



COVID-19 Pandemisinde Yoğun Bakım Ünitelerinde Kontaminasyon Oranları Arttı mı?

Have Contamination Rates Increased in Intensive Care Units During the COVID-19 Pandemic?

İsmail Selçuk Aygar, İlğaz Kurt, Aylin Kahyaoğlu, Gökçe Çiçek Karaman, Hasan Karakuş, Serhat Duyan

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, yeni corona virüs hastalığı (COVID-19) pandemisinin yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) uzamış yatış süreleri, çeşitli ilaçların farklı rejimlerde kullanılması (yüksek doz steroid gibi), artmış iş yükü, hızlı hasta sirkülasyonu gibi nedenlerle pandemi öncesi döneme kıyasla YBÜ'lerde kan enfeksiyonlarına neden olabilecek bakteriyel patojen dağılımında ve kontaminasyon oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığını irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; hastanemizin COVID-19 YBÜ'lerinin aktif olarak hizmet verdiği 1 Nisan 2020 ile 31 Mart 2022 tarihleri arasında bu YBÜ'lerde yatan ve orofarengeal ve ya nazofarengeal sürüntü örneklerinde gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri pozitif olan ya da PCR testleri negatif olan ancak klinik olarak COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar analiz edilmiştir. Bu hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve kan kültürü kontaminasyon oranları, pandemi öncesi dönem (PÖD) olarak kabul ettiğimiz 1 Mart 2018 ile 29 Şubat 2020 tarihleri arasında çeşitli YBÜ'lerde yatan hastaların kan kültürü üremeleri ve kontaminasyon oranları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda pandemi döneminde (PD) laboratuvarımıza COVID-19 yoğun bakım kliniklerinde takip edilen 1092 hastadan alınan 2475 kan örneği gelmiş ve kültürü yapılmıştır. Bu hasta grubunun 640'ı erkek, 452'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastalara ait yaş ortalamaları ise 70,23 (18-100) olarak hesaplanmıştır. PÖD'de ise hastanemiz farklı yoğun bakım kliniklerinden laboratuvarımıza 1968 hastadan toplam 5854 kan örneği gelmiştir. Bu örneklerin ise 1164'ü erkek, 804'ü kadın hastalara aittir. Hastaların yaş ortalamaları ise 63,16 (0-99) olarak hesaplanmıştır. PÖD'de gelen numunelerin %57,87 (3388)'sinde üreme tespit edilmemiş, %38,81 (2272)'inde etken mikroorganizma soyutlanmıştır. Yapılan kültürlerdeki kontaminasyon oranı ise %3,31 (194) olarak bulunmuştur. PD'de ise gelen numunelerin %48,81 (1208)'inde üreme tespit edilmemiş, %28,89 (715)'unda etken mikroorganizma soyutlanırken kontaminasyon oranı ise %22,30 (552) olarak bulunmuştur. PD'de en sık izole edilen etken bakteri *Klebsiella pneumoniae* (%24,34) olarak tespit edilirken, PÖD'de ise en sık izole edilen etken bakteri *Staphylococcus epidermidis* (%17,05) olmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda kan kültürlerinde en sık üreyen bakterilerin KNS'ler olduğu görülmüştür. KNS'ler genel olarak kontaminant olarak kabul edilen mikroorganizmalardır. PD ve PÖD kıyaslandığında kontaminasyon oranlarında ciddi bir artış söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kan kültürü, koagülaz negatif stafylokok

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to examine whether the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused any changes in the distribution of bacterial pathogens that may cause blood infections and contamination rates in ICUs due to prolonged hospitalization periods, use of various drugs in different regimens (such as high-dose steroids), increased workload and rapid patient circulation in intensive care units (ICUs) compared to the pre-pandemic period.

Material and Method: In our study, we analyzed the patients who were hospitalized in these ICUs between April 1, 2020 and March 31, 2022, when the COVID-19 ICUs of our hospital were actively serving, and who had positive real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) tests in oropharyngeal and nasopharyngeal swab samples or who had negative PCR tests but were clinically suspected of COVID-19 infection. The microorganisms grown in blood cultures and blood culture contamination rates of these patients were compared with the blood culture growths and contamination rates of patients hospitalized in various ICUs between March 1, 2018 and February 29, 2020, which we considered as the pre-pandemic period (PPP).

Results: In our study, 2475 blood samples from 1092 patients followed in COVID-19 intensive care clinics were received and cultured in our laboratory during the pandemic period (PP). Of this patient group, 640 were male and 452 were female. The mean age of the patients was calculated as 70.23 (18-100). In PPS, a total of 5854 blood samples from 1968 patients from different intensive care clinics of our hospital were received to our laboratory. Of these samples, 1164 were male and 804 were female. The mean age of the patients was calculated as 63.16 (0-99). No growth was detected in 57.87% (3388) of the samples received in PPP, and the causative microorganism was isolated in 38.81% (2272). The contamination rate in the cultures was 3.31% (194). In PP, no growth was detected in 48.81% (1208), the causative microorganism was isolated in 28.89% (715) and the contamination rate was 22.30% (552). The most frequently isolated causative bacterium in PP was *Klebsiella pneumoniae* (24.34%), while the most frequently isolated causative bacterium in PPP was *Staphylococcus epidermidis* (17.05%).

Conclusion: As a result, in our study, it was seen that the most commonly grown bacteria in blood cultures were CNS. CNSs are isolates that are generally considered contaminants. When PP and PPP are compared, there is a significant increase in contamination rates.

Keywords: COVID-19, blood culture, coagulase negative staphylococcus (CNS)

Corresponding Author: İsmail Selçuk Aygar

Address: Gülhane Research and Education Hospital Medical Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey

E-mail: drisa1986@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 02.09.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2023



GİRİŞ

Koronavirus Hastalığına (COVID-19) neden olan SARS-CoV-2 virüsü Coronaviridae ailesinin alt ailesi olan Orthocoronavirinae alt ailesinin içinde yer alırlar. Bu aile sadece memeleri enfekte edebilen alfa koronavirüsler ve beta-koronavirüslerle birlikte memelerin yanında kuşları da enfekte edebilen gammakoronavirüslerle, delta-koronavirüsleri bünyesinde barındırır. İnsanlarda hastalık oluşturabilen E229 ve NL63 alfa koronavirüs, OC43, HKU1 ve SARS-CoV-2 de dahil olmak üzere diğer tüm yeni koronavirüsler beta-koronavirüs grubunda incelenirler(1). Alfakoronavirüsler, ciddi hastalık tablosu oluşturmaz, genellikle klinikleri asemptomatik veya hafif semptomlarla seyrederken; beta-koronavirüslerin oluşturduğu hastalıklar mortaliteye neden olabilecek ciddi hastalık tablolarıyla seyredebilir (1-2). Çoğunlukla, insanlarda görülen koronavirüs enfeksiyonları; hafif solunum yolu enfeksiyonları veya gastrointestinal enfeksiyonlar olarak kendilerini gösterir. Dönemsel olarak görülen koronavirüs vakalarının birçoğu ise asemptomatik olarak bulgu vermeden kendini sınırlar. Yakın zamanda görülen üç yeni beta-koronavirüs türü yaygın yayılım göstererek yüksek vaka ve ölüm oranlarına neden olmuştur. Bunlardan ikisi şiddetli akut solunum sendromu virüsü(SARS) ve orta doğu solunum sendromu (MERS) virüsüdür. Diğerisi ise günümüzde ciddi bir global sorun oluşturan SARS-CoV-2'dir ve ilk kez 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır(3). SARS ve MERS virüslerinden daha fazla yayılım gösteren SARS-CoV-2 tüm dünyada ciddi mortalite ve mortalite nedeni olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu durum karşısında SARS-CoV-2 salgınını pandemi olarak ilan etmiştir (3-4). Virüsün neden olduğu hastalık tablosuna da COVID-19 ismi verilmiştir. COVID-19 asemptomatik olarak seyredebilirken, ciddi vakalarda ölüme kadar ilerleyebilen akut solunum yolu enfeksiyonuna da neden olabilir. SARS-CoV-2'nin çeşitli immün mekanizmalarla özellikle viral yükü fazla olan hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (4). COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden birinin de sekonder bakteriyel enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (4).

Gerek COVID-19, gerekse diğer yoğun bakım hastalarında en önemli morbidite ve mortalite etkenlerinin başında dolaşım sistemi enfeksiyonları gelmektedir. Bu enfeksiyonların saptanması ve uygun tedavinin uygulanması için alınan kan kültürlerinin doğru işlenmesi ve sonuçlandırılması tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli görevlerinden biridir. Üreme ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının en hızlı ve doğru bir şekilde klinisyenlere iletilmesi sağ kalımla doğrudan ilişkilidir. Adeta zamanla yarış halinde geçen bu süreç için günümüzde polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) gibi hızlı yöntemler kullanılabilirken birlikte geçerliliğini hala koruyan en duyarlı ve güvenilir yöntem kan kültürleridir(5,6). Kan kültürlerinin incelenmesinde kullanılan yöntemlerin hassasiyeti sebebiyle cilt temizliğinin doğru yapılmaması, şişe kapağı dezenfeksiyonun gözden kaçırılması gibi pre-a-

nalitik süreçte yapılan hatalar nedeniyle kontaminasyon oranlarında artış görülebilmektedir (7).

Kontamine kan kültürü örnekleri pozitif sinyal vererek gerçek bir enfeksiyon görüntüsüne neden olabilir. Bunlarsa alınan kan kültürlerinin sadece küçük bir kısmını oluşturur. Bu kontamine suşlar ise çoğunlukla koagülaz negatif stafilokok, mikrokok ve corynebakteri türleridir (8). Ayrıca, pandeminin başlarında enfeksiyon kontrolü ve iyi hijyen uygulamaları ihmal edilmiş olabilir. Artan hasta yükü, dolup taşan acil servisler, yetersiz hasta izolasyonu, yetersiz el hijyeni ve standart kan kültür alım kurallarına uyulmaması kontaminasyon oranlarının artmasına neden olmuş olabilir(8,9,10,11,12). Kan dolaşım enfeksiyonunu veya başka bir koenfeksiyonunu tahmin ettirecek faktörlerden biri ateşin varlığıdır, ancak COVID-19'da ateş de başlıca semptomlardan biridir(13,14).

İtalya'da yapılan, COVID-19 hastalarının yalnızca %44'üne uygun şekilde antibiyotik reçetesinin düzenlendiğinin gösterildiği, 13.932 kişinin yer aldığı çok merkezli bir çalışma, uygunsuz antibiyotik kullanımının geldiği noktayı gözler önüne sermektedir(15). Kan kültür pozitifliğinin COVID-19 hastalarında gerçekten bir enfeksiyondan mı kaynaklandığını yoksa bir kontaminasyon varlığının mı söz konusu olduğunun tespiti gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçebilmek için olmazsa olmazlardandır.

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin; yoğun bakım ünitelerinde(YBÜ) uzamış yatış süreleri, çeşitli ilaçların farklı rejimlerde kullanılması (yüksek doz steroid gibi), artmış iş yükü, hızlı hasta sirkülasyonu gibi nedenlerle, Pandemi öncesi döneme(PÖD) kıyasla YBÜ'lerinde kan enfeksiyonlarına neden olabilecek bakteriyel patojen dağılımında ve kontaminasyon oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığını irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; hastanemiz COVID-19 YBÜ'lerinin aktif olarak hizmet verdiği 1 Nisan 2020-31 Mart 2022 tarihleri arasında bu YBÜ'lerinde yatan orofaringeal, nazofaringeal sürüntülerinde gerçek zamanlı ters transkriptaz(RT)-PCR testi pozitif olan ya da PCR testi negatif olup, klinik, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve laboratuvar bulgularıyla COVID-19 tanısı düşünülen hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve kan kültürü kontaminasyon oranları ile PÖD olarak kabul ettiğimiz 1 Mart 2018-29 Şubat 2020 tarihleri arasındaki dönemde hastanemiz çeşitli YBÜ'de yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve kan kültürü kontaminasyon oranları karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya kan kültürü setinde aynı patojen üreyen hastalar dahil edilmiştir. Hastanın eş zamanlı olarak alınan kan örneklerinden sadece birinde cilt florasına ait olan Bacillus spp., mikrokoklar, Propionibacterium acnes, Corynebacterium spp. ve koagülaz negatif stafilokok (KNS) üremesi durumunda kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Laboratuvarımıza gelen kan kültürü şişeleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson

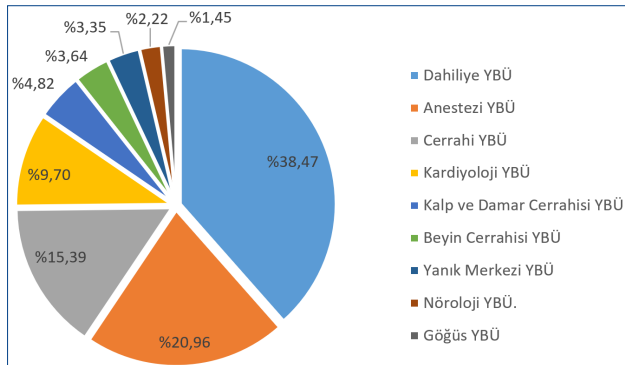
Diagnostic Instrument Systems, ABD) otomasyon sistemine yüklenmiştir. Sistemden pozitif sinyal alınan numuneler, koyun kanlı ve Eosin Metilen Mavisi besiyerlerine pasajlanıp, aerop koşullarda 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Üreyen mikroorganizmalar morfolojik açıdan Gram boyama ile değerlendirilmiş, mikroorganizmaların identifikasyonu Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker, Germany) ile yapılmıştır.

Veriler SPSS 22,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programına aktararak bilgisayar ortamında veri kontrolü ve analizler yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede hastaların tanıttıcı özellikleri (cinsiyet, yaş, takip edildiği servis) ortalama ve (%) yüzde olarak verilmiştir.

Çalışmamızın asıl amacını oluşturan araştırma sonucunda üreyen mikroorganizmaların ve kan kültürü kontaminasyon oranlarının, PÖD ve pandemi dönemi(PD) hastaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini incelemek amacıyla ki-kare bağımsızlık testi analizleri uygulanmıştır. Sonuçlar %95 (p<0.05) güven düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir

BULGULAR

Çalışmamızda PD'nde laboratuvarımıza COVID-19 yoğun bakım kliniklerinde takip edilen 1092 hastadan alınan 2475 kan kültürü gelmiştir. Bu hasta grubunun 640'ı erkek, 452'si kadındı. Yaş ortalamaları ise 70.23(18-100) olarak hesaplanmıştır. PÖD'de ise hastanemiz farklı yoğun bakım kliniklerinden laboratuvarımıza 1968 hastadan toplam 5854 kan kültürü gelmiştir. Bu hastaların ise 1164'ü erkek, 804'ü kadındı. Yaş ortalamaları ise 63.16 (0-99) olarak hesaplanmıştır. PD'deki (70.23) yaş ortalamasının PÖD'e (63.16) göre yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05) PD'de COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalar tek bir klinik çatısı altında takip edilmiştir. PÖD'de ise hastaların YBÜ'de takip edilme nedenleri birbirlerinden farklı ve gereksinimlerinin çeşitlilik arz etmesinden farklı YBÜ'lerinde takip edilmişlerdir. PÖD'de kan numunelerinin geldikleri kliniklere göre oransal(%) dağılımı Grafik 1'de özetlenmiştir (Grafik 1).



Grafik 1. PÖD'de numunelerin geldiklere kliniklere göre oransal(%) dağılımı. *YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

PÖD'de gelen numunelerin %57.87(3388)'sinde üreme tespit edilmedi, %38.81(2272)'inde etken mikroorganizma soyutlandı. Kontaminasyon oranı ise %3.31(194)'di. PD'de ise gelen numunelerin %48.81(1208)'sinde üreme tespit edilmedi, %28.89(715)'inde etken mikroorganizma soyutlanırken kontaminasyon oranı ise %22.30(552) olarak hesaplandı. PD'de en sık izole edilen etken bakteri *Klebsiella pneumoniae* (%24.34) olarak tespit edildi. PÖD'de ise en sık izole edilen etken bakteri ise *Staphylococcus epidermidis*(%17.05) olarak tespit edildi. PÖD'de PD'ne kıyasla etken olarak soyutlanan bakterilerden Gram pozitif yoğunluğu dikkat çekiciydi. PÖD ve PD izole edilen etken bakterilerin sıklık sırasına göre dağılımı **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. PÖD ve PD izole edilen etken bakterilerin sıklık sırasına göre dağılımı

Pandemi Dönemi (PD)		Pandemi öncesi dönem (PÖD)	
Etken Bakteri	Yüzde (Sayı)	Etken Bakteri	Yüzde (Sayı)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	%24,34 (195)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	%17,05 (317)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	%19,10 (153)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	%10,87 (202)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	%16,60 (133)	<i>Staphylococcus hominis</i>	%9,95 (185)
<i>Staphylococcus hominis</i>	%8,36 (67)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	%9,95 (185)
<i>Enterococcus faecium</i>	%5,99 (48)	<i>Staphylococcus hominis hominis</i>	%5,65 (105)
<i>Enterococcus faecalis</i>	%5,49 (44)	<i>Enterococcus faecalis</i>	%4,90 (91)
<i>Staphylococcus aureus</i>	%3,25 (26)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	%4,84 (90)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	%3,00 (24)	<i>Escherichia coli</i>	%4,63 (86)
<i>Escherichia coli</i>	%2,25 (18)	<i>Enterococcus faecium</i>	%3,39 (63)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	%1,50 (12)	<i>Staphylococcus capitis</i>	%3,17 (59)
Diğerleri	%10,11 (81)	Diğerleri	%25,61 (476)

Etken bakteriyel mikroorganizmaların dönemsel arası kıyaslanmasında, bakteri cinsleri açısından dikkat çekici bir bulgu, Gram pozitif etkenlerin sıklıklarında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken, Gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*'ni sıklıklarının artmasıydı.

PÖD'de 92 kan kültüründe fungal etken izole edilirken PD'de sekiz kan kültüründe fungal etken izole edildi. Bunların tamamı *Candida* spp.'ydi. PD'de albicans türü *Candida*'ların sayısı non-albicans'lara eşitken, PÖD'de non-albicans türü *Candida*'ların sayısı albicans'lardan fazlaydı. Mayaların, etken olarak raporlanan bakteri ve mantar patojenlerin içerisindeki oranı ise PD'de yaklaşık %1 iken, PÖD'de ise %5 hesaplandı. Fungal etkenlerin dönemler arası kıyaslaması tür ayırımına göre Tablo 2'de özetlenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. PÖD ve PD fungal etkenlerinin sıklık sırasına göre dağılımı

Pandemi Dönemi		Pandemi Öncesi Dönem	
Fungal Etken	Yüzde (Sayı)	Fungal Etken	Yüzde (Sayı)
<i>Candida parapsilosis</i>	-	<i>Candida parapsilosis</i>	%28.26 (26)
<i>Candida albicans</i>	%50 (4)	<i>Candida albicans</i>	%35.87 (33)
<i>Candida tropicalis</i>	%12.5 (1)	<i>Candida tropicalis</i>	%13.04 (12)
<i>Candida kefir</i>	-	<i>Candida kefir</i>	%1.09 (1)
<i>Candida glabrata</i>	%25 (2)	<i>Candida glabrata</i>	%11.96 (11)
<i>Candida krusei</i>	-	<i>Candida krusei</i>	%3.26 (3)
<i>Candida lusitanae</i>	%12.5 (1)	<i>Candida lusitanae</i>	%4.35 (4)
<i>Candida species</i>	-	<i>Candida species</i>	%1.09 (1)
<i>Candida dubliniensis</i>	-	<i>Candida dubliniensis</i>	%1.09 (1)

PÖD'de kontaminasyon oran %3.31'iken PD' de bu oranın %22.30'a yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontaminasyon olarak yorumlanan kan kültürlerinden izole edilen suşların sıklık sırasına göre dağılımı ise **Tablo 3**'de özetlenmiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3. PÖD ve PD kan kültürü kontaminasyon etkenlerinin sıklık sırasına göre dağılımı

Pandemi dönemi (PD)		Pandemi öncesi dönem (PÖD)	
Kontamine Etken	Yüzde (Sayı)	Kontamine Etken	Yüzde (Sayı)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	%34,83 (240)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	%21,49 (49)
<i>Staphylococcus hominis</i>	%31,20 (215)	<i>Staphylococcus hominis</i>	%14,91 (34)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	%8,85 (61)	<i>Microbacterium species</i>	%7,89 (18)
<i>Corynebacterium afermentans</i>	%4,35 (30)	<i>Corynebacterium afermentans</i>	%6,14 (14)
<i>Corynebacterium striatum</i>	%3,63 (25)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	%6,14 (14)
<i>Staphylococcus capitis</i>	%2,61 (18)	<i>Corynebacterium striatum</i>	%5,26 (12)
<i>Lactobacillus species</i>	%1,89 (13)	<i>Cutibacterium acnes</i>	%4,82 (11)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	%0,87 (6)	<i>Dermabacter hominis</i>	%3,51 (8)
<i>Staphylococcus warneri</i>	%0,58 (4)	<i>Micrococcus luteus</i>	%3,07 (7)
<i>Tsukamurella paurometabola</i>	%0,44 (3)	<i>Staphylococcus capitis</i>	%3,07 (7)
Diğerleri	%10,74 (74)	Diğerleri	%23,68 (58)

Dönemler arası kontamine suşların oransal olarak incelenmesinde dikkat çekici bir unsur ise KNS'lerin PD'de PÖD'e göre daha baskın bir şekilde öne geçmesiydi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

COVID-19 çeşitli immün mekanizmaları bozarak, enfekte hastaları sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir(4). Yapılan çalışmalarda hastalığın, enfekte kişilerde %81 oranında hafif seyrettiği, %14'ünde ağır hastalık tablosu oluşturduğu ve hastaların yaklaşık %5'inin ise YBÜ'lerinde takip gereksinimi duyduğu gösterilmiştir(16) Pandeminin ilk zamanlarında, Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların %50'sinde sekonder bakteriyel enfeksiyon tespit edildiği bildirilmiştir (17). COVID-19 nedeniyle takip edilen hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesi hastalığın tedavisi ve prognozu açısından hayati öneme sahiptir. PD'de sağlık merkezlerinin iş yükü çok artmış. Gerek bu artmış iş yükü gerekse, pandeminin başlangıcındaki klinik belirsizlikler uygun olmayan antibiyotik kullanımı gibi yanlış tanı ve tedavi uygulamalarına neden olmuştur. Bu yanlış uygulamaların önüne geçebilmek için özellikle YBÜ'lerinde üreyen sekonder enfeksiyon etkenlerin ve duyarlılıklarının belirlenmesi, ayrıca değişikliklerin takip edilmesi daha önemli hale gelmiştir(18,19).

Yapılan iki meta-analiz çalışmasında COVID-19 hastalarında sekonder bakteriyel enfeksiyon oranları %7 ve %3.5 olarak bulunmuştur(20,21). COVID-19 hastalarında bakteriyemi oranlarının incelendiği bir araştırmada Sepulveda ve ark.(22)'ları bu oranı %3.8 olarak bulmuşlardır. Ülkemiz dışında yapılan başka bir çalışmada ise 338 COVID-19 hastası incelenmiş ve bu hastaların %5.6'sında bakteriyemi tespit edilmiştir(23). Bizim çalışmamızda ise bu oran diğer çalışmaların aksine oldukça yüksek bulunmuştur. PÖD'de YBÜ'lerinde takip edilen hastaların %49.03'ünde bakteriyemi tespit edilirken PD'de ise COVID-19 YBÜ'lerinde takip edilen hastaların %42.85'inde bakteriyemi tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olmasından kaynaklı, zaten sekonder bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle durumu ağırlaşmış hastaların dış merkezlerden hastanemize sevk edilmesinden ya da dış merkezlerde takibi yapılamayan ağır hasta grubunun bozulmuş immün mekanizmalar nedeniyle bakteriyemiye açık hale gelmesinden olabilir. Asıl nedeninin ise laboratuvarımızda KNS üremelerinde, bu durumun hemen kontaminasyon olarak kabul edilmemesi, alınan kan kültür setlerinin iki şişesinde de aynı KNS etkeninin üremesi durumunda veya şüpheli vakalarda klinikle iletişime geçilerek hastada bakteriyemi şüphesi varsa uygun numune alımı sonrası tekrar aynı KNS etkenlerinin üremesi sonucunda, bu etkenlerin patojen olarak kabul edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Oransal fark diğer laboratuvarların bu yaklaşımı izlememesinden kaynaklanabilir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada PÖD kan kültürü kontaminasyon oranları 2018 yılı için %19.9, 2019 yılı için ise %15.6 olarak bulunmuş, PD'de ise bu oran %29.5'e yükselmiştir(24). PÖD ve PD kontaminasyon oranlarının

kıyaslandığı başka bir çalışmada ise PÖD'de %19.9 olan kontaminasyon oranının PD'de %21.6 olduğu bildirilmiştir (25). Bizim çalışmada ise iki yıllık dönemler halinde incelediğimiz PÖD ve PD'i kontaminasyon oranları PÖD'de %3.31 olarak bulunmuşken ciddi bir artış göstererek PD'de %22.2'e yükseldiği görülmüştür. Bu durumun hastanemizin bulunduğu lokasyon nedeniyle en fazla pandemi hastası takip eden merkezlerden biri olmasından kaynaklı, artan hasta sirkülasyonu ve iş yüküne bağlı pre-analitik süreçlerdeki uygulama eksikliklerinden kaynaklandığını düşündürmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmada 2018 yılında %19.9 çıkan kontaminasyon oranının çalışmanın yapıldığı merkezde kan kültürü almakla görevli personele verilen eğitimler neticesinde 2019 yılında %15.6'ya düştüğü ancak pandeminin etkisiyle bu yetkinliklerin uygulanamadığı 2020 yılında bu oranın %29.5'e yükselmesi numune alım kurallarına riayet etmenin ne denli önemli olduğunu göstermektedir(24).

Yapılan çalışmalarda en sık kan kültürü kontaminasyon etkeninin KNS'ler olduğu gösterilmiştir(26).Bizim çalışmamızda da kontaminasyon etkenleri arasında PD'de %78.76 ile PÖD'de ise %45.61 ile KNS'ler ilk sırada gelmektedir. KNS oranının PD'de anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Ülkemizdeki farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda kan kültürlerinde en sık izole edilen bakterilerin KNS olduğu gösterilmiştir (27,28,29). Farklı ülkelerde yapılan az sayıda çalışmada farklı olsa da genel olarak en sık izole edilen bakterinin KNS'ler olduğu başka ülkelerde de bildirilmiştir(30,31). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde gerek PD'de (%53.55) gerekse PÖD'de(%41.2) en sık izole edilen bakteriler KNS'lerdir. KNS üremeleri, klinisyenleri, kontaminasyon ya da gerçek bir bakteriyemi etkeni olması konusunda yorumlanması zor bir durumda bırakmaktadır. Çoğunluğunun gerçek bir bakteriyemiden çok kontaminasyon olarak bulunduğu ve bu sonuçların klinisyenlerce yorumunun zor olduğu bildirilmektedir(32). Bu durum üzerinde durulması gereken bir konudur. KNS'ler normal cilt florasında buldukları ve kolonizasyonlarının kolay olmaları nedeniyle özellikle katater kullanımının arttığı YBÜ'lerinde izole edildiklerinde etken olup olmadıkları üzerinde dikkatlice durulmalıdır. Bizim çalışmamızda da PÖD'de etken olarak izole edilen mikroorganizmalar içerisinde KNS'lerin baskınlığı dikkat çekicidir.

Ülkemizde yapılan PD ve PÖD bakteriyemi etkenlerinin incelendiği bir çalışmada PÖD'de en sık izole edilen Gram negatif etkenin tüm etkenler içerisinde yüzdesel olarak *Klebsiella pneumoniae* (%14.1) olduğu bildirilmişken PD'de *Acinetobacter baumannii*(%9.50) olduğu bildirilmiştir(25). Bizim çalışmamızda ise hem PÖD, hem de PD döneminde en sık izole edilen Gram negatif etkenin sırasıyla %10.87 ve %24.34 oranlarıyla *Klebsiella pneumoniae* olarak hesaplanmıştır. *Acinetobacter baumannii* gibi bazı Gram negatif bakteriler özellikle immün

sistemleri zayıf hasta sayısının fazla olduğu YBÜ'lerinde tedavileri zor, mortal seyreden enfeksiyonlara neden olabilirler(33). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, bu direnç geliştirme oranlarının da yüksek olduğu *Acinetobacter* spp. gibi bakterilerin YBÜ'lerinde izole edilme oranları, *Acinetobacter* spp. için ise %6.8 - %13.1 olarak bulunmuştur(34,35). Bizim çalışmamızda ise bu oran PÖD için %9.95 olarak bulunurken PD'de %19.10 bulunmuştur. PD'deki *Acinetobacter* spp. oranlarındaki bu artışın, SARS-CoV-2'nin çeşitli mekanizmalarla hastaların immünitelerini zayıflatmalarına neden olarak, zaten uzayan yatış sürelerinden dolayı hastaların nazokomiyal enfeksiyonlara açık hale gelmelerinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda, PÖD ve PD hastalarda etken olarak soyutlanan fungal ajanların tamamı *Candida* spp.'ydi. Mayaların, etken olarak raporlanan bakteri ve mantar patojenlerin içerisindeki oranı ise PD'de yaklaşık %1 iken, PÖD'de ise %5 hesaplandı. Çalışmamızda PÖD'e göre PD'de COVID-19 yoğun bakımlarında maya saptanmasının anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (p<0.05). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada kandidemi oranının YBÜ'leri hastalarında %4.7 ile %10.8 arasında değiştiği gösterilmiştir(36). Çalışmamıza benzer şekilde dönemler arası kıyaslanmanın yapıldığı bir çalışmada ise PÖD'de %4.3 bulunan kandidemi oranının PD'de %10.1'e yükseldiği gösterilmiştir(25). Brezilya'da yapılan bir çalışma da ise yüksek doz steroid olan COVID-19 hastalarında kandidemi sıklığının on kat arttığı gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda ise PD'de PÖD'e göre kandidemi oranının düşük çıkmasının COVID-19 hastalarına verilen profilaktik tedavilerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda kan kültürlerinde en sık üreyen bakterilerin KNS'ler olduğu görülmüştür. KNS'ler genel olarak kontaminant olarak kabul edilen izolatlardır. PD ve PÖD kıyaslandığında kontaminasyon oranlarında ciddi bir artış söz konusudur. Bunun nedeni PD'de COVID-19 YBÜ'lerinde sık personel rotasyonunun olması, bundan kaynaklı olarak da numune alımlarının yetkin personel tarafından yapılamaması, artmış iş yükünden kaynaklı yeni çalışanlara yeterli kişisel koruyucu donanım, el hijyeni, numune alımı konusunda yeterli eğitimin verilememiş olması ve personel başına düşen hasta sayısının artması gibi etkenler gösterilebilir. Literatürde eğitim sonrası bu kontaminasyon oranlarının düştüğünü gösteren çalışmaların olması, bu eğitimlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu eğitimlerin verilmesinin yanında, oranların merkezler arası değişebilmesinden dolayı her merkezin en azından YBÜ'leri gibi kritik hastaların takip edildiği servislerde kendi bakteri üreme profillerini, kontaminasyon oranları gibi kritik verileri çıkartarak, takip etmesinin sekonder enfeksiyonların oluşturabilecekleri morbidite ve mortalitelerle mücadelede hayati öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (2021/305)'ndan etik izin alınmıştır

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinic Immun.* 2020;108448.
- Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2017.
- Gürlevik SL. Koronavirüsler ve Yeni Koronavirüs SARS-CoV-2. *Cocuk Enf Derg.* 2020;14(1):46-8.
- COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı Halka Sağlığı genel Müdürlüğü [Son güncellenme tarihi: 07.12.2020; 15.03.2021]. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/COVID19rehberigenelbilgilerrepidemiyolojivetanipdf.pdf>
- Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 2010;100(12):839-43.
- Chiarini A, Palmeri A, Amato T, Immordino R, Distefano S, Giammanco A. Detection of bacterial and yeast species with the Bactec 9120 automated system with routine use of aerobic, anaerobic, and fungal media. *J Clin Microbiol* 2008;46(12):4029-33.
- Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(4):788- 802.
- Darge're S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures:importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(9):964-9.
- Zhu NJ, Rawson TM, Mookerjee S, et al. Changing patterns of bloodstream infections in the community and acute care across 2 coronavirus disease 2019 epidemic waves:a retrospective analysis using data linkage. *Clin Infect Dis.* 2021;1-10:ciab869. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab869>.
- Ohki R, Fukui Y, Morishita N, Iwata K. Increase of blood culture contamination during COVID-19 pandemic. A retrospective descriptive study. *Am J Infect Control.* 2021;49(11):1359-61.
- Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61-6.
- Damonti L, Kronenberg A, Marschall J, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of positive blood cultures in Swiss intensive care units:a nationwide surveillance study. *Crit Care.* 2021;25:403.
- Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin:a clinical approach. *Am J Med.* 2015;128(10):1138.e1-1138.e15.
- Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin:review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa132>.
- Caldero'n-Parra J, Muin'o-Miguez A, Bendala-Estrada AD, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era:Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0251340.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China:a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Nori P, Cowman K, Chen V et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021;42:84-8.
- Tiri B, Sensi E, Marsiliani V et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control:Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* 2020;9:2744
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Coinfections in people with COVID-19:a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266- 75.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19:a living rapid review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1622
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020;58
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4.
- Tosun Mİ, Küçük B, Aral M. COVID-19 PCR Pozitif Hastaların Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg* 2022;27(3):209-212.
- Aytaç Ö, Şenol FF, Şenol A, Öner P, Aşçı Toraman Z. COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasında yoğun bakım ünitesi hastalarından alınan kan kültürü izolatlarının tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profillerinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(1):39-47.
- Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Haseki Tıp Bul.* 2016;54(2):97-102.
- Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılım ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. *Haseki Tıp Bülteni.* 2013;51:151-6.
- Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar:12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Infect.* 2012;6:79-83.
- Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82.Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011;68:175-84
- Morkel G, Bekker A, Marais BJ, Kirsten G, vanWyk J, Dramowski A. Blood stream infections and antimicrobial resistance patterns in a South African neonatal intensive care unit. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34:108-14
- Hoeningl M, Wagner J, Raggam RB, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, SouthEast Austria. *PLoS One.* 2014;9:e 1047
- Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:444-65.
- Kılınc Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
- Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of clinical isolates at species level and their antibiotic susceptibilities in intensive care units patients. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi.* 2017;15(1):21-7
- Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(4):269-78.
- Kula Atik T, Çetin Duran A. Investigation of *Candida* species isolated from blood cultures. *Van Med J.* 2021;28(1):32-7.
- Riche CVW, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the frequency of candidemia increasing in COVID-19 patients receiving corticosteroids? *J Fungi (Basel).* 2020;6(4):286.