD görülenler ve görülmeyenler arasında KDİ öncesindeki antibiyotik aldığı gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

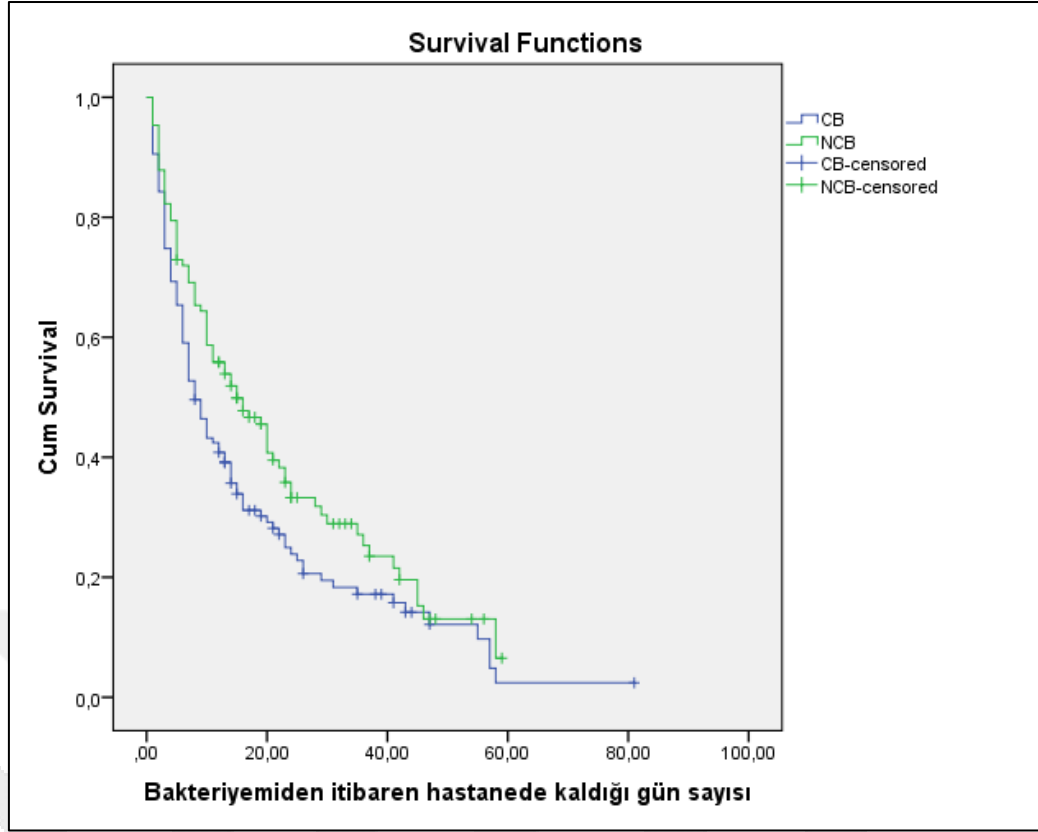
KDİ olan hastalarda, Gram-pozitif ÇİD görülenler ve görülmeyenler arasında son 3 ayda antibiyotik kullanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ GRUBUNDAKİ COVID-19 OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN SAĞKALIM ANALİZİ

KDİ grubundaki COVID-19 olanlarda 127 olgunun 106'sı (%83.5) ex oldu. En son mortal sonlanım 58. günde görülmüş olup, bu dönemdeki kümülatif sağ kalım oranı %2.4 standart hatası ise %2.3'tü. Ortalama yaşam süresi 8 ± 1.12 'ydi [95% CI (5.81-10.20)].

KDİ grubundaki COVID-19 olmayanlarda 107 olgunun 79'u (%73.8) ex oldu. En son mortal sonlanım 58.günde görülmüş olup, bu dönemdeki kümülatif sağ kalım oranı %6.5 standart hatası ise %5.1'di. Ortalama yaşam süresi 15 ± 2.91 'di [95% CI (9.31-20.69)].

Grupların sağ kalım oranları Log Rank testle değerlendirildiğinde sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.032$; $p<0.05$).



CB- COVID-19 olup KDİ olan
NCB- COVID-19 olmayıp KDİ olan

Şekil 5. KDİ grubundaki COVID-19 olan ve olmayanların sağ kalım süreleri açısından karşılaştırılması

Tablo 34. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etki eden parametrelerin değerlendirilmesi

		Mortalite		P
		Var	Yok	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		66.32±12.76	60.9±15.99	¹ 0.013*
Charlson komorbidite indeksi (medyan)		3.64±2.54 (3)	2.84±2.98 (2)	² 0.008*
SAPS-2 skoru		6.47±1.28	5.6±1.13	¹ 0.000*
APACHE-2 skoru		18.64±7.53	13.76±7.47	¹ 0.000*
YBÜ’de yattığı gün sayısı (medyan)		21.28±14.59 (16)	19.55±14.45 (17)	² 0.676
KDİ öncesinde YBÜ’de yattığı gün sayısı (medyan)		11.49±8.3 (10)	9.73±5.79 (8)	² 0.242
Mekanik ventilasyon süresi (medyan)		17.04±13.5 (13)	12.61±13.71 (9)	² 0.013*
KDİ öncesinde mekanik ventilatöre bağlı olduğu gün sayısı (medyan)		8.78±6.99 (7)	9.92±7.83 (8)	² 0.613
SOFA Skoru (medyan)		10.76±4.1 (11)	5.65±3 (5)	² 0.000*
Pitt bakteriyemi skoru (medyan)		6.84±2.89 (8)	2.22±2.61 (1)	² 0.000*
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	111 (%60)	31 (%63.3)	³ 0.801
	Kadın	74 (%40)	18 (%36.7)	
KDİ sırasında mekanik ventilasyona bağlılık	Var	157 (%84.9)	14 (%28.6)	³ 0.000*
	Yok	28 (%15.1)	35 (%71.4)	
Renal replasman tedavisi	Var	50 (%27)	6 (%12.2)	³ 0.049*
	Yok	135 (%73)	43 (%87.8)	
ECMO	Var	7 (%3.8)	1 (%2)	—
	Yok	178 (%96.2)	48 (%98)	
Primer Bakteriyemi	Var	53 (%28.6)	15 (%30.6)	³ 0.927
	Yok	132 (%71.4)	34 (%69.4)	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	Var	67 (%36.2)	10 (%20.4)	³ 0.055
	Yok	118 (%63.8)	39 (%79.6)	
Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	Var	41 (%22.2)	13 (%26.5)	³ 0.649
	Yok	144 (%77.8)	36 (%73.5)	
COVID-19 durumu	Var	106 (%57.3)	21 (%42.9)	⁴ 0.071
	Yok	79 (%42.7)	28 (%57.1)	
Ampirik tedavinin uygunluğu	Var	98 (%53)	24 (%49)	⁴ 0.619
	Yok	87 (%47)	25 (%51)	

¹Student’in t-testi ²Mann-Whitney U testi ³Yates süreklilik düzeltmesi ⁴ χ^2 testi ⁵Fisher’in kesin test

*p<0.05

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal seyredenlerde yaş değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.013$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda Charlson komorbidite indeksi, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.008$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda SAPS-2 ve APACHE-2 skoru, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda mekanik ventilasyon süresi, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ($p=0.013$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlanma oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%84,9'a %28,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda SOFA skoru ve Pitt bakteriyemi skoru, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında YBÜ'de yattığı gün sayısı, KDİ öncesinde YBÜ'de yattığı gün sayısı ve KDİ öncesinde mekanik ventilatöre bağlı olduğu gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında cinsiyet dağılım oranları, COVID-19 tanı oranları, primer bakteriyemi görülme oranları ve ampirik tedavi uygunluk oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda renal replasman tedavisi görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%27'ye %12,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.049$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında KDİ odağı olarak solunum yolu infeksiyonu ve kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 35. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye komorbiditelerin etkisinin değerlendirilmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Komorbidite varlığı	Var	159 (%85.9)	36 (%73.5)	¹ 0.062
	Yok	26 (%14.1)	13 (%26.5)	
Komorbiditeler	Hipertansiyon	109 (%68.6)	22 (%61.1)	¹ 0.508
	Diyabetes Mellitus	82 (%51.6)	12 (%33.3)	¹ 0.073
	Koroner Arter Hastalığı	47 (%29.6)	8 (%22.2)	¹ 0.498
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	35 (%22)	2 (%5.6)	¹0.041*
	İmmünoşüpresyon	26 (%16.4)	6 (%16.7)	¹ 1.000
	Onkolojik malignite	23 (%14.5)	7 (%19.4)	¹ 0.623
	Serobrovasküler Hastalık Varlığı	17 (%10.7)	5 (%13.9)	² 0.382
	Konjestif Kalp Yetmezliği	19 (%11.9)	3 (%8.3)	² 0.389
	Romatolojik hastalık	10 (%6.3)	2 (%5.6)	² 0.613
	Hematolojik malignite	5 (%3.1)	2 (%5.6)	² 0.381
	Kronik Karaciğer hastalığı	4 (%2.5)	0 (%0)	—

¹Yates süreklilik düzeltmesi

²Fisher'in kesin testi

*p<0.05

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında komorbidite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%22'ye %5.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.041; p<0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hematolojik malignite, onkolojik malignite, romatolojik hastalık, immünoşüpresyon ve serobrovasküler hastalık görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 36. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye KDİ sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguların etkisinin değerlendirilmesi

		Mortalite		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Desatürasyon	Var	100 (%54.1)	24 (%49)	² 0.527
	Yok	85 (%45.9)	25 (%51)	
Takipne	Var	86 (%46.5)	17 (%34.7)	³ 0.188
	Yok	99 (%53.5)	32 (%65.3)	
Taşikardi	Var	60 (%32.4)	8 (%16.3)	³ 0.042*
	Yok	125 (%67.6)	41 (%83.7)	
Yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış	Var	119 (%64.3)	11 (%22.4)	0.000*
	Yok	66 (%35.7)	38 (%77.6)	
Bilinçte kötüleşme	Var	71 (%38.4)	11 (%22.4)	0.056
	Yok	114 (%61.6)	38 (%77.6)	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)		151.57±97.14 (113.5)	206.24±113.42 (175.4)	¹ 0.000*
Nötrofil/lenfosit oranı		19.95±19.24 (14.6)	16.72±16.78 (10.8)	¹ 0.133
Laktat dehidrogenaz (U/l)		615.55±1198.98 (410)	382.16±290.79 (327)	¹ 0.002*
C-reaktif protein (mg/dl)		151.91±103.22 (130.9)	133.25±96.07 (126.2)	¹ 0.316
Prokalsitonin (ng/ml)		6.15±15.2 (1.3)	6.46±14.52 (0.7)	¹ 0.246
Ferritin (ng/ml)		2700.17±8623.9 (916.3)	1279.78±2003.83 (718.4)	¹ 0.092
Laktat (mmol/l)		2.93±2.78 (2.1)	1.65±0.79 (1.4)	¹ 0.000*

¹Mann-Whitney U testi ²χ² testi

³Yates süreklilik düzeltmesi

*p<0.05

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda taşikardi görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%32.4'e %16.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.042; p<0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%64.3'e %22.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında desatürasyon, takipne ve bilinçte durumunda kötüleşme görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda PaO_2/FiO_2 oranı, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda laktat dehidrogenaz değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.002$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda laktat değerleri, mortal sonlanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif protein, prokalsitonin ve ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 37. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye mortaliteye kan kültüründe üreyen etkenlerin etkisinin değerlendirilmesi

Üreyen etken	Mortalite		p
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
Gram-negatif çomaklar	116 (%62.7)	25 (%51)	³ 0.137
Gram-pozitif koklar	65 (%35.1)	23 (%46.9)	³ 0.129
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30 (%16.2)	7 (%14.3)	² 0.913
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> karbapeneme dirençli kolistine duyarlı	50 (%72.5)	4 (%30.8)	¹ 0.008*
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> karbapeneme dirençli kolistine dirençli	7 (%10.1)	3 (%23.1)	¹ 0.192
Enterokoklar	33 (%17.8)	8 (%16.3)	² 0.971
<i>S.Aureus</i>	16 (%8.6)	9 (%18.4)	² 0.089
Metisiline dirençli S.Aureus	13 (%81.3)	8 (%88.9)	¹ 0.542
Gram-negatif ÇİD	90 (%77.6)	14 (%56)	² 0.048*
Gram-pozitif ÇİD	16 (%24.6)	9 (%39.1)	² 0.290
ÇİD	106(%62.7)	23 (%50)	³ 0.118

¹Fisher'in kesin testi ²Yates süreklilik düzeltmesi ³ χ^2 testi *p<0.05

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda karbapeneme dirençli kolistine duyarlı *Klebsiella pneumoniae* görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%72,5'e %30,8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.048; p<0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde mortal sonlananlarda Gram-negatif ÇİD görülme oranı, mortal sonlanmayanlara göre (%77.6'ya %56) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.048; p<0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında karbapeneme dirençli kolistine dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, enterokoklar, *S.aureus*, metisiline dirençli *S.aureus* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günde sonlanan ve sonlanmayan hastalar arasında ÇİD görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tablo 38. KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortalite risk faktörlerinin lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	p
Pitt bakteriyemi skoru	1.548	1,235-1,939	0.000*
Constant	0.628		0.472

* $p<0.05$

KDİ olan hastalarda KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye yaş, Charlson komorbidite indeksi, SAPS-2 skoru, APACHE-2 skoru, mekanik ventilasyon süresi, SOFA skoru, Pitt bakteriyemi skoru, renal replasman tedavisi, KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlılık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, , PaO₂/FiO₂, taşikardi, yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış, laktat dehidrogenaz, laktat ve gram negatif ÇİD varlığının lojistik regresyon analiziyle değerlendirdiğimizde; model anlamlı bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$) ve Nagelkerke R square değerinin 0.302 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%90.6) yüksek düzeyde olduğu görüldü.

Modelde Pitt bakteriyemi skorunun KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$; $p<0.05$), Pitt bakteriyemi skorunun 1.548 kat mortaliteyi artırıcı etkisi olduğu görüldü. Modelde KDİ sonrasındaki 60 günlük mortaliteye yaş, Charlson komorbidite indeksi, SAPS-2 skoru, APACHE-2 skoru, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mekanik ventilasyon süresi, SOFA skoru, renal replasman tedavisi, KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlılık, taşikardi, yeni gelişen inotrop ihtiyacı veya inotrop ihtiyacında artış, PaO₂/FiO₂, laktat dehidrogenaz, laktat, ve Gram-negatif ÇİD parametrelerinin etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

5.İRDELEME

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde COVID-19 pandemisini kapsayan 2 yıllık bir dönemin verileri, retrospektif olarak araştırıldı. COVID-19 hastalarında YBÜ'de gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarının risk faktörlerin araştırılması, COVID-19 olan ve olmayan popülasyondaki farklılıkların incelenmesi ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Litaratürde, COVID-19 hastalarında, hastaneye başvuru sırasındaki bakteriyel koinfeksiyon oranlarının %2-3 oranında olduğu, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra gelişen bakteriyel infeksiyon oranı %6-7, yoğun bakımda yatan hastalarda %33'lerde olduğu görülmüştür (2, 3). Nozokomiyal bakteriyemi olgularının büyük bir kısmını, ağır COVID-19 pnömonisi olan ve YBÜ'de yatan hastaların oluşturduğu gösterilmiştir (2, 4, 6, 7). Bu nedenle çalışmamızda bu hasta popülasyonuna odaklanıldı.

Hastalardaki özellikle T hücre sayısında ve fonksiyonlarında bozulma olmasıyla birlikte, B hücrelerin ve doğal öldürücü (natural killer- NK) hücrelerin de etkilenmesiyle ve çeşitli mekanizmalarla hastalığın şiddetiyle orantılı olmak üzere COVID-19 hastalarında immün disregülasyon olduğu ve bunun da sekonder infeksiyonları kolaylaştırdığını gösteren yayınlar vardır (114, 115, 116, 117).

Danimarka'da tek merkezli prospektif olarak 227 COVID-19 hastalarının hastane yatışından taburculuğuna kadar olan tüm kan dolaşımı infeksiyonlarının analiz edildiği bir çalışmada, COVID-19 hastalarında hastaneye başvuru sırasındaki oksijen saturasyonunda düşüklük, oksijen desteği alması, lenfosit sayısının düşüklüğü, laktat dehidrojenazın ve C-reaktif proteinin seviyelerinin yüksekliği ve mekanik ventilatör kullanımıyla, kan dolaşımı infeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca, kan dolaşımı infeksiyonu, YBÜ'de yatış ve renal replasman tedavisiyle ilişkilendirilmiştir (7). Hastanede yatan COVID-19 hastalarının incelendiği çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasında, hastaneye başvuru sırasında SPO₂ düşüklüğü, mental durumda bozukluk, lökosit sayısının ve kreatinin yüksekliği bakteriyemiyle ilişkili bulunmuştur (9). Çalışmamızda, hastaneye başvuru sırasında DSS $\geq$ 30 olma oranı ve oksijen ihtiyacı, tek değişkenli analizde COVID-19 olup KDİ olan hastalarda olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Çok değişkenli analizdeyse hastaneye başvuru sırasında DSS $\geq$ 30 olması, KDİ risk faktörü olarak bulunarak, hastaneye başvuru sırasında DSS $\geq$ 30 olmasının KDİ riskini 2.342 kat artırabildiği saptandı. Hastaneye başvuru sırasındaki diğer faktörlerin KDİ'yle ilişkili bulunmaması, çalışmadaki hastaları YBÜ takibi gerektiren hastalardan seçmemiz, dolayısıyla bu hastaların neredeyse tümünün ağır tutulumu olan hastalar olmasıyla ilişkili olabilir.

Hastaneye başvuru sırasında akciğer tutulumunun ağır şiddette olması, SPO₂'de düşüklük, bilinç bulanıklığı ve hipotansiyon, KDİ olan grupta daha fazla görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Labaratuvar bulgularından hastaneye başvuru sırasında prokalsitonin ve ferritin yüksekliği tek değişkenli analizde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu, ancak çok değişkenli analizinde anlamlı bulunmadı. Prokalsitonin yüksekliği olan hastalara başlangıçta antibiyotik kullanılmış olması, KDİ için bir risk faktörü olabileceği gibi başlangıçtaki hastalık şiddetini de yansıtır olabilir. COVID-19 hastalarında bakteriyel infeksiyon olmaksızın prokalsitonin yüksekliği görülebildiği daha önce belirtilmiştir (118, 119).

COVID-19 hastalarında, interlökin inhibitörlerinin bakteriyel infeksiyon riskine etkisinin incelendiği bir derlemede, çalışmalarda birbirinden farklı veriler elde edildiği görülmektedir. Tosilizumab kullanımının, 9 çalışmada sekonder infeksiyon riskini azalttığı ya da etkisinin olmadığı bulunmuştur, 15 çalışmada ise bakteriyel infeksiyon riskinde %9,1-63 oranında bir artış bildirilmiş olup en yaygın infeksiyon kaynağı bakteriyemi, ardından pnömoni ve üriner sistem infeksiyonu olarak bildirilmiştir. Tosilizumab ve kortikosteroid kullanımını bir kontrol grubuyla karşılaştıran 6 çalışmadan 4'ü, kortikosteroid tedavisinin bakteriyel infeksiyonlarda anlamlı olmayan bir artışla ilişkili olduğunu ve 2 çalışma, infeksiyon riskinde artışa neden olmadığını göstermiştir. Anakinrayla plaseboyu karşılaştıran çalışmalar arasında, 2'sinde bakteriyel infeksiyon riskinde artış görülmüştür ve 3'ünde benzerdir veya bakteriyel infeksiyon insidansında azalma görülmüştür. Bu çalışmalar incelendiğinde, genel olarak anakinranın COVID-19'daki sitokin fırtınasındaki etkinliğine yönelik tasarlandığı görülmüştür, sekonder infeksiyon bilgisi kısıtlıdır, ayrıca doz bilgisi ve süresi eksik olarak verilmiştir veya tüm hastalarda 5-7 gün gibi kısa süreli kullanımlar görülmüştür (120). COVID-19 hastalarında anakinra ve tosilizumabın etkinliği ve sekonder bakteriyel infeksiyon riskinin araştırıldığı 3073 vaka ve 6502 kontrol hastasından oluşan 33 çalışmanın metaanalizinde, tosilizumab ve anakinranın sekonder bakteriyel infeksiyon riskini artırmadığı, ancak tosilizumabın fungal koinfeksiyon riskinde önemli bir risk artışına sebep olduğu görülmüştür (121). COVID-19 hastalarından kortikosteroid kullanılan ve kullanılmayanlarda bakteriyemi, sepsis veya pnömoni gelişiminin incelendiği 5 randomize klinik çalışmanın bir sistematik derlemesinde, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunlardan 2'sinde, bakteriyemi gelişme oranı değerlendirilmiş, kortikosteroid kolunun birinde deksametazon birinde hidrokortizon kullanılmış olup iki çalışmada da kortikosteroid kullanmayan grupta daha yüksek bakteriyemi oranları görülmüştür (122).

Kortikosteroid, anakinra veya tosilizumab kullanımının KDİ'yle ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Tosilizumab veya anakinra monoterapilerinin KDİ riskini arttırdığını (6), kortikosteroid veya tosilizumab monoterapilerinin ya da ikisinin kombinasyonunun KDİ riskini arttırdığını gösteren (8) çalışmalar vardır. Tosilizumab, anakinra veya kortikosteroid monoterapilerinin KDİ'yle ilişkisiz bulunduğu (123), tosilizumab kullanımının bakteriyemiyle ilişkisinin saptanmadığı (124) tosilizumab veya kortikosteroid monoterapisinin ya da kombinasyonunun KDİ risk faktörü olarak saptanmadığı (125) başka çalışmalar da yayınlanmıştır. Çalışmamızda, anakinra günlük 600 mg ortalama doz olarak kabul edildi ve aldığı süreye göre de analiz edildi, ancak COVID-19 hastalarında KDİ olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kortikosteroid alma durumu da dozlara göre ayrıldı, RECOVERY çalışmasında önerildiği gibi (54) deksametazon 6 mg 10 gün verilenler ve >10 gün verilenler alındı. Metilprednizolon alanlardaysa 32 mg metilprednizolon, 6 mg deksametazona denk gelecek şekilde hesaplandı (56). Hastanemizde pulse prednol tedavisi tercih edilmedi. Kortikosteroid monoterapisi ve kortikosteroid+tosilizumab kombinasyonunun KDİ'yle ilişkisi açısından da istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Tosilizumab monoterapisi ve immünomodülatör ilaç kullanımı tek değişkenli analizde KDİ olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda görülmüş olsa da çok değişkenli analizde KDİ risk faktörü olarak saptanmadı.

COVID-19 hastalarından KDİ olanlarda serviste yatış süresi istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu, ancak YBÜ öncesindeki serviste yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durum muhtemelen, KDİ olmayan hastalarda mortalite oranlarının daha az olması nedeniyle YBÜ'den sonra servis yatış sürelerinin daha uzun olmasıyla ilgilidir. COVID-19 hastalarında KDİ olan ve olmayan hastaların kıyaslandığı birkaç çalışmada da YBÜ'den önceki yatış sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır (5,8,123,125). Ülkemizden yapılan YBÜ'de yatan COVID-19 hastalarında KDİ risk faktörlerinin incelendiği tek merkezli bir çalışmada, YBÜ öncesindeki servis yatış süresinin KDİ olmayan hastalarda KDİ olanlara göre daha uzun olduğu saptanmıştır (126).

YBÜ'ye yatış sırasında SAPS-2 skorunun yüksek olması, çok merkezli prospektif bi çalışmada bakteriyemiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (125). Çalışmamızda, YBÜ kabulü sırasındaki SAPS-2 ve APACHE-2 skorları açısından KDİ olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

COVID-19 grubunda, YBÜ yatışı süresince intübe olan hastalar, KDİ olan grupta, KDİ olmayan gruba göre (%94'e %63) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek orandaydı. HFNO kullanılan hastalarsa, KDİ olmayan grupta, KDİ olan gruba göre (%42'ye %16) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek orandaydı. Bu durum, intübe olan hastalarda KDİ riskinin daha yüksek olduğunu ve HFNO kullanımının, hastanın intübe olmasını engelleyerek veya sonrasında intübe olsa da mekanik ventilasyon süresini kısaltarak KDİ riskini azalttığını düşündürmektedir. COVID-19 grubunda KDİ kaynağının yarısına yakını VİP'dir, bunun en önemli sebeplerinden biri mekanik ventilasyon uygulanması ve süresidir (127). Mekanik ventilasyon ve HFNO uygulanması, çok değişkenli analizde KDİ risk faktörü olarak anlamlı bulunmadı.

COVID-19 olup KDİ olan ve olmayan hasta grubunda mekanik ventilasyon süreleri arasında anlamlı fark saptandı. Çok değişkenli analizde de mekanik ventilasyon süresinin uzaması, KDİ riskini artıran bir faktör olarak belirlendi. KDİ olmayan hastalarda ortalama mekanik ventilasyon süresi 7 gündü. KDİ olanlarda, KDİ öncesindeki mekanik ventilasyon süresi ortalama 8 gündü ve hastaların %70'inde mekanik ventilatöre bağlanma sonrası 7 günden sonra KDİ gelişmişti. Buna göre KDİ riskinin 7. günden sonra arttığı söylenebilir. KDİ olan hastalarda COVID-19 grubunda KDİ sonrasındaki mekanik ventilasyon süresinin ortalaması 8.58 (0-58 arası) olup, KDİ olmayan grubun mekanik ventilatöre bağlı kaldığı gün ortalamasının üzerindeydi. Bu durum ayrıca mekanik ventilasyon süresinin KDİ için bir risk faktörü olmanın yanında, KDİ'nin hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini de uzattığı düşündürdü.

İtalya'da 8 yoğun bakım ünitesinde COVID-19 hastalarında bakteriyel infeksiyonların incelendiği çok merkezli prospektif çalışmada, COVID-19 hastalarının %36.3'ünde en az bir kez nozokomiyal infeksiyon atağının geliştiği, YBÜ'de kalışın 7 günden fazla olmasının infeksiyon riskinde artışla ilişkili olduğu ve infeksiyonun mortalite artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bakteriyel infeksiyon gelişenlerde mekanik ventilasyon süresinin, YBÜ'de ve hastanede kalış süresinin uzadığı görülmüştür (5). Çalışmamızda da COVID-19 grubunda KDİ, YBÜ yatışından itibaren ortalama 10. günde gelişmiştir. KDİ olmayan grubun YBÜ'de yattığı gün sayısı ortalama 7 gün olup çalışmamızda da YBÜ'de yatışın 7. gününden sonra KDİ riskinin arttığı görülmüştür. YBÜ'de yatış süresinin uzaması, KDİ grubunda çok değişkenli analizde KDİ için risk faktörü olarak bulundu.

COVID-19 grubunda yatıştan önceki 1 ay içinde antibiyotik kullanımı, KDİ grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu, çok değişkenli analizde KDİ için bağımsız risk faktörü olarak bulundu, KDİ riskini 3.137 kat artırıcı etkisi olduğu saptandı,

tüm risk faktörleri arasında en çok etkisi olan faktördü. Litaratürde COVID-19 hastalarında KDİ risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda bildiğimiz kadarıyla hastaneye yatış öncesindeki antibiyotik kullanımı daha önce incelenmemiştir.

COVID-19 olup KDİ olmayan grupta %41.9’uda kan kültürü dışındaki diğer kültürlerde en az bir kez üreme olan hastaların antibiyotik alma süresi ortalaması 15.38 gün, kültürlerinin hiç birinde üreme olmadığı halde antibiyotik alan hastalarinsa ortalama antibiyotik alma süresi 11.3 gündü. Çalışmamızda YBÜ’de yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %97’sinin antibiyotik aldığı görüldü. Hastanede yatan hastaların antibiyotik kullanımının incelendiği geniş bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %72.1’inin (1450/2010) antibiyotik aldığı saptandı (128).

Giacobbe ve arkadaşlarının COVID-19 tanılı kritik hastalarda, YBÜ kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonlarının insidansının ve öngörücülerinin değerlendirildiği çalışmasında, 30 günlük kan dolaşımı infeksiyonu insidansını %50 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır. Bunun sebebinin, hastaların ateşi ya da CRP yüksekliği olmasa da genel durumunda kötüleşme olan hastalardan kan kültürü almaları olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü hastalarının yalnızca %38’inde ateş saptamışlardır ve antiinflamuar ilaç, bunlardan da özellikle tosilizumab kullanan hastalarda ateş ve CRP yanıtının baskılanabileceğini belirtmişlerdir. Tosilizumab ve tosilizumab kullanmayan hastalarda ateş açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ancak CRP, tosilizumab kullanan hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu durum CRP sentezinin tosilizumab tarafından baskılanması ancak ateşin yalnızca sitokinler aracılığıyla değil, nörotransmitterlerin de katkısıyla oluşmasıyla açıklanmıştır (8). Çalışmamızda da 30 günlük KDİ insidansı %46 bulundu, COVID-19 olup KDİ olan hastalarda, kan kültürü alındığı zamandaki ateş oranı %27.5 olarak bulundu. Kan kültürü alınırken merkezimizde yalnızca ateş ve laboratuvar değerlerine göre değil, hastanın solunum desteğinde artış, inotrop gereksiniminin olması veya gereksiniminde artış olması, bilinç durumunda kötüleşme gibi klinik bulgular da göz önünde bulunduruldu. Kortikosteroid monoterapisi alan hastaların (12/18) %66.6’sında, anakinra+kortikosteroid kombinasyonu alanların (13/65) %20’sinde, tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu alanların (6/13) %46.1’inde, tosilizumab monoterapisi alanların (4/14) %28.6’sında ateş görüldü. İmmunomodülatör ilaç kullanmayanların (0/5) hiçbirinde ateş saptanmadı. Kortikosteroid alanlarda ve tosilizumab+kortikosteroid kombinsyonu alanlarda ateşin görülme oranı, diğer gruplara göre daha yüksek bulundu, ancak hasta grupları daha küçük olduğu için bu konudan net bir çıkarım yapılamamaktadır. Ayrıca, COVID-19 olmayan KDİ olan hastalarda da, kan kültürü alındığı sırada ateşin görülme oranı %32.7 olup COVID-19 grubunda görülme oranından (%27.6)

biraz daha yüksek olmakla birlikte aralarında istatistiksel fark bulunmadı. CRP düzeyleri açısından bakıldığında KDI sırasındaki CRP değeri; COVID-19 grubunda ortalama 113.3 mg/dl, COVID-19 olmayan gruptaysa 159,1 mg/dl olarak görüldü. COVID-19 grubunda, COVID-19 olmayanlara göre CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptandı. Tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu kullanan hasta grubunda, CRP ortalaması 67.26 mg/dl olup tüm hasta ortalamasından belirgin düşüktü, ancak tosilizumab monoterapisi alan grupta 142.01mg/dl olarak görüldü. Tosilizumab monoterapisi alan hastaların 8/14'ünde (%57.1) CRP değeri >115 mg/dl olarak görüldü. Anakinra ve kortikosteroid kombinasyonu alan hasta grubunun CRP ortalaması 144.98 mg/dl; kortikosteroid monoterapisi alan grubunsa 145.815 mg/dl olarak görüldü. Anakinranın CRP sentezini etkilemediği bilinmektedir (64). İlginç bir şekilde immunomodülatör kullanılmayan 5 hastanın CRP ortalaması 74.508 mm/hg olarak görüldü ve bir hasta dışında tümünün CRP değeri <70 mg/dl'nin altındaydı. Bu verilere göre, CRP'nin immünomodülatör kullanımına bağlı düşük olduğu hipotezine tam anlamıyla uymamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada KDI olan COVID-19 hastalarında en düşük CRP değerlerinin deksametazon+tosilizumab kombinasyonu alan grupta olduğu saptanmıştır (126). COVID-19 hastalarında CRP düşük diye sekonder bakteriyel veya fungal infeksiyon dışlanılmamalıdır, bu durumda takip eden hekimin klinik deneyimi ön plana çıkmaktadır. Hastaların CRP değerleri çok yüksek olmasa da, hastalarda ağır infeksiyon bulguları olabilir. Ayrıca, KDI sırasında prokalsitonin de COVID-19 olan grupta, olmayanlara göre daha düşük saptandı. COVID-19'da sekonder bakteriyel infeksiyon ayrımı açısından prokalsitoninin belirleyici olduğunu savunan yayınlar vardır (129), ancak prokalsitoninde belirgin artış olmadan da KDI saptanabilmektedir (130). Özellikle çalışmamızda bu farklılık Gram-pozitif kokların etken olduğu KDI'lerde daha belirgindi. Ayrıca, COVID-19 hastalarında KDI sırasında lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı, COVID-19 olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük; COVID-19 hastalarında olmayan hastalara göre LDH ve fibrinojen anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu değerler, COVID-19'la ilişkili sitokin fırtınasıyla ilişkili de yüksek olabilir (131), ancak ferritinde anlamlı farklılık bulunmadı. LDH, doku hasarına bağlı gelişen hücre hasarında yükseldiğinden şiddetli sepsiste de artabilir ve mortaliteyle ilişkili olabilir (132). D-dimer, COVID-19 olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. D-dimer seviyelerinin erken bakteriyemi döneminde yükselmesi, mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (133). D-dimer değerlerinin, COVID-19 olmayan grupta, olanlara oranla daha yüksek görülmesi şaşırtıcıdır, bunun sebebi onkolojik malignitesi olan hastaların COVID-19 olmayan gruba daha fazla olması olabilir (134). PaO₂/FiO₂ oranı, COVID-19 olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı,

solunum yolu infeksiyonunun baskınlığı ve hastalarda daha sık desatürasyon geliştiği göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildi.

KDİ sırasında COVID-19 hastalarının % 83.5'i, COVID-19 olmayan hastaların % 60,7'si mekanik ventilatöre bağlıydı. KDİ iki grup arasında mekanik ventilasyonun benzer günlerinde gerçekleşti (ortalama 7-8 gün). Yapılan çalışmalarda da COVID-19 hasta grubunda mekanik ventilasyonun daha geç döneminde (134) veya benzer zamanlarda (123, 136, 137) VİP ve bakteriyemi görüldüğü belirtilmiştir. YBÜ'deki tüm yatışı boyunca en az 2 gün mekanik ventilatöre bağlı olma oranlarıysa COVID-19 grubunda %94,5 ve COVID-19 olmayan grupta 86,9'du ($p=0.074$). COVID-19 olmayan hastalarda, KDİ sonrasında mekanik ventilatöre bağlanan hastalar daha fazlaydı, COVID-19 grubundaki hastaların büyük bir kısmı KDİ'den önce de mekanik ventilatöre bağlı olan hastalardı. YBÜ yatışı boyunca mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri de benzerdi. Yine de KDİ sırasında desatürasyon, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha çok görüldü (%59.8'e %44.9 $p=0.022$). Bunun sebeplerinden biri, COVID-19 grubunda en sık KDİ kaynağı solunum yolu infeksiyonu olmasıdır (%43.3'e %20.6 $p=0.000$). COVID-19 olmayan gruptaysa kateterle ilişkili KDİ, en sık KDİ odağıdır (%28). Ayrıca, VİP tanısında zaten PEEP'lerde artış olması şartı vardır (108). COVID-19 hastalarında ARDS tablosu daha ön planda olduğundan KDİ, bu tabloyu daha çok ağırlaştırmış olabilir. Mekanik ventilatöre bağlanma oranının COVID-19 olanlarda daha fazla olması, solunum yolu infeksiyonu gelişmesinin en önemli sebeplerinden biridir. Yapılan çalışmalarda da YBÜ'de yatan COVID-19 hastalarında VİP görülme oranının %40'larda olduğu bildirilmiştir (138). Ayrıca, COVID-19 hastalarının KDİ'den önce daha fazla oranda mekanik ventilatöre bağlı olması, daha ağır ARDS bulgularının olduğunu, bunun da özellikle VİP gelişimini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Prone pozisyonun yaygın kullanımı da mikroaspirasyonlara neden olarak VİP insidansını artırmış olabilir (139) ve bu tedavi, COVID-19 hastalarında yine daha önce bahsettiğimiz nedenden dolayı COVID-19 hastalarında daha sık görülmüş olabilir. Yine COVID-19 hastalarında, koagülopati nedeniyle daha sık görülebilen pulmoner infarktüs, sekonder infeksiyon riskini artırabilir (140).

Total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı ve renal replasman tedavisi, COVID-19 olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Daha  nce TPN (141, 142) ve sürekli renal replasman tedavisinin (143, 144), kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. COVID-19 olan grupta, bakteriyemi olan hastalarda olmayanlara göre SVK varlığı, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda bulundu, ancak çok değişkenli analizde KDI risk faktörü olarak bulunmadı. Kateterle ilişkili KDI'nin, COVID-19 hastalarında normal popülasyona göre daha fazla olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (145), ancak  alışmamızda COVID-19 olmayan hastalarda daha fazla saptandı.

Kokkoris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KDI'nin gelişimi, YB 'ye kab lden ortalama 6 gün sonra meydana geldiği, oysa kandidemilerin ortalama 20 gün sonra olmak üzere daha geç geliştiği gösterilmiştir (146). Çalışmamızda böyle bir fark saptanmadı. KDI'si olan hastalarda ikinci atak mantarsa çalışmaya dahil edildi, ancak COVID-19 grubunda yalnızca bir hastada bu durum gözlendi. De Sanis ve arkadaşları, başlangıçta Gram-pozitif kokların daha fazla olduğunu, ancak yatış süresi uzadı ca gelişenlerde Gram-negatif çomakların arttığını göstermiştir (5). Çalışmamızda, YB 'ye yatışının ilk 10 gününde üreyen hastalardaki bakteri dağılımı incelendiğinde, %64'ünün Gram-negatif  omak, %31'inin Gram-pozitif kok, %5'inin mantar olduğu görüldü, tüm takip s resindeki oranlarla benzerdi. Gram-pozitif koklar, YB 'ye yatıştan itibaren ortalama 11.2 günde, gram-negatif çomaklar, ortalama 10.6 günde ve mantarlar ortalama 12.5 günde  redi.

COVID-19 hastalarında, KDI etkenlerinin incelendiği çalışmalarda, etken dağılımı açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Pandeminin özellikle ilk yılında COVID-19'lu hastalarda Gram-pozitif kokların, bunların arasında da koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokokların normal popülasyona göre artmış olduğunu gösteren birçok araştırma yayınlanmıştır (6, 7, 8). Hastane kaynaklı Gram-negatif çomakların daha yaygın olduğunu bildiren yayınlar da vardır (3). Kandidemilerin de normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (4).

Çalışmamızdaki bakteri dağılımı, karbapenem direncinin %50'yi aştığı İtalya, Macaristan, Sırbistan, Romanya, Bulgaristan, Yunanistan, Hırvatistan ve Hindistan gibi karbapeneme dirençli Gram-negatif çomakların endemik olduğu ülkelerle benzerdi. COVID-19 hastalarında Gram-pozitif bakteri oranlarında belirgin bir farklılık saptanmadı, KDI etkenlerinin %63.8'i Gram-negatif çomaklar, %37.8'i Gram-pozitif koklar %7.1'ini mantarlardı. COVID-19 hastaları, COVID-19 olmayanlarla kıyaslandığında *Acineobacter baumannii* baskınlığı dışında istatistiksel farklılık saptanmadı. Enterokoklar, COVID-19

hastalarında oransal olarak daha fazla olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (%20.5'e %14, $p=0.262$). Hindistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada, kan dolaşımı infeksiyonlarının %32.8'sinde *Acinetobacter baumannii* ve %21.9'unda *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere %82.8'inde etken, Gram-negatif çomaklardır. Gram-pozitif kokların tamamı enterokoklardan oluşmaktadır (147). 69 ABD hastanesinde COVID-19'un KDI'ler üzerindeki etkisini değerlendirildiği bir çalışmada, COVID-19 grubunda nozokomiyal KDI etkenleri arasında *S. aureus*'un %48 oranında olması dikkat çekici olup, COVID-19 olmayan gruba göre 4 kat daha fazladır. Ayrıca, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre 3 kattan daha fazla kandidemi ve 5 kattan daha fazla *P. aeruginosa*'nın etken olduğu KDI görülmüştür. Çalışmada, hastaların kaçının YBÜ'de yatışı olan hasta olduğuyla ilgili bilgi yoktur (148). Çalışmamızdaki verilerle benzerlik göstermemesinin nedeni çalışmada serviste yatan hastaların daha yüksek oranda olması ve yerel direnç paternlerindeki farklılıklar olabilir.

COVID-19 hastalarında nedeni bilinmeyen bakteriyemilerin de sık olduğu belirtilmiştir. Buetti ve arkadaşlarının COVID-19 olan ve olmayan hastalarda YBÜ kaynaklı KDI'leri kıyasladığı çalışmasında, COVID-19 olanlarda bakteriyemilerin %47.4'ünde bakteriyemi kaynağı belirlenememiştir ve COVID-19 olmayan hastalarda bu oran %25'tir. Bunu da özellikle *Enterococcus* spp'nin ve *Candida* spp'lerin etken olduğu bakteriyemilerle ilişkilendirmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda, COVID-19 olanlarda enterokok bakteriyemilerinin %73'ünde bakteriyeminin kaynağı bilinmiyordu. COVID-19 olmayan grupta enterokok bakteriyemilerinde, bakteriyemi odağı baskın olarak kateterle ilişkili infeksiyon ve intraabdominal infeksiyonlardır, bilinmeyen odak oranı %26'dır. Ayrıca, COVID-19 grubundaki polimikrobik bakteriyemilerin %77'sinde bakterilerden biri *Enterococcus* spp'dir., *Enterococcus* spp ve *Klebsiella Pneumoniae* birlikteliğiyle polimikrobik bakteriyemilerin %46'sını oluşturmaktadır, bu bakteriyemilerin odağı belirlenememişti. COVID-19 olmayan hastalardaysa, polimikrobik bakteriyemilerde iki Gram-negatif çomak birlikteliği sık olup bu bakteriyemiler, genel olarak kanıtlanmış bir intraabdominal infeksiyona aitti. Mantarlar için bu farklılık gözlemlenmedi. Daha önce yayınlanan bazı çalışmalarda, COVID-19 seyrinde YBÜ'de görülen KDI etkenleri arasında bağırsak mikrobiyotasına ait bakterilerin sık görüldüğü dikkat çekmektedir (6, 149). Özellikle enterokok bakteriyemilerinin COVID-19 olanlarda olmayanlara göre artmış olduğunu belirten çalışmalar vardır (6, 8, 149, 150). Bu durum, SARS-CoV-2'yle ilişkili koagülopatinin mikro ve makro dolaşımı etkilemesi, bu nedenle muhtemelen bakteriyel translokasyon riskini artırması (örn. gastrointestinal kanalda), sindirim sisteminin endotelial disfonksiyonlarının COVID-19'da sıklıkla gözlenmesi ve daha fazla mezenterik infarktüs görülmesi gibi

nedenlerle ilişkilendirilmiştir (6, 151). Ayrıca, kateterlerin uzun süre kalmasıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür (6, 9, 149). Bizim çalışmamızda kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, normal popülasyona göre artmış olarak bulunmadı. Giacobbe ve arkadaşları, yoğun sefalosporin kullanımıyla ilgili olabileceğini de ortaya atmışlardır (150), ancak bizim çalışmadaki YBÜ'lerimizde, pandeminin ilk dönemi dışında sefalosporin kullanımı yoğun değildi. Genel olarak ilk basamakta kinolonlar tercih edilmişti. Bir çalışmada, VRE kolonizasyonunun ve VRE'nin etken olduğu KDI'lerin, normal popülasyona göre artmış olduğundan bahsedilmiştir (149). Çalışmamızda VRE kolonizasyon verisi olmasa da, enterokoklar arasında VRE görülme oranı COVID-19 olmayan gruba göre biraz daha yüksekti (%11,6'ya 6,6), ancak çok az sayıda hastada üreme olduğundan karşılaştırma yapılamadı.

COVID-19 grubunda *Acinetobacter baumannii*, COVID-19 olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha sık izole edildi. Zamana göre dağılımına baktığımızda, hastanemizde Ağustos 2021'de COVID-19 hastalarının takip edildiği yoğun bakım ünitesi, başka bir binaya taşındı ve bununla birlikte *Acinetobacter baumannii* bakteriyemileri azalmaya başladı, *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri artarak Gram-negatif çomakların etken olduğu KDI'lerin çoğunu oluşturdu. Şubat-Haziran 2021'de *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri azalarak *Acinetobacter baumannii* bakteriyemilerinde yeniden bir artış yaşandı. 2022'de COVID-19 hastalarının takip edildiği YBÜ'nün eski binasına tekrar taşınmasıyla birlikte *Acinetobacter Baumannii* bakteriyemileri tamamen bitti ve *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemileri yeniden bir pik yaptı. Bu YBÜ değişikliği sırasında bir YBÜ'den diğer YBÜ'ye hasta transferi yapılmadı. COVID-19 grubunda, *Acinetobacter baumannii* bakteriyemisi olan hastaların %77,5'inde enfeksiyon kaynağı ventilatörle ilişkili pnömonydi. Fan ve ark., mekanik ventilasyon ve COVID-19 nedeniyle ölen 20 hastada akciğer dokusu mikrobiyotasını araştırmış ve mikrobiyatanın karbapeneme dirençli *A. baumannii* dahil olmak üzere *Acinetobacter* türleriyle zenginleştiğini bulmuşlardır (152). Russo ve arkadaşlarının 2019-2021 yılları arasında COVID-19 olan ve olmayanlar hastalardaki *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarını incelediği bir çalışmada, bakteriyemi COVID-19 olanlarda olmayanlara göre (%56'ya %8) istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek görülmüştür. Bakteriyemilerin %60'a yakını VIP kaynaklı olup bakteriyemi mortalite için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. (153). Avrupa ülkelerinde, pandeminin ilk 2 yılında, önceki 3 yıla oranla *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu oranlarında ciddi artış olduğu görülmüştür. Özellikle karbapenem direncinin %50'nin üzerinde görüldüğü ülkelerde istatistiksel anlamlı düzeyde belirgin artış olduğu, bunların da çoğunlukla YBÜ'de saptandığı görülmüştür (154). Ülkemizde, *Acinetobacter baumannii*'de karbapeneme direnç oranları,

pandemi öncesinde de %90'larda olduğundan direnç oranları pandemi döneminde de benzerdir. Çalışmamızda COVID-19 grubunda, kolistine dirençli 2 *Acinetobacter baumannii* suşu da tanımlandı.

ÇİD bakterilerin COVID-19 grubunda arttığını fark ettik. Gram-negatif çomaklardan karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, Gram-pozitif koklardan VRE ve MRSA, ÇİD olarak kabul edildi (111). ÇİD bakteriler, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü (%69.5'a %48.5, $p=0.02$) Bu fark, Gram-negatif çomaklarda daha belirgindi. COVID-19 olanlarda olmayanlara göre Gram-negatif çomakların arasında ÇİD görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek orandaydı (%81.7'ye %61.7, $p=0.020$). Gram-pozitif koklar arasında ÇİD görülme oranları açısından, COVID-19 olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Gram-negatif çomaklar arasındaki farklılığın asıl nedeni, COVID-19 olanlarda karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin daha fazla sayıda olmasıydı, *Klebsiella pneumoniae*'lardaki direnç oranları benzerdi, hatta kolistine direnç oranında düşme vardı, ancak bu açıdan istatistik açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Pandemi dönemindeki bakteriyemilerin dönemlere göre dağılımı incelendiğinde, özellikle COVID-19 hastalarının yatışlarının en çok arttığı dönem olan ikinci dalga döneminde, KDİ oranının KDİ olmayanların oranını geçtiğini görmekteyiz. Bu da YBÜ'deki nozokomiyal infeksiyon oranının, yoğunlukla birebir ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hastane personelinin iş yükü, sık vardiyalarla çalışmasına bağlı yorgunluğu, yoğun bakım ünitesinde yetersiz eğitimi olan personelin çalıştırılması, çalışan ekibinin her gün değişmesi, yeni YBÜ'lerin açılması, hasta başına düşen sağlık çalışanı sayısının normalden daha az olması, yatak sayısının artırılması yoğunluğun bir sonucudur. Personelin özellikle aşının yapılmaya başlanıldığı döneme kadar, sonuçları belli olmayan COVID-19'un bulaşmasından korkması nedeniyle kendini korumaya öncelik tanınması söz konusuydu. Bu nedenle ÇİD bakterilerin çapraz bulaşmasını önlemeye yönelik infeksiyon kontrol önlemlerine yeterince dikkat edilmemekteydi. El hijyeni yetersizdi. Yoğunluğa ve sağlık çalışanının eksikliğine bağlı olarak eldiven ve tek kullanımlık temas önlüğünün değişimi de her zaman mümkün olamadı. COVID-19 pandemisinde, sağlık çalışanlarının infeksiyon kontrol önlemleri konusunda daha uyumsuz olduğu literatürde de belirtilmiştir (155). *Acinetobacter baumannii* salgınlarında çevresel kontaminasyon, kontamine olmuş ekipmanın uygun şekilde temizlenmemesi ve atılmamasının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (156).

Literatürde pandemi döneminde ÇİD bakteri oranlarının artışıyla ilgili yayınlar vardır. Hırvatistan'da bir üniversite hastanesinde, pandeminin ikinci dalgasındaki COVID-19

hastalarındaki YBÜ kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonlarının incelendiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada, etkenlerinin %40.3'ünü *Acinetobacter baumannii* oluşturmaktaydı, Gram-pozitif koklar arasında %15.8 oranıyla Enterokoklar en sıktı. *Acinetobacter baumannii*'lerin tümü, *Klebsiella pneumoniae*'lerin %87.5'i karbapeneme; Enterokokların %20.5'i vankomisine dirençli olarak saptanmıştır (157). Çalışmamızdaki verilere benzer görülmüştür. Çalışmada, infeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz uygulanması ve hastaların %93.4'ünün KDI epizodundan önce ampirik antibiyotik tedavisi almış olması, ÇİD bakteriyemilerin sebepleri arasında gösterilmiştir. Ayrıca, *Acinetobacter baumannii*'nin yaygınlığının bir sebebi olarak da, Hırvat hastanelerinde endemik olması ve ülkede *Acinetobacter baumannii*'lerin karbapeneme direnç oranının %90'larda olması gösterilmiştir (158). İtalya'da tek merkezde retrospektif olarak YBÜ'deki hastaların arasındaki ÇİD Gram-negatif çomakların oluşturduğu infeksiyonların incelendiği bir çalışmada, karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin oranının, COVID-19 olanlarda olmayana göre belirgin arttığı (%78.9'a %38.6), ÇİD *Klebsiella pneumoniae* oranının azaldığı saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* çalışmamıza benzer olarak COVID-19 grubunda etken olarak hiç saptanmamıştır (157). Yunanistan'da COVID-19 olan ve olmayan YBÜ dışında yatan hastaların bakteriyemi etkenlerini karşılaştıran bir çalışmada, COVID-19 olanlarda MRSA ve VRE oranında belirgin artış olmuşken ÇİD *Klebsiella pneumoniae* oranında azalma olmuştur, *Acinetobacter baumannii*'ler her iki grupta da karbapeneme %100 dirençlidir (159). Birçok hastanede COVID-19 pandemisi sırasında YBÜ'lerde çoğunlukla Gram-negatif çomaklar veya *Candida auris*'in neden olduğu ÇİD mikroorganizmaların salgınları bildirmiştir, Gram-negatif çomaklar arasında da karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* en sık bildirilmiştir (160) ve yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (152).

COVID-19 hastalarında ÇİD bakteri salgınlarının incelendiği bir sistematik derlemede; yüksek antibiyotik kullanımının, yedi çalışmada ÇİD bakteri salgınına katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu görüldü (160). Yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımıyla ÇİD bakterinin etken olduğu KDI görülmesi arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki saptanmadı. Ancak COVID-19 hastalarında, KDI öncesinde hastanede antibiyotik alma süresi, COVID-19 olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazlaydı. KDI öncesinde hastanede antibiyotik alma süresi, KDI etkeni olarak ÇİD bakteri görülme oranıyla ilişkili bulunmadı. Ancak Gram-negatif ÇİD'lerin etken olduğu KDI'lerde, KDI öncesinde hastanede antibiyotik alma süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Gram-pozitif ÇİD için bu ilişki saptanmadı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; YBÜ'lerde ÇİD mikroorganizmaların etken olduğu bakteriyemiler incelendiğinde önceki 2 yıla göre karbapeneme dirençli

Acinetobacter baumannii ve ampisiline dirençli enterokokların oranında artış olduğu görülmüştür (161). Çalışmamızda da ampisiline dirençli enterokokların oranında artış olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. İtalya’da Gaspari ve arkadaşlarının tek merkezli retrospektif olarak cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, COVID-19 olmayan hastalardan oluşan ÇİD ESCAPE grubu bakterilerin (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) etken olduğu infeksiyonların incelendiği çalışmasında; pandemi sonrasındaki dönemde, öncesindeki döneme göre ÇİD ESCAPE grubu bakterilerin görülme sıklığının azaldığı görülmüştür. Bunu, pandemi dönemindeki temas kısıtlamalarıyla birlikte hijyen önlemlerine sıkı sıkıya bağlı kalmaya bağlamışlardır (135). Çalışmamızda da COVID-19 olmayan hastalarda ÇİD bakteri oranı daha azdı, ancak pandemi öncesi dönemin verileri yoktu.

Çalışmamızda, COVID-19 grubunda YBÜ’ye kabul öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımı değerlendirilirken, pandeminin ilk dönemlerinde tüm hastalara rutin olarak verdiğimiz makrolid grubu antibiyotikler (özellikle azitromisin) dahil edilmedi, antibiyotikler genel olarak beta laktam veya kinolon grubuydu. KDİ olanlarda olmayanlara göre, YBÜ’ye kabul öncesindeki 1 ayda istatistiksel anlamlı düzeyde daha çok antibiyotik kullanımı olmuştu. Pandemi döneminde kanıt olmasa dahi özellikle komorbiditesi yüksek hastalarda ampirik tedavinin çok yaygın kullanıldığı bildirilmiştir (162, 163). Ülkemizden yapılan Metan ve arkadaşlarının çalışmasında, karbapenem, tigesiklin ve kolistin kullanımında önceki yıllara göre belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir, bunun da özellikle COVID-19 hastalarının takip edildiği YBÜ’lerde olduğu saptanmıştır (161).

Çalışmamızda, COVID-19 olmayan grupta, son 3 ayda antibiyotik kullanım oranı daha fazlaydı. Hastaneye yatıştan sonra antibiyotik alma durumlarına bakıldığında, KDİ olan grupta COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda antibiyotik kullanım oranı vardı. COVID-19 hastalarında, hastaneye yatışından KDİ’ye kadar hiç antibiyotik almayan hasta yokken, COVID-19 olmayan hastaların %16.8’i hastaneye yatıştan KDİ’ye kadar antibiyotik almamıştı. Hastaneye yatıştan KDİ’ye kadar antibiyotik alma sürelerinin ortalaması, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı.

KDİ grubunda COVID-19 olmayanların olanlara göre, Charlson komorbidite indeksi daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. YBÜ’ye kabulü sırasında SAPS-2 skoru, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti, APACHE-2 skoru da daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan diğer çalışmalarda genelde COVID-19 olanlarda olmayanlara göre, SAPS-2 veya

APACHE-2 daha düşük bulunmuştur(157, 164). Bunun sebebinin, genelde hastanemizde YBÜ yatak kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle solunum sıkıntısı olan COVID-19 tanılı hastaların, serviste HFNO cihazıyla takip edilmesi ve ciddi solunum yetmezliği tablosuna girdikten sonra intübe olarak YBÜ'ye kabul edilmesi olabileceğini düşündük.

KDİ sırasında SOFA ve Pitt bakteriyemi skorları, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. İtalya'da bir üniversite hastanesinde, tek merkezli retrospektif olarak, YBÜ'de ÇİD Gram-negatif çomakların görülme sıklığının COVID-19 olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığı bir çalışmada, bakteriyemi sırasında septik şok görülme oranı ve Pitt bakteriyemi skoru, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (157).

Çalışma verilerimizi hazırladığımız süreçte, ülkemizin de arasında bulunduğu 19 ülkeden 53 merkezde, Ağustos 2019-Haziran 2021 arasındaki YBÜ'de tedavi edilen nozokomiyal bakteriyemilerin prospektif incelendiği, EUROBACT-2 çalışması verilerinden yararlanılarak hazırlanan, COVID-19 ve COVID-19 olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlanmıştır (164). KDİ kaynağı açısından çalışmamızla uyumlu olarak COVID-19 olanlarda olmayanlara göre solunum yolu enfeksiyonları anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur, ayrıca *Acinetobacter spp* ve enterokoklar COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızın aksine, bu çalışmada COVID-19 olanlarda olmayanlara göre YBÜ'ye kabul sırasında SAPS-2 skorları düşük, KDİ öncesinde mekanik ventilatöre bağlanma oranları daha düşüktür. COVID-19 hastalarında KDİ sırasında mekanik ventilatöre bağlanma oranında belirgin bir artış saptanmıştır. KDİ öncesi hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark bulunmasa da KDİ öncesi YBÜ'de kalış süresi COVID-9 olanlarda olmayanlara göre daha uzundu. Çalışmamızda bu iki parametre için COVID-19 olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, KDİ öncesindeki 1 haftada antibiyotik kullanımı, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha fazla görülmüştür, bunun ÇİD bakterilerin daha çok görülmesine neden olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda KDİ olan hasta grubunda son 3 ayda antibiyotik kullanımıyla ÇİD bakteri görülmesiyle anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak KDİ öncesinde hastanede antibiyotik alma süresi, KDİ olan hasta grubunda, KDİ etkeni olarak ÇİD ve Gram-negatif ÇİD görülenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulundu. Gram-pozitif ÇİD görülmesiyle KDİ öncesinde hastanede antibiyotik alma süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda KDİ olan hastalarda, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre, uygun ampirik tedavi başlanma oranları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Tedavide eskalasyon yapılması, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda gerekti. Bunun nedenleri arasında ÇİD mikroorganizmaların COVID-19 grubunda daha fazla olması ve COVID-19 pandemisinin pik yaptığı dönemlerde YBÜ ve servis yatışlarının sık olması nedeniyle oluşan yoğun çalışma şartlarına bağlı gecikmeler olabileceğini düşündük. Virus yüküne daha az maruz kalınması için esnek çalışma saatlerine göre dönüşümlü çalışılması söz konusuydu, dolayısıyla hastaların sabit bir yoğun bakım hekimi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimi tarafından takip edilmesi zorlaşmıştı.

YBÜ'deki COVID-19 hastalarında bakteriyemilerin incelendiği Mantzarlis ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyemi olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır (122). Massart ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyemi olan grupta olmayan gruba göre, 90 günlük mortalite oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (124). Kokkoris ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19 grubunda YBÜ kaynaklı KDİ'lerin incelendiği çalışmada KDİ olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından farklılık bulunmamıştır ve bunu, çalışmanın yapıldığı dönemde kortikosteroid, tosilizumab gibi immünomodülatörlerin kullanılmamasına bağlamışlardır (145). Çalışmamızda COVID-19 olan grupta KDİ olanlar ve olmayanlar arasında 60 günlük mortalite oranları açısından anlamlı farklılık gözlemlendi (%81.9'a %58.1). KDİ olmayan hastalar, KDİ olan hastalara göre toplam yatışının ve YBÜ yatışının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken döneminde mortal sonlandı. Ayrıca, KDİ olan hastalarda YBÜ'de kalışın, YBÜ yatışından itibaren hastanede kalışın istatistiksel anlamlı olarak uzadığı görüldü. KDİ olmayan hastalar ortalama 8.günde mortal sonlandı. KDİ'ye YBÜ yatışının ortalama 10. gününde görüldü. Buna göre KDİ olmayan gruptaki bazı hastaların başka nedenlerle erken dönemde mortal sonlanması nedeniyle, bu hasta grubunda KDİ görülmemiş olabileceğini düşündük.

Massart ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında kortikosteroid, immünomodülatör kullananlarda istatistiksel anlamlı olarak mortalite oranının daha düşük olduğunu saptadı, ancak çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı (124). Çalışmamızda tosilizumab ve kortikosteroid kombinasyonu kullanan hastalarda mortalitenin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü, ancak çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı. Ayrıca birkaç çalışma, KDİ'yi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptadı, ancak çalışmamızda tek değişkenli analizde anlamlı farklılık saptansa da çok değişkenli analizde etkisi görülmedi (124,159).

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında yoğun bakım yatışı süresince mekanik ventilasyona bağlanma, mortalite için bağımsız bir faktörü olarak saptandı ve mortalite riskini 9.314 kat artırdığı görüldü. Çalışmamızda COVID-19 hastalarında ayrıca SAPS-2 skoru, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Mantzarlis ve arkadaşlarının çalışmasında da COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış sırasında APACHE-2 skorunun yüksek olması, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (122). Çalışmamızda da COVID-19 hastalarında APACHE-2 skoru, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu, ancak çok değişkenli analizde anlamlı değildi. COVID-19 olan ve olmayan hastalardaki KDİ'lerin kıyaslandığı OUTCOMEREA verileriyle yapılan çalışmada (6), 60 günlük mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, EUROBACT-2 verileriyle yapılan çalışmada (164), 28 günlük mortalite oranı, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ve sağ kalım süreleri arasında da anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda KDİ'si olan grupta, COVID-19 olan ve olmayan hastalar arasında 60 günlük mortalite oranları açısından fark saptanmadı, ancak sağ kalım süreleri açısından Log Rank testle değerlendirildiğinde COVID-19 hastalarında olmayanlara göre sağ kalım süreleri daha düşük görüldü, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.032$; $p<0.05$). COVID-19 hastaları, olmayanlara göre KDİ sonrası ve yatış sonrası daha erken dönemde mortal sonlandı. Bu durum, COVID-19 grubunda KDİ sırasında organ yetmezliği tablosunun daha ağır olması ve YBÜ'ye yatış sırasında SAPS-2 skorunun daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Buetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (164), KDİ sırasındaki SOFA skoru, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da KDİ olan hastalarda da Pitt bakteriyemi skoru, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Ayrıca, çalışmamızda KDİ sırasındaki SOFA skoru, LDH, laktat değerleri yüksek olan ve PaO_2/FiO_2 değeri düşük olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak mortalite oranları yüksek bulunsada çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı. Birkaç çalışma da KDİ olan hastalarda COVID-19 tanısının mortalite için bir risk faktörü olduğu saptandı, ancak çalışmamızda bu ilişki saptanmadı (157,164).

ÇİD Gram-negatif basillerin etken olduğu KDİ'lerin incelendiği bir çalışmada da COVID-19 olanlarda olmayanlara göre mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (157). Çalışmamızda KDİ etkeni olarak karbapeneme dirençli *Klebsiella Pneumoniae* veya Gram-negatif ÇİD görülenlerde mortalite oranları daha yüksek bulundu, ancak çok değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunmadı.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardır. İlk kısıtlılık çalışmanın retrospektif olmasıdır. Ayrıca, tek merkezde olması nedeniyle bulgularımızın tüm popülasyona genellenebilmesi pek mümkün değildir. Hastaneye başvuru sırasındaki klinik ve labaratuvar bulguları kaydettik ancak YBÜ'ye yatış sırasındaki bulguları değerlendirmedik, yalnızca SAPS-2 ve APACHE-2 skorlarını kaydettik. Hastaların antibiyotik kullanımı olarak hangi antibiyotikleri kullandığına dair verimiz yoktu. Ayrıca, pandemi dönemindeki kısıtlılıklar nedeniyle, bazı bakteriler için tür düzeyinde tanımlama yapamadık.

6.SONUÇLAR

COVID-19 hastalarında YBÜ'de yatış süresinin, mekanik ventilasyon süresinin, hastaneye başvuru sırasında DSS ≥ 30 olmasının ve yatış öncesindeki son 1 ayda antibiyotik kullanımının KDİ için bağımsız risk faktörleri olduğunu tespit ettik. Anakinra, tosilizumab ve kortikosteroid gibi immünomodülatörlerin kullanımının KDİ'ye etkisi olmadığı görüldü. Komorbiditeleri ve YBÜ'ye yatış sırasında hastalık şiddetleri benzer olmasına rağmen, KDİ olan hastalar, daha yüksek oranda mortal sonlandı.

COVID-19 hastalarında YBÜ'ye kabul sırasında SAPS-2 skoru ve YBÜ yatışı boyunca mekanik ventilatöre bağlanma, çok değişkenli analize göre, mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. KDİ, çok değişkenli analize göre mortalite için risk faktörü olarak bulunmadı.

YBÜ'de takip edilen ve KDİ görülen hasta grubunda, COVID-19 olanlarda COVID-19 olmayanlara göre SAPS-2 skoru daha yüksekti, KDİ'ye kadar geçen sürede mekanik ventilatöre bağlanma oranı daha yüksekti. KDİ odağı olarak alt solunum yolu infeksiyonları çok daha yüksek oranda görüldü. KDİ etkeni olarak *Acinetobacter baumannii*, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek oranda tespit edildi, çoğul ilaç dirençli bakteriler de daha yüksek oranda görüldü. COVID-19 hastalarında KDİ sırasında SOFA skoru ve Pitt bakteriyemi skorları daha yüksek görüldü. Ancak KDİ sırasında labaratuvar değerlerinde CRP ve prokalsitonin, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha düşüktü. Ampirik antibiyotik kullanımının uygun olmayışı ve tedavide eskalasyon gerekliliği COVID-19 grubunda daha sıkı. Mortalite oranları, COVID-19 olanlarda olmayanlara göre daha yüksekti ve KDİ sonrasında daha erken dönemdedi.

Çalışmamızda, KDİ grubunda COVID-19 olan ve olmayan hastalarda, komorbidite durumlarının benzer olduğu, COVID-19 grubunda hastalık şiddetinin ve mekanik ventilatöre bağlanma oranlarının daha fazla olduğu, KDİ sırasında klinik bulguların daha şiddetli

olduğunu, CRP prokalsitonin gibi KDİ sırasında sık kullanılan akut faz reaktanlarının daha düşük olduğunu, ancak LDH, ferritin fibrinojen gibi parametlerin daha yüksek olduğunu gördük. Bu durum COVID-19 hastalarında CRP, prokalsitonin değerlerinin KDİ' ön görmede yeterinde yol gösterici olmadığı, LDH, ferritin, fibrinojen değerlerinin önemli olabileceğini gösterdi. Ancak, sitokin fırtınasından ayırım yapmak zor olacağından, sepsis düşündüren klinik bulguların daha önemli olabileceği düşünüldü.

KDİ olan hastalarda Pitt bakteriyemi skoru mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. KDİ şiddetinin belirlenmesinde yararlı bir test olduğu düşünüldü.

KDİ grubunda COVID-19 olanlarda olmayanlara göre, son 3 ayda antibiyotik kullanımının daha düşük olduğu, ancak hastanede yatışları sırasında daha uzun süre antibiyotik kullandıkları görüldü. Hastanede antibiyotik ama süresi Gram-negatif ÇİD bakterinin etken olduğu KDİ'yle ilişkili bulundu, son 3 ayda antibiyotik kullanımıyla bu ilişki saptanmadı. Bu durum, çoğul ilaç dirençli bakterilerin görülmesinde, özellikle hastanede antibiyotik kullanımının daha önemli olabileceğini ve infeksiyon kontrol önlemlerindeki eksikliği düşündürmektedir. Özellikle sağlık çalışanlarının elleri, tıbbi aletler ve hastane yüzeylerinin kontaminasyonu yoluyla kolayca salgınlar yapabildiği bilinen *Acinetobacter baumannii*'nin ön plana çıkması, daha çok infeksiyon kontrol önlemlerindeki eksikliği akla getirmektedir. Sağlık çalışanlarının yoğunluk nedeniyle infeksiyon kontrol önlemlerine gereken önemin verememesi, özellikle el hijyeninin yetersiz olması sebepler arasındadır. COVID-19'dan korunma önceliği nedeniyle çift eldiven kullanımı görülmüştür. Malzeme eksikliği veya yoğunluk nedeniyle; hastalar arasında eldiven değişimi ve el dezenfeksiyonu yapılması gerekirken, aynı eldivenin alkolle dezenfekte edilerek kullanılmaya devam edilebilmiş, tüm hastalara temas sırasında aynı temas önlüğü ya da tulum kullanılabilmektedir.

COVID-19 olanlarda enterokokların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek oranda olduğu, COVID-19 hastalarında enterokok bakteriyemilerinde, COVID-19 olmayan hastaların aksine genelde bakteriyemi kaynağının belirlenemediğini saptadık, bunun da daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi COVID-19'un gastrointestinal sisteme olan etkisiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

YBÜ'de yatan COVID-19 hastalarında yatış süreleri ve mekanik ventilasyon süreleri uzamış olanlarda kan dolaşımı infeksiyonu açısından daha dikkatli olunmalıdır, bu hasta grubunda mortalitenin çok yüksek olduğu bilinmelidir.

COVID-19 hastalarında diğer hastalara göre bakteriyeminin daha ağır bulgularla seyrettiği ve sağ kalım süresinin daha düşük olduğu, çoğul ilaç dirençli bakterilerin daha yüksek oranlarda olduğu göz önünde bulundurularak, bu hastalarda özellikle gereksiz

antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır ve enfeksiyon kontrol önlemlerine daha çok önem verilmelidir. El hijyeni ve temas izolasyonu önlemlerine uyum konusunda personel eğitime odaklanılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

- 1) 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.
- 2) Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore L. 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(10): 1395-9.
- 3) Søgaaard KK, Baettig V, Osthoff M, *et al.* Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care.* 2021; 9(1): 1-10.
- 4) Bayo SM, Ruíz MPP, Hijazo MM, Usón MCV. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022; 40(4): 183-6.
- 5) De Santis V, Corona A, Vitale D, *et al.* Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Infection.* 2022; 50(1): 139-48.
- 6) Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, *et al.* COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.* 2021; 47(2): 180-7.
- 7) Engsbro AL, Israelsen SB, Pedersen M, *et al.* Predominance of hospital-acquired bloodstream infection in patients with COVID-19 pneumonia. *Infect Dis (Lond).* 2020; 52(12): 919-22.
- 8) Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, *et al.* Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13319.
- 9) Bhatt PJ, Shiao S, Brunetti L, *et al.* Risk factors and outcomes of hospitalized patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and secondary bloodstream infections: a multicenter case-control study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(12): e995-e1003.
- 10) Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-1207.

- 11) Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
- 12) Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565-74.
- 13) Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 536-44.
- 14) World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [İnternet]. Geneva: WHO. [Erişim 27 Mayıs 2023]. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(COVID-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(COVID-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- 15) World Health Organization.. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020 [İnternet]. Geneva: WHO [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>.
- 16) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3) :141-54.
- 17) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239-42.
- 18) Gao Yd, Ding M, Dong X, *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy.* 2021; 76(2): 428-55.
- 19) Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract.* 2021; 27(5): 484-93.
- 20) Liang W, Guan W, Chen R, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 335-7.
- 21) COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi [İnternet]. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>.
- 22) 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.

- 23) Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, *et al.* Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(6): ofab201.
- 24) Garg N, Im Lee Y. Reactivation TB with severe COVID-19. *Chest.* 2020; 158(4): A777.
- 25) Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, *et al.* Low risk of hepatitis b reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* 2021; 28(1): 89-94.
- 26) Aldhaleei WA, Alnuaimi A, Bhagavathula AS. COVID-19 induced hepatitis B virus reactivation: a novel case from the United Arab Emirates. *Cureus.* 2020; 12(6): e8645.
- 27) Xu R, Zhou Y, Cai L, *et al.* Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183(6): 1145-7.
- 28) Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, *et al.* Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(4): 1590.
- 29) Marchese V, Crosato V, Gulletta M, *et al.* Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection.* 2021; 49(3): 539-42.
- 30) Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, *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(3): 495-502.
- 31) Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, *et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March–August 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4): 1077.
- 32) Yusuf E, Seghers L, Hoek RA, van den Akker JP, Bode LG, Rijnders BJ. Aspergillus in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *J Clin Med.* 2021; 10(11): 2469.
- 33) Pal R, Singh B, Bhadada SK, *et al.* COVID-19-associated mucormycosis: an updated systematic review of literature. *Mycoses.* 2021; 64(12): 1452-9.
- 34) Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020; 95: 304-7.
- 35) Suastika NKW, Suega K. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in COVID-19 patients. *East J Med.* 2021; 26(2): 199-203.
- 36) Liu J, Liu Y, Xiang P, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 1-12.
- 37) Bastug A, Bodur H, Erdogan S, *et al.* Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106950.

- 38) Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 475-82.
- 39) Fidan N, Yetiş EÜM, Günaldi A, Atasoy M. COVID-19 pnömonisinin toraks bt bulguları ve klinik semptomlar ile ilişkisi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2022; 23(1): 88-94.
- 40) Majidi H, Niksolat F. Chest CT in patients suspected of COVID-19 infection: A reliable alternative for RT-PCR. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(12): 2730-2.
- 41) Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: what the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2020; 40(7): 1848.
- 42) COVID-19 Guidance for the Reporting Radiologist Version 2 [İnternet]. British Society Thoracic Imaging, 2020. [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.bsti.org.uk/standards-clinical-guidelines/clinical-guidelines/bsti-COVID-19-guidance-for-the-reporting-radiologist/>.
- 43) Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LL, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 411-2.
- 44) Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323(18): 1843-4.
- 45) Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021; 49(1): 21-9.
- 46) IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing [İnternet]. Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-diagnostics/>.
- 47) Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020; 296(2): E41-E45.
- 48) Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296(2):E32-E40.
- 49) SARS-CoV-2 viral mutations: impact on COVID-19 tests [İnternet]. U.S.Food&Drug Administration [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-COVID-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-COVID-19-tests>.
- 50) Guidance for antigen testing for SARS-CoV-2 for healthcare providers testing individuals in the community [İnternet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>.

- 51) IDSA Guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. Arlington, VA: Infectious Diseases Society of America [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-serology/>.
- 52) Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol*. 2020; 11: 1446.
- 53) Sun X, Wang T, Cai D, *et al*. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 38-42.
- 54) Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al*. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704.
- 55) Corticosteroids, COVID-19 Treatments Guidelines [İnternet]. Maryland: National Institutes of Health (NIH) [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>
- 56) Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(1): 61-98.
- 57) Sen S, Singh B, Biswas G. Corticosteroids: A boon or bane for COVID-19 patients? *Steroids*. 2022; 188: 109102.
- 58) Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104380.
- 59) Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(16): 1491-502.
- 60) Abani, O, Abbas, A, Abbas F, *et al*. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397(10285): 1637-1645.
- 61) Charan J, Dutta S, Kaur R, *et al*. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. *Expert Opin Drug Saf*. 2021; 20(9): 1125-36.
- 62) COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi [İnternet]. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>.
- 63) Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): e358-e67.

- 64) Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2022; 111: 109075.
- 65) Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi [İnternet]. Ankara: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Kan%20Dola%C5%9F%C4%B1m%C4%B1%20%C3%B6rnekleri.pdf>
- 66) Mylotte J, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(3): 157-63.
- 67) Kirn T, Weinstein M. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(6): 513-20.
- 68) Clinical and laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and procedures for blood cultures: approved guideline. CLSI document M47-A. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- 69) Bryant JK, Strand CL. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Pathol*. 1987; 88(1): 113-6.
- 70) Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, *et al*. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(6): e1-e94.
- 71) Baron E, Weinstein M, Dunne W, Yagupsky P, Welch D, Wilson D. Cumitech 1C, blood cultures IV. Cumitech C. 2005; 1: 1-34.
- 72) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, *et al*. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(4): 584-602.
- 73) Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(2): 231-43.
- 74) Weinstein MP, Mirrett S, Van Pelt L, *et al*. Clinical importance of identifying coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures: evaluation of MicroScan Rapid and Dried Overnight Gram-Positive panels versus a conventional reference method. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(7): 2089-92.
- 75) Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(9): 3279-81.

- 76) Peacock S, Bowler I, Crook D. Positive predictive value of blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. *Lancet*. 1995; 346(8968): 191-2.
- 77) Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection) [İnternet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (NHSN). [Erişim 27 Mayıs 2023]. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
- 78) Timsit J-F, Rupp   E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med*. 2020; 46(2): 266-84.
- 79) Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(4): 647-64.
- 80) Codina-Jim  nez C, Marin S,   lvarez M, *et al*. Risk factors for nosocomial bloodstream infections in COVID-19 affected patients: protocol for a case-control study. *Eur J Hosp Pharm*. 2022; 29(e1): e2-e5.
- 81) Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili İnfeksiyonlar S  rveyans Rehberi 2017 [İnternet]. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M  d  rl  ğ . [Erişim 27 Mayıs 2023]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ulusal_Saglik_Hizmeti_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Rehberi_Versiyon_1.pdf.
- 82) Vincent J-L, 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.
- 83) Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, *et al*. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(8): 1118-26.
- 84) Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, *et al*. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(6): 724-34.
- 85) G  nther SC, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, *et al*. Complications of intravascular catheters in ICU: definitions, incidence and severity. A randomized controlled trial comparing usual transparent dressings versus new-generation dressings (the ADVANCED study). *Intensive Care Med*. 2016; 42(11): 1753-65.
- 86) Parienti J-J, Du Cheyron D, Timsit J-F, *et al*. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2012; 40(5): 1627-34.

- 87) Timsit J, L'Hériveau F, Lepape A, *et al.* A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med.* 2012; 38(10): 1662-72.
- 88) O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, Safdar N. Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42(6): 1334-9.
- 89) Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, *et al.* Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 50(1): 9-16.
- 90) Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, *et al.* Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(12): 1633-41.
- 91) Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(6): 1276-85.
- 92) Lim S, Choi J, Lee S, *et al.* Intensive care unit-acquired blood stream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection.* 2014; 42(5): 875-81.
- 93) Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2014; 15(2): 77-83.
- 94) Tabah A, Koulenti D, Laupland K, *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38(12): 1930-45.
- 95) Viscoli C. Bloodstream infections: the peak of the iceberg. *Virulence;* 2016; 7(3): 248-51.
- 96) Orsini J, Mainardi C, Muzylo E, Karki N, Cohen N, Sakoulas G. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res.* 2012; 4(6): 371.
- 97) Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu [İnternet]. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021 [Erişim 27 Mayıs 2023]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf.
- 98) COVID-19 (SARS-CoV-2İnfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [İnternet]. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>.

- 99) Aldhaefi M, Tahir Z, Cote DJ, Izzy S, El Khoury J. Comorbidities and age are associated with persistent COVID-19 PCR Positivity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 650-753.
- 100) Jameel T, Baig M, Gazzaz ZJ. Persistence of reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) Positivity in COVID-19 recovered patients: a call for revised hospital discharge criteria. *Cureus*. 2020; 12(7): e9048.
- 101) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, *et al*. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008; 36(4): 1330-49.
102. Chatterjee, NA, Jensen PN, Harris AW, *et al*. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021; 15(5): 569-572.
103. Gopinathannair, R, Olshansk B. Management of tachycardia. *F1000Prime Rep*. 2015; 7: 60.
- 104) Yoğun Bakım Hastalık Şiddeti Skorum Sistemi [İnternet]. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR,9211/yogun-bakim-hastalik-siddeti-skorlama-sistemi.html>.
- 105) Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, *et al*. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock*. 2009; 31(2): 146-50.
- 106) Castelli G, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2006; 72(1-2): 69.
- 107) Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance [İnternet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network. [Erişim 27 Mayıs 2023]. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrent.pdf.
- 108) Ventilator-Associated Event (VAE) [İnternet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network. [Erişim 27 Mayıs 2023]. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vaefinal.pdf>.
- 109) Urinary tract infection (catheter-associated urinary tract infection [CAUTI] and non-catheter-associated urinary tract infection [UTI]) and other urinary system infection [USI] events [İnternet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network . <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7psccauticurrent.pdf>.

110. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.0 [Internet]. Basel: EUCAST [Erişim 27 Mayıs 2023]. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
- 111) Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022; 50(1): 32-8.
- 112) Yazkan R , Şengeze N , Zihni İ , *et al.* Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 yönetimi: Bir pandeminin birinci yıl kronolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2021; 28: 1-10.
- 113) Yazkan R , Şengeze N , Zihni İ , Erdoğan M , Sözen İ , Şenol N. Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 yönetimi: Bir pandeminin ikinci yıl kronolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2022; 29(2): 149-151.
- 114) 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.
- 115) Spinetti T, Hirzel C, Fux M, *et al.* Reduced monocytic human leukocyte antigen-DR expression indicates immunosuppression in critically ill COVID-19 patients. *Anesth Analg*. 2020; 131(4): 993.
- 116) Diao B, Wang C, Tan Y, *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11: 827.
- 117) Chen G, Wu D, Guo W, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620-9.
- 118) Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunol Lett*. 2021; 231: 28-34.
- 119) Han H, Ma Q, Li C, *et al.* Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 1123-30.
- 120) Koritala T, Pattan V, Tirupathi R, *et al.* Infection risk with the use of interleukin inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: A narrative review. *Infez Med*. 2021; 29(4): 495.
- 121) Peng J, Fu M, Mei H, *et al.* Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022; 32(3): e2295.

- 122) Sharayah A, Burke S, Hajjaj N, Steck M, Patolia S. EFFECT OF CORTICOSTEROIDS ON NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH COVID-19, A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS. *Chest*. 2021; 160(4): A1755.
- 123) Mantzarlis K, Deskata K, Papaspyrou D, *et al*. Incidence and Risk Factors for Blood Stream Infection in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(8): 1053.
- 124) Kuwahara M, Kamigaito M, Nitta S, *et al*. Effect of Tocilizumab Treatment on Patients with Coronavirus Disease 2019 and Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2022; 11(1): 533-41.
- 125) Massart N, Maksime V, Fillatre P, *et al*. Characteristics and prognosis of bloodstream infection in patients with COVID-19 admitted in the ICU: an ancillary study of the COVID-ICU study. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 1-13.
- 126) Kurt AF, Mete B, Urkmez S, *et al*. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Bloodstream Infections in COVID-19 Patients in Intensive Care: A Single-Center Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2022; 37(10): 1353-1362.
- 127) Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 888-906.
- 128) 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 Dis*. 2020; 71(9): 2459-68.
- 129) Richards O, Pallmann P, King C, *et al*. Procalcitonin increase is associated with the development of critical care-acquired infections in COVID-19 ARDS. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(11): 1425.
- 130) Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, *et al*. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci*. 2021; 190(4): 1649-52.
- 131) Keddie S, Ziff O, Chou MK, *et al*. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clin Immunol*. 2020; 221: 108614.
- 132) Zein JG, Lee GL, Tawk M, Dabaja M, Kinasewitz GT. Prognostic significance of elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) in patients with severe sepsis. *Chest*. 2004; 126(4): 873S.
- 133) Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, *et al*. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: a prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(10): 782-6.

- 134) Ay C, Dunkler D, Pirker R, *et al.* High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012; 97(8): 1158-64.
- 135) Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021; 25(1): 1-11.
- 136) Gaspari R, Spinazzola G, Teofili L, *et al.* Protective effect of SARS-CoV-2 preventive measures against ESKAPE and Escherichia coli infections. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(12): e13687.
- 137) Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, *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: 1-11.
- 138) Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2021; 82(2): e20-e1.
- 139) Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, *et al.* Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 188-98.
- 140) Helms J, Tacquard C, Severac F, *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6): 1089-98.
- 141) Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L, de Azevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29(5): 367-73.
- 142) van der Kooi TI, Smid EA, Koek MB, *et al.* The effect of an intervention bundle to prevent central venous catheter-related bloodstream infection in a national programme in the Netherlands. *J Hosp Infect*. 2023; 131: 194-202.
- 143) Parienti JJ, Dugué AE, Daurel C, *et al.* Continuous renal replacement therapy may increase the risk of catheter infection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8): 1489-96.
- 144) Hoste EA, Blot SI, Lameire NH, Vanholder RC, De Bacquer D, Colardyn FA. Effect of nosocomial bloodstream infection on the outcome of critically ill patients with acute renal failure treated with renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(2): 454-62.

- 145) Fakih MG, Bufalino A, Sturm L, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43(1): 26-31.
- 146) Kokkoris S, Papachatzakis I, Gavrielatou E, *et al.* ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* 2021; 107: 95-7.
- 147) Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, *et al.* Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 1-9.
- 148) Sturm LK, Saake K, Roberts PB, Masoudi FA, Fakih MG. Impact of COVID-19 pandemic on hospital onset bloodstream infections (HOBIS) at a large health system. *Am J Infect Control.* 2022; 50(3): 245-9.
- 149) Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, *et al.* Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect”. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23: 290-291.
- 150) Giacobbe DR, Labate L, Tutino S, *et al.* Enterococcal bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1779-86.
- 151) Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, *et al.* Unexpectedly high frequency of enterococcal bloodstream infections in coronavirus disease 2019 patients admitted to an Italian ICU: an observational study. *Crit Care Med.* 2021; 49(1): e31.
- 152) Fan J, Li X, Gao Y, *et al.* The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(3): e64-e7.
- 153) Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection.* 2022; 50(1): 83-92.
- 154) Kinross P, Gagliotti C, Merk H, *et al.* Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill.* 2022; 27(46): 2200845.
- 155) Sturdy A, Basarab M, Cotter M, *et al.* Severe COVID-19 and healthcare-associated infections on the ICU: time to remember the basics?. *J Hosp Infect.* 2020; 105(4): 593-5.
- 156) Tacconelli E, Cataldo M, Dancer S, *et al.* ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 1-55.

- 157) Cogliati Dezza F, Arcari G, Alessi F, *et al.* Clinical impact of COVID-19 on multi-drug-resistant gram-negative bacilli bloodstream infections in an intensive care unit setting: Two pandemics compared. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(7): 926.
- 158) Dobrović K, Škrobo T, Selec K, *et al.* Healthcare-Associated Bloodstream Infections Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in COVID-19 Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective Study. *Microorganisms*. 2023; 11(3): 774.
- 159) Giannitsioti E, Louka C, Mamali V, *et al.* Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. *Microorganisms*. 2022; 10(7): 1314.
- 160) Thoma R, Seneghini M, Seiffert SN, *et al.* The challenge of preventing and containing outbreaks of multidrug-resistant organisms and *Candida auris* during the coronavirus disease 2019 pandemic: report of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak and a systematic review of the literature. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022; 11(1): 1-11.
- 161) Metan G, Demir Çuha M, Hazirolan G, *et al.* The impact of COVID-19 pandemic on nosocomial multidrug-resistant bacterial bloodstream infections and antibiotic consumption in a tertiary care hospital. *GMS Hyg Infect Control*. 2022; 17: Doc15.
- 162) Al-Hadidi SH, Alhussain H, Abdel Hadi H, *et al.* The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microb Drug Resis*. 2021; 27(12): 1705-25.
- 163) Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú [Carta] *Acta Médica Peruana*. 2020; 37(3): 393-5.
- 164) Buetti N, Tabah A, Loiodice A, *et al.* Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study. *Crit Care*. 2022; 26(1): 1-12.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU







5)

