

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 İLE TAKİPLİ AĞIR PNÖMONİSİ OLAN
HASTALARDA KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. KÜBRA ERBAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
EKİM 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 İLE TAKİPLİ AĞIR PNÖMONİSİ OLAN
HASTALARDA KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. KÜBRA ERBAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
EKİM 2022

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	KÜBRA ERBAY
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: COVID-19 ile Takipli Ağır Pnömonisi Olan Hastalarda Kan Dolaşımı
Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na teslim edilen tezi, tez jüri üyeleri
tarafından incelenmiş ve oy birliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Murat DİZBAY

ÜYE
Prof. Dr. Özlem GÜZEL TUNCCAN

ÜYE
Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimde bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Özlem Güzel Tunçcan'a, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve bana destek olan Doç. Dr. H. Selçuk Özger'e, eğitimim boyunca bana emek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma Ulutan, Prof. Dr. Firdevs Aktaş, Prof. Dr. Esin Şenol, Prof. Dr. Kenan Hızal, Prof. Dr. Murat Dizbay, Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Pınar Aysert Yıldız, Öğr. Gör. Dr. Özge Özgen Top'a teşekkür ve değerli katkıları için Doç. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her türlü fedakarlığı yapan, beni hep çok seven ve sevdiğini hissettiren çok değerli anneme, babama ve kardeşim Ceyda'ya, ailemizin küçük üyeleri Nohut ve Mercimek'e çok teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıklarının benim için çok daha güzel bir yer olmasını sağlayan eş kıdemlilerim; Dr. Deniz Gazioğlu Koyunoğlu, Dr. Nazlı Elif Kuşcu, Dr. Fidan Sultanova'ya, arkadaşım Dr. Fulya Şen'e ve kendileri ile tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktorlara teşekkür ederim.

Uzarlarda olsalar da yanımdaymışçasına beni destekleyen değerli arkadaşlarım Uzm. Dt. Beyza Zaim Küçükerden ve Av. Nuran Özkan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve nöbetleri daha çekilebilir kılan çalışma arkadaşlarım; tüm hemşirelere, personellere, tıbbi sekreterlere ve temizlik görevlilerine teşekkür ederim.

Kübra ERBAY

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Koronavirüsler	2
2.2. COVID-19	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Bulaş.....	5
2.2.3. Patogenez	6
2.2.4. Klinik	8
2.2.5. Laboratuvar Bulguları	9
2.2.6. Radyoloji.....	10
2.2.7. Vaka Tanımı.....	11
2.2.8. Tanı Testleri	12
2.2.8.1. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)	12
2.2.8.2. Antijen Testleri.....	13
2.2.8.3. Serolojik Testler	13
2.2.9. Tedavi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma tasarımı	17

3.2. Çalışma popülasyonu ve tanımlamalar	17
3.3. Çalışma Protokolü	19
3.4. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR.....	37
8. ÖZET	47
9. SUMMARY	49
10. ÖZGEÇMİŞ.....	51

KISALTMALAR

ACE-2	:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
APACHE	:Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	:Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BCO	:Buzlu Cam Görünümü
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CDC	:Center for Disease Control and Prevention
CoV	:Corona Virüs
COVID-19	:Yeni Koronavirüs Hastalığı
CRP	:C-Reaktif Protein
CXCL-10	:C-X-C motif kemokin ligand 10
FiO2	:Fraction of Inspired Oxygen
IFN	:Interferon
IL-1	:Interlökin-1
IL-1β	:Interlökin-1 beta
IL-6	:Interlökin-6
IL-8	:Interlökin-8
IL-12	:Interlökin-12
IL-120	:Interlökin-120
IQR	:Çeyreklikler arası aralık
KDE	:Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KDIGO	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
KNS	:Koagülaz Negatif Stafilokok
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MERS	:Middle East Respiratory Syndrome(Orta Doğu Solunum Sendromu)
NAAT	:Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NIH	:National Institutes of Health
NSP	:Non-Structural Protein (yapısal olmayan protein)
OR	:Odds Ratio

ORF	:Open Reading Frame (açık okuma bölgesi)
PaO2	:Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCT	:Prokalsitonin
PT	:Protrombin Zamanı
PTT	:Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PZR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RdRp	:RNA bağımlı RNA polimeraz
RTK	:Replikasyon Transkripsiyon Kompleksi
RNA	:Ribonükleik Asit
mRNA	:Messenger Ribonükleik Asit
RT-PZR	:Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-2	:Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2
sgRNA	:Subgenomik RNA
SOFA	:Sequential Organ Failure Assessment Score
SpO2	:Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
SS	:Standart Sapma
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktör α
VWF	:Von Willebrand Faktör
YBÜ	:Yoğun Bakım nitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri.....	21
Tablo 2. Araştırmaya Katılan Hastaların Kan Kültürü Pozitifliğinin Değerlendirilmesi	22
Tablo 3. Yoğun Bakımdaki Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olan Kritik COVID-19 Hastalarının Kan Kültürü Pozitifliği Sırasındaki Klinik ve Laboratuvar Karakteristikleri.....	24
Tablo 4. Yoğun Bakımdaki Hastaların Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Bulunma Durumunun Bazı Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 5. Yoğun Bakımdaki Hastaların Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Bulunma Durumunun Bazı Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 6. Yoğun Bakım Hastalarında Bazı Değişkenlerin Kan Dolaşım İnfeksiyonu Bulunmasına Etkisinin Tek Değişkenli İleri Analiz ile Değerlendirilmesi	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkan ve hızla tüm dünyada yayılan COVID-19 pandemisi, 5 Ekim 2022 itibariyle dünya genelinde toplam 616 milyon vaka sayısına ulaşmıştır(1). Asemptomatik hastalıktan solunum yetmezliğine kadar çeşitli kliniklerle ortaya çıkmaktadır. Çin CDC (Center for Disease Control and Prevention) verilerine göre vakaların %14'ü ağır pnömoni ile hastane yatışı, %5 'i ise yoğun bakım desteği gerektirmektedir(2).

COVID-19 hastalarının %3,5'inde koenfeksiyon %14,3'ünde ise sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmektedir(3). Bu enfeksiyonlar içerisinde en sık saptanan enfeksiyonlar pnömonilerle beraber kan dolaşım enfeksiyonlarıdır(4-6). COVID-19 hastalarında bildirilen KDE (kan dolaşım enfeksiyonu) sıklıkları hastalık şiddeti ve kullanılan tanımlara göre geniş bir aralıkta, %1,6-%40 arasında değişmektedir(7-10). KDE sıklıklarının bu heterojen hasta gruplarında değerlendirilmesi KDE gelişimi için risk faktörlerinin saptanabilmesini güçleştirmektedir. Özellikle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal enfeksiyon riskinin yüksek olması ve KDE'lerin yüksek mortalite ile ilişkisi nedeniyle bu hasta grubundaki çalışmalar önem taşımaktadır(6, 11).

Bu çalışmanın amacı ağır COVID-19 hastalarında KDE prevalansının ve etken dağılımının belirlenmesi ve kritik COVID-19 hastalarında KDE gelişimine etki eden risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. *Nidovirales* takımında yer alan *Coronaviridae* ailesi 4 cinsten oluşmaktadır. Bunlar: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus*, *Gammacoronavirus*'tur. İnsanda solunum yolu enfeksiyonlarına yol açanlar *Alphacoronavirus* cinsinden *Human coronavirus 229E* ile *Human coronavirus NL63* ve *Betacoronavirus* cinsinden *Human coronavirus HKU1*, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* (MERS), *Human coronavirus OC43*, *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*, *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*(SARS-CoV-2)'dir(12).

Koronavirüslerin hücreye girişinin ilk aşaması S proteininin konak hücre reseptörüne bağlanması ile olur. S proteinleri konak hücrede Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE-2) reseptörlerine bağlanır(13). Ardında konak hücre membranı ile füzyon gerçekleşir(14). Sonrasında viral RNA genomu sitoplazmaya salınır. Koronavirüsün pozitif polariteli olması nedeniyle genom, direkt kalıp olarak kullanılır ve yapısal olmayan ve yapısal proteinler kodlanır. Genomik RNA 5' kep ve 3' poliadenil kuyruk yapısındadır ve açık okuma bölgeleri (ORF'ler) içerir. Tüm genomun yaklaşık üçte ikisi olan ilk ORF'ler (ORF1a / b), 16 adet yapısal olmayan proteini (nsp1-16) kodlar. ORF1a ve ORF1b arasındaki çerçeve kayması sonucunda iki polipeptit (pp1a ve pp1ab) üretilir. Bu

polipeptitler, viral olarak kodlanmış proteazlar tarafından işlenerek viral replikasyon transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturan 16 nsp'ye dönüşür. Genomun 3' ucuna yakın üçte birlik kısmındaki ORF'ler ise yapısal proteinleri ve diğer önemli proteinleri kodlar. Yapısal proteinler; spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf(E) ve nükleokapsit (N) proteinleridir(15-17). RTK tarafından subgenomik RNA (sgRNA) sentezlenir, bunlar da subgenomik mRNA'ların sentezi için şablon görevi görür. Subgenomik mRNA'nın translasyonu ile de yapısal proteinler üretilir. Yapısal proteinler, endoplazmik retikulum zarına yerleştirilir. Genomik RNA ise nükleokapsit proteinleri ile birleşir. Daha sonra bu viral partiküller, zarf proteinlerini içeren endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesine tomurcuklanır. Virüs partiküllerini içeren veziküllerin plazma zarıyla birleşmesi sonrası viral salınım gerçekleşir(18-20).

S proteini Koronavirüslere tipik taç benzeri görünümü veren ve konak hücreye bağlanmayı sağlayan füzyon proteinidir(21, 22).

M proteini viriyona şeklini verir, nükleokapside bağlanır ve membran eğriliğini sağlar(23, 24). M proteinin N proteini ile bağlanması, nükleokapsidi (N protein-RNA kompleksi) ve viriyonların iç çekirdeğini stabilize eder ve böylece viral parçacıkların birleşmesinin tamamlanmasını sağlar(25). E proteini ile birlikte viral zarfı oluşturur, virüs benzeri parçacıkların üretimi ve salınımında rol alır(26).

N proteini ise nükleokapsiddeki tek proteindir. Virüs transkripsiyonu ve replikasyonunda rol oynar. M proteini ve nsp3 proteini ile bağlanarak genomu viral parçacıklara paketler(27, 28).

E proteini yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Membran eğriliğinin birleştirilmesi ve uyarılması, tomurcuklanma, virüs salınımı, apoptoz gibi birçok aşamaya katıldığı üzerinde durulmaktadır(29).

Hemaglütinin Esteraz proteini ise sadece beta koronavirüslerde bulunur ve sialik asit içeren reseptörlere tutunur(30).

2.2. COVID-19

2.2.1. Epidemiyoloji

Aralık 2019 itibariyle Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır. Bu hastaların çoğunun vahşi balık ve hayvan pazarına gittikleri fark edilmiştir. Hastalar karantinaya alınmış ve hastalığın ne olduğu saptanmaya çalışılmıştır(31). Etkenin yeni tip bir Koronavirüs olduğu saptandıktan sonra, hastalık 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 hastalığı olarak adlandırılmıştır(32, 33). Sonrasında hastalık dünya genelinde hızla yayılarak salgın haline gelmiştir ve 11 Mart'ta pandemi ilan edilmiştir. Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart'ta görülmüştür(34). Yapılan çalışmalar sonucunda rezervuarın yarası, ara konakçının ise pangolinler olduğu üzerinde durulmuştur(35, 36).

2.2.2. Bulaş

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşır. Bunun yanında hastaların öksürük ve hapşırık sonrası kontamine ettiği yüzeylere bir başka kişinin elleriyle temas ettikten sonra ellerini göz, ağız, burun mukozasına götürmesiyle de bulaşır(34, 37).

Fekal oral bulaşın ise bir diğer bulaş yolu olduğu düşünülmektedir. Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu patogeneğinde gastrointestinal sistemin yeri araştırılmıştır. SARS-CoV-2'nin hem intranazal hem intragastrik inokülasyon sonucu gastrointestinal disfonksiyon ve pnömoniye yol açtığı saptanmıştır. İnflamatuvar sitokinlerin de iki sistem arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmüştür(38). Bir başka çalışmada ise SARS-CoV-2 RNA'sı COVID-19 olan hastaların yaklaşık %48'inde dışkıda tespit edilmiştir, bu hastaların yaklaşık %70'inden alınan dışkı örneklerinde ise RNA solunum yolu örneklerinde negatifleşmesine rağmen pozitif saptanmıştır. Bu sebeple de fekal örneklerin toplanması ya da gastrointestinal sisteme yönelik endoskopi gibi girişimlerde bulaş olabileceği belirtilmiştir(39).

Anneden bebeğe bulaş anlamına gelen vertikal geçişin de bir bulaş yolu olup olmadığı irdelenmiştir. Tümü sezaryen ile doğan 336 yenidoğanın 15 tanesinin SARS-CoV-2 PZR pozitif olduğu saptanan bir derlemede, yenidoğanların sadece 5'inde intrauterin dokulardan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) çalışılmıştır, bunların da yalnızca 1'inde amniyotik sıvıdan çalışılan PZR pozitif saptanmıştır. Yeterli intrauterin doku örnekleme olmaması ve örneklem

büyüklüğü nedeniyle vertikal geçiş için yeterli kanıt olmadığı sonucuna ulaşılmıştır(40). Türkiye’de yapılmış olan prospektif bir çalışmada ise SARS-CoV-2 PZR pozitif annelerin alınan örneklerinden 1 plasentada ve 2 vajinal sekresyonda PZR pozitifliği saptanmış ancak bu annelerin bebeklerinde SARS-CoV-2 PZR ile saptanmamıştır. Ancak 2 yenidoğanda Ig M-Ig G pozitif saptanırken intaruterin doku örneklerinin ve yenidoğanların nazofarengeal örneklerinin PZR negatif olması, vertikal bulaş ile ilişkili bir durum olabileceğini düşündürmüştür(41).

2.2.3. Patogenez

Aerosoller ile alınan SARS-CoV-2 üst solunum yollarındaki nazal epitel hücrelerindeki ACE-2 reseptörüne bağlanır. Virüs hava yollarındaki silier hücrelerin enfeksiyonu ile lokal replikasyon ve yayılım yapar. Burada sınırlı immün yanıt vardır. Bu aşama birkaç gün sürer ve virüs bu aşamada burundan nazal sürüntü ile tespit edilebilir. Sonrasında virüs üst hava yollarına ulaşır ve virüsle enfekte hücrelerden CXCL-10 ve IFN- β , IFN- λ interferonları salınarak daha büyük bir immün yanıt verilir. Çoğu hastada hastalık bu aşamada kalır. Alt solunum yollarına ulaşırsa, tip 2 alveolar epitel hücrelerine ACE-2 reseptörüne tutunarak girer ve replike olur. Alveolar epitel hücrelerinden interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-120) ve TNF- α , IFN- β , IFN- λ , CXCL-10 gibi inflamatuvar belirteçler salınır. Bu şekilde ortama nötrofiller, CD4 yardımcı T hücreleri, CD8 sitotoksik T hücreleri gelir. Bu hücreler immün yanıtta görev alırken aynı zamanda akciğer hasarına da yol açar. Konakçı hücre üretilen viral partiküllerin

salınımı sonrası apoptoza uğrar. Virüsün akciğerde oluşturduğu bu immün yanıtın aşırı olması; inflamatuvar hücrelerin yapmış olduğu hasar, tip 1 ve tip 2 alveolar hücrelerin kaybı ile vasküler permeabilite artışı ve alveollerde sıvı birikmesi sonucu Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gelişebilir(42).

Hastanede yatarak takip edilen COVID-19 hastalarının % 16'sında herhangi bir trombotik olay gelişirken bu oran YBÜ (yoğun bakım ünitesi) hastalarında yaklaşık % 30'ları bulmaktadır(43). COVID-19 seyrinde tromboz gelişiminde birkaç farklı mekanizma rol oynamaktadır. Bunlardan ilki sitokinlerin aşırı salınımına bağlı gelişen sitokin fırtınasıdır, bunun sonucunda IL-1 β , IL-6 hücrelerden doku faktörü ekspresyonunu uyararak koagülasyonu aktive etmektedir(44). Bir diğer neden ise endotel hasarı gelişimidir. ACE-2 reseptörü; akciğer, kalp, böbrek ve bağırsak gibi organların yanı sıra endotel hücrelerinden de eksprese edilmektedir(45). SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörü aracılığıyla endotel hücrelerini enfekte ederek, inflamasyon oluşumuna sebep olmaktadır(46). Endotel hücrelerinin uyarılmasıyla artmış düzeyde von Willebrand Factor (VWF), doku faktörü ve trombotik faktörler salgılanmaktadır. Salınan VWF ve diğer trombotik faktörler koagülasyon kaskadını başlatır(47, 48). Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonunun trombosit hiperreaktivasyonuna yol açmasının da mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir(49).

2.2.4. Klinik

COVID-19 vakalarının yaklaşık %40'ı asemptomatiktir(50, 51). İleri yaş, erkek cinsiyet ve çeşitli komorbiditelere sahip olmak (hipertansiyon, diabetes mellitus, malignite, immünsüpresyon gibi) COVID-19 için risk faktörleridir(52). Hastalığın ortalama inkübasyon süresi ise 4 gündür, 1 ile 14 gün arasında değişmektedir(50, 53, 54). En sık görülen semptomlar ateş, myalji, öksürük, nefes darlığı, tat veya koku değişiklikleridir. Semptomlar ve hastalığın klinik şiddeti varyantlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Delta varyantı ile enfekte olanlarda tat ve koku kaybı, nefes darlığı, halsizlik, myalji, baş ağrısı Omicron varyantı ile enfekte olanlara göre daha fazla görülürken, boğaz ağrısı ise Omicron varyantı ile enfekte olanlarda daha sık saptanmıştır(55). Omicron prevalansında enfekte olanlara kıyasla, Delta prevalansında enfekte olanlarda daha az oranda hastaneye yatış görülmüştür(56).

Klinik olarak ARDS ve organ yetmezliğine yol açabilmektedir. Hastalığın diğer ciddi komplikasyonları ise tromboemboli, akut kardiyak hasar, aritmi, ensefalopatidir(50, 57). Ayrıca inatçı ateş, ani gelişen oksijen ihtiyacında artış, sitopeni, akut faz reaktanlarının ve karaciğer enzimlerinin yüksekliği gibi belirti ve bulgularla giden sitokinlerin aşırı salınımına bağlı gelişen sitokin fırtınası kliniği de gelişebilmektedir(58).

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 ile takip edilen hastalarda istenen laboratuvar testleri tam kan sayımı, inflamasyonla ilişkili testler (C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin (PCT), ferritin), koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri (PT, PTT, d-dimer) ve çeşitli organ tutulumlarına (kardiyak testler, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri) yönelik testler olmaktadır(59). En sık saptanan laboratuvar anormallikleri ve kötü prognostik faktörler çeşitli çalışmalara göre değişmektedir. Bir sistematik derleme ve meta-analizin sonuçlarına göre en sık laboratuvar anormallikleri CRP yüksekliği, albümin düşüklüğü, ESR yüksekliği, eozinopeni, artmış IL-6, lenfopeni ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği olarak saptanmışken CRP yüksekliği, lenfopeni ve LDH yüksekliği hastalık şiddeti ile ilişkili saptanmıştır(60). Başka bir çalışmada ise en sık lenfopeni, CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, ESR yüksekliği, d-dimer yüksekliği, albümin düşüklüğü ve hemoglobin düşüklüğü saptanmıştır. Hastalığın olumsuz progresyonunu gösteren sonuçlar ise lenfopeni, lökositoz, nötrofili, albümin düşüklüğü, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, LDH yüksekliği, CRP artışı, PCT artışı, kreatinin artışı, kardiyak troponin artışı, d-dimer yüksekliği ve uzamış PT olarak belirtilmiştir(61). Yine trombositopeni hastalık şiddeti ve mortalitede artışla ilişkili saptanmıştır(62). PCT artışı da hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmektedir ancak bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmesi ile de PCT değerleri artmaktadır(63).

2.2.6. Radyoloji

Görüntüleme yöntemleri olarak akciğer grafisi ve BT (bilgisayarlı tomografi) kullanılmaktadır. Akciğer grafisinde bilateral orta-alt zonları tutan pnömoni odakları görülmektedir. Ancak akciğer grafisinin duyarlılığı düşüktür ve normal olması da pnömoniyi dışlamamaktadır. Bu sebeple bazı durumlarda BT çekilmesi gerekmektedir. Ancak hafif semptomları olan ve hastalık progresyonu için risk faktörleri olmayanlara BT çekilmesi önerilmemektedir. BT’de buzlu cam opasiteleri (BCO), konsolidasyon, retiküler patern ya da ‘kaldırım taşı’ görünümü gibi bulgular tanımlanmıştır(64). Radiological Society of North America (RSNA), BT görüntülerinin raporlanmasını kolaylaştırmak ve hekimlerin aynı dili kullanması amacıyla bulguları tipik görünüm, belirsiz görünüm, atipik görünüm ve pnömoni açısından negatif olarak 4 grupta sınıflandırmıştır(65).

Semptomların ortaya çıkmasından sonraki 4 gün ‘erken evre’ olarak tanımlanmıştır. Bu aşamada alt loblarda, subplevral, tek ya da iki taraflı BCO vardır. Semptom başlangıcından sonraki 5-8. günlere denk gelen ‘progresif evre’ de ise hastalığın şiddeti artar; diffüz BCO, ‘kaldırım taşı’ görünümü ve konsolidasyonlar görülür. 9-13. günlerde olan ‘pik evresi’nde etkilenen akciğer bölgesindeki tutulum yavaşça tepe noktasına ulaşır, konsolidasyonlar daha yoğunlaşır ve rezidü parankimal bantlar oluşur. 14.günden sonra ise ‘absorpsiyon evresi’ başlar. Bu evrede enfeksiyon kontrol altına alınır ve konsolidasyonlar yavaşça geriler, ‘kaldırım taşı’ görünümü artık görülmez(66).

2.2.7. Vaka Tanımı

Sağlık bakanlığı vaka tanımını aşağıda vermiştir(34):

Olası Vaka:

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri + klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması + semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü

VEYA

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri + semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden

VEYA

Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), + hastanede yatış gerekliliği varlığı ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

VEYA

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

Kesin Vaka:

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgulardır.

2.2.8. Tanı Testleri

COVID-19 tanısı için hastaların nazofaringeal ya da orofaringeal örneklerinin alınması tanı için en çok kullanılan yöntemlerdir ve bunların sağlık personeli tarafından alınması önerilmektedir. Balgam, trakeal aspirat ve bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri de tanıda kullanılabilir(67).

2.2.8.1. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)

SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile saptanmasını sağlayan yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan testlerdir. Çoğunlukla kullanılan hedef gen bölgeleri RdRp, E, N ve S genleri üzerinde yer almaktadır. Çalışma sürecinde işlemler en az sınıf 2 biyogüvenlik kabinleri içinde yapılmalıdır ve uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Bazı durumlarda hasta enfekte olmasına rağmen negatif sonuçlar görülebilir. Bunlar; hasta materyalinin az olduğu kalitesiz örnekler, örneğin

enfeksiyonun çok erken ya da çok geç döneminde alınması, örnekler arası duyarlılık farkları, örneğin uygun şekilde gönderilmemesi, örnekte inhibitör varlığı gibi nedenlerdir(34, 68).

2.2.8.2. Antijen Testleri

Spesifik bir viral antijeni tespit eden testlerdir. Çoğunlukla benzer özgülüğe sahip olmakla birlikte NAAT testlerine göre duyarlılıkları daha düşüktür. Daha ucuzdur ve birkaç dakika içinde sonuç verebilir. Evde kendi kendine, hasta başı ya da laboratuvarında uygulanabilir. Negatif sonuçlar hastalık ile ilgili şüphe varlığında enfeksiyonu dışlamaz, ek testlerle doğrulama gerektirir(69).

2.2.8.3. Serolojik Testler

Antikor testleri, virüsün Nükleokapsid veya Spike proteini gibi bölgelerini hedef alan antikorları tespit etmektedir. Serolojik testler önceki enfeksiyonu tespit etmede yararlıdır(69). Çoğunlukla enfeksiyonun ilk günlerinde antikorların tespit edilememesi nedeniyle tanı aşamasında kullanımları uygun değildir. Bazı özel durumlarda kullanılabilir. NAAT testi negatif olan ancak COVID-19 hastalık şüphesi olanlarda, akut dönem ve konvelesan dönemde (3-4 hafta sonra) alınan serum örnekleri ile antikor tespiti tanıda kullanılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda; salgının araştırılması, atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak seroprevalansın düşük olduğu toplumlarda yanlış pozitiflikler görülebileceğinden seroprevalans çalışmalarında kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir(34, 70).

2.2.9. Tedavi

COVID-19'un tedavisi ile ilgili güncellemeler virüs tanımlandıktan sonra başlamış ve hala daha da devam etmektedir. Salgının başında henüz etkili bir antiviral bulunmaması, ağır ve mortal seyreden vakaların olması nedeniyle tedavi için daha önce başka virüslerin etken olduğu hastalıklar için kullanılmış hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir COVID-19'un tedavisinde de kullanılmıştır. Ancak başta yapılan küçük örneklemli, gözlemsel çalışmalar bu ilaçların kullanımı yaygınlaştıkça yerini daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalara bırakmıştır, bu durum da sonuçları itibariyle bu tedavilerin tekrar gözden geçirilmesine ve tedavi önerilerinin değişmesine sebep olmuştur. Hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir, ortaya çıkan randomize kontrollü çalışmalarda yararlarının gösterilememesi ve hastalarda oluşan yan etkiler dolayısıyla tedavide ve profilakside önerilmemektedir(71, 72).

Favipiravir viral RNA polimerazı inhibe ederek replikasyonu engeller. Japonya'da İnfluenza için kullanılmıştır. Pandemi döneminde COVID-19 tedavisi için ülkemizde de kullanılmıştır. Pandeminin ilerleyen dönemlerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalar neticesinde Favipiravir kullanımının, hastaların hastaneye yatışında ve mortalitelerinde azalma açısından standart tedaviye üstünlük sağlamadığı görülmüş olup ülkemizde de kullanımı sınırlandırılmıştır(71).

Remdesivir viral RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu engeller. Hastaneye yatmamış olan ve hastalık progresyonu için risk faktörleri olan hastalarda kullanıldığında, hastaneye yatış ve mortalite riskini plasebo grubuna göre %87 azalttığı görülmüştür(73). Hastanede yatan hastalarda ise remdesivirin konvansiyonel oksijen desteği alanlarda klinik iyileşmeyi hızlandırdığı ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır, ancak high flow oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yararı gösterilememiştir(74).

Molnupiravir RNA virüslerine karşı geniş antiviral aktiviteye sahip bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hidroksisitidin (NHC) oral ön ilacıdır, viral RNA mutasyonlarını arttırır ve SARS-CoV-2 replikasyonunu bozar(75). Hafif orta şiddette hastalığı olan, aşısız ve ağır COVID-19 için risk faktörü olanlar üzerinde yapılan çalışmaya göre, molnupiravirin hastalığın ilk 5 günü içerisinde kullanımının hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir(76). Ülkemizde de bu ilaç; hafif orta seyirli hastalığı olan, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19 hastalığına ilerleyecek risk faktörleri olanlarda aşılama durumundan bağımsız önerilmektedir(71).

Kortikosteroidlerin COVID-19'da akciğerlerde gelişen aşırı inflamasyonu düzenleyerek hastalık seyrine ve mortaliteye olumlu yönde etki edebileceği düşünülmüştür. Ancak SARS-CoV ve MERS salgınlarında kortikosteroid kullanımının viral klirensi geciktirdiği ve mortalitenin azalmasını sağlamadığı görülmüş olup pandeminin başında COVID-19 tedavisinde kortikosteroid

kullanımına karşı yönde görüşler bildirilmiştir. Ancak ilerleyen dönemlerde yeni kanıtlar ortaya çıktıkça bu konudaki yaklaşım değişmiştir. Orta ve ağır şiddette ARDS kliniği olan COVID-19 hastalarında, uygulanan deksametazon tedavisinin mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür(77). Yine hastanede yatan mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaksızın oksijen desteği alanlarda 10 güne kadar deksametazon kullanımının mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Ancak oksijen ihtiyacı olmayanlarda deksametazon kullanımının herhangi bir faydası gösterilememiştir(78).

Oksijen ihtiyacı hızla artan, sitokin fırtınası geliştiği düşünülen, ileri oksijen desteği alan hastalarda ise tosilizumab veya barisitinibin deksametazon tedavisine eklenmesi önerilmektedir(79). Hipoksemisi ve sistemik inflamasyon bulguları olan hastalarda Tosilizumab kullanımının hastaneden taburcu olma süresinin kısılması ve mortalitede azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır(80). Yine yoğun bakım hastalarında standart bakıma göre sağ kalımı artırdığı ve verilen organ desteği süresini kısalttığı saptanmıştır(81). Hastada gebelik, nötropeni($<500/\text{mm}^3$), aktif tüberküloz, aktif hepatit B ya da C enfeksiyonu olması durumlarında kullanılmamalıdır(82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Bu çalışma tek merkezli, geriye dönük, tanımlayıcı bir çalışma olarak Mart 2020-Ocak 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Onay tarihi 03/29/2021, onay numarası 326)

3.2. Çalışma popülasyonu ve tanımlamalar

Çalışmaya nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PZR pozitifliği saptanan ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan ve ≥ 18 yaş üzerinde olan, hastane yatış süresince en az 1 kez aerop kan kültürü alınmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Olgu Tanımları NIH (National Institutes of Health) klinik tanımlarına göre yapılmıştır(83):

1. Ağır COVID-19 hastası: Oda havasında oksijen satürasyonu $< \%94$ altında olan veya $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg olan veya solunum sayısı > 30 /dakika olan hastalar

2. Kritik COVID-19 hastası: Ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu nedeniyle yoğun bakım destek gereksinimi olan hastalar

Hastalar alınan kan kültür sonuçlarına göre kan dolaşım enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen olarak gruplandırılmıştır. Gelişen KDE sayısı ≥ 2 ise ilk KDE dahil edilmiştir. Kan dolaşım enfeksiyonu CDC kriterlerinden yararlanılarak aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır(84):

Alınan kan kültürlerinde kan dolaşım enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilen mikroorganizmalarından (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., gram negatif bakteriler) en az bir tanesinin izole edilmesi

Kontaminasyon ile ilişkili olabilecek mikroorganizmaların (Koagülaz negatif stafilokok (KNS), *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp.) farklı zamanda alınan en az 2 kan kültüründe izole edilmesi ve kan dolaşım enfeksiyonu klinik bulgularından ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ üzeri ateş, üşüme titreme ya da hipotansiyon) en az bir tanesinin olması

COVID-19 hastalarının takip edildiği 2 farklı yapıda yoğun bakım bulunmaktadır:

Çok yataklı oda: Hasta yatakları arasında 1 metre mesafe bulunan ancak hastaların ortak alanda bulundukları, negatif basınçlı olmayan, kişisel koruyucu ekipmanların yoğun bakıma alanına girişte bulunduğu yoğun bakım

Tek kişilik odalar: Hastaların tek kişilik ve negatif basınçlı odalarda bulunduğu, her hasta odasının girişinde ayrı kişisel koruyucu ekipmanın bulunduğu yoğun bakım

3.3. Çalışma Protokolü

Yukarıda tanımlanan dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbiditeleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kronik renal hastalık, malignite), klinik özellikleri (hastane başvuru anındaki semptomları, semptom süreleri, yatış anındaki vital bulguları), laboratuvar değerleri (beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, serum kreatinin, ferritin, d-dimer, serum CRP, serum PCT), yatış süresince uygulanan anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuvar tedavileri hastane bilgi sistemi ve hasta takip dosyaları değerlendirilerek kayıt altına alınmıştır. Hastaların yatış süresince alınmış olan kan kültür sonuçları hastane bilgi sistemi kullanılarak değerlendirilmiş ve alınmış olan kan kültür sayıları, kan kültür alınma zamanları ve üreyen mikroorganizmalar kayıt altına alınmıştır.

Yoğun bakım destek gereksinimi olan kritik COVID-19 hastalarının ise yoğun bakıma yatış anındaki ve yoğun bakım takibi sırasındaki klinik özellikleri ((ateş, APACHE-2 skoru, SOFA skoru, vital bulguları, solunum destek uygulamaları (invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon, high flow), vazopressör ihtiyaçları)) total parenteral nutrisyon varlığı, santral venöz kateter varlığı, renal replasman uygulamaları, yatış anındaki ve kan kültür pozitiflik anındaki laboratuvar sonuçları (beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, serum kreatinin, ferritin, d-dimer, fibrinojen, serum CRP, serum PCT, laktat, ferritin/prokalsitonin, IL-6) ile yoğun bakım süresince uygulanan anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuvar

tedaviler değerlendirilmiş ve kayıt altına alınmıştır. Kan kültürü pozitifliği sırasında değerlendirilen akut böbrek yetmezliği KDIGO kriterlerine göre tanımlanmıştır (85).

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, frekans dağılımı ve yüzde olarak tablo şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenler dağılım yapılarına göre ortanca, çeyreklikler arası aralık (IQR) ve ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile belirtilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ve histogram dağılım grafikleri ile değerlendirilmiş olup normal dağılım göstermeyen durumlar için parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden Mann Whitney U testinden, normal dağılım gösteren durumlar için parametrik istatistiksel yöntemlerden Student t-testi'nden yararlanılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare, Yates düzeltmeli Ki Kare, Fisher Ki Kare testleri uygulanmıştır. Karşılaştırmalı analizlerde anlamlılık değeri $p<0.25$ olan değişkenler tek değişkenli (univariate) lojistik regresyon ileri analiz modeline alınmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi %95 olarak alınmış ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları **tablo 1** de sunulmuştur.

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Demografik veriler (n:268)	
Yaş, ortalama $\pm$ SS	63 $\pm$ 14,15
Erkek cinsiyet, n (%)	176(65,7)
Komorbiditeler (n:268)	
Diabetes mellitus	79 (29,5)
Hipertansiyon	135 (50,4)
Koroner arter hastalığı	51 (19,0)
Kronik akciğer hastalığı	21 (7,8)
Kronik böbrek hastalığı	33 (12,3)
Malignite	38 (14,2)
En az 1 komorbid hastalık	201 (75,0)
Hastaneye başvurudaki semptomlar (n:268)	
Ateş	125 (46,6)
Öksürük	162 (60,4)
Nefes darlığı	155 (57,8)
Balgam	32 (11,9)
İshal	25 (9,3)
Semptom süresi, ortalanca (IQR %25-75)	5 (3-7)
Hastaneye başvurudaki klinik bulgular (n:268)	
Ateş ≥ 38 °C	62 (23,1)
Takipne >30	54 (20,1)
FiO ₂ (%), ortalanca, (IQR %25-75)	27 (21-40)
Hastaneye başvurudaki laboratuvar değerleri, ortalanca, (IQR %25-75) (n:268)	
WBC, mm ³	6,235 (4,775-9,030)
Nötrofil, mm ³	4,570 (3,242-7,200)
Lenfosit, mm ³	900 (612-1217)
Platelet, $\times 10^3/\text{mm}^3$, ortalanca $\pm$ SS	182,500 (141,250-230,750)
Kreatinin, mg/dL	0,94 (0,75-1,30)
Ferritin, ng/mL	335 (169,5-660,5)
D-dimer, $\mu\text{g/mL}$	0,89 (0,50-1,86)
C-reaktif protein, mg/L	82,35 (33,32-140,75)
Prokalsitonin, ng/mL	0,15 (0,08-0,47)
Antibakteriyel tedavi (n:268)	
Florokinolon *	53 (19,7)
Makrolid **	6 (2,3)
Diğer ***	158 (59,0)
Tedavi almayan	51 (19,0)
SS: Standart Sapma IQR: çeyreklikler arası aralık FiO ₂ : Fraction of Inspired Oxygen *Levofloksasin ve moksifloksasin dahil edildi. **Klaritromisin ve azitromisin dahil edildi. ***Sefalosporinler, antipsödomonal β -laktam- β -laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, glikopeptitler, tetrasiklin, polimiksin grubu antibiyotikler dahil edildi.	

Çalışmaya toplam 268 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63'tür, %65,7'si (n=176) erkektir. Tüm hastaların %75'ine (n=201) en az 1 komorbid hastalık eşlik etmektedir. COVID ilişkili semptom süreleri ise ortalama 5 gündür (3-7). Hastanede yatışları sırasında hastaların %19,7'si (n=53) florokinolon grubu, %2,3'ü (n=6) makrolid grubu antibiyotik almışken herhangi bir antibakteriyel tedavi almayan %19'udur (n=51).

268 hastanın kan kültürü pozitifliği değerlendirilmiş, saptanan etkenler ve dağılımları **tablo 2** de sunulmuştur.

Tablo 2. Araştırmaya Katılan Hastaların Kan Kültürü Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Kan kültürü pozitifliğinin değerlendirilmesi (n:268)	
Kan kültürü pozitif olan hastaların sayısı	111 (41,4)
Kan kültürü üremesi kontaminan olarak değerlendirilen hasta sayısı	59 (22,0)
Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hasta sayısı	52 (19,4)
Kontaminan olarak değerlendirilen mikroorganizmaların dağılımı (n:59)	
Koagülaz negatif stafilokok	51 (86,4)
<i>Corynebacterium</i> spp.	7 (11,9)
<i>Bacillus</i> spp.	1 (1,7)
Kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaların dağılımı (n:52)	
Gram pozitif mikroorganizmalar	
Koagülaz negatif stafilokok	19 (36,5)
<i>Enterococcus</i> spp.	6 (11,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (7,7)
Gram negatif mikroorganizmalar	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (19,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (7,7)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,9)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (3,8)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (1,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1,9)

268 hasta içinde kan kültür pozitifliği saptanan hastaların oranı %41,4'tür (n=111). Bunların %22'sinde (n=59) kan kültürü üremesi kontaminan olarak değerlendirilmiştir. Kan kültür pozitifliği kontaminasyon olarak değerlendirilenler dışlandığında COVID-19 ağır pnömoni olgularında bakteriyel kan dolaşım enfeksiyonu prevalansı %19,4 (n=52) olarak saptanmıştır.

COVID-19 ağır pnömoni olgularında yoğun bakım desteği gerektiren ve yoğun bakımda ≥ 3 gün takip edilen hasta sayısı 131'dir. Kritik COVID-19 hastaları kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalarda kan dolaşım enfeksiyonu prevalansı %30,5 (n=40) saptanmıştır. 131 kritik COVID-19 hastasının %25,9'unda ise (n=34) kan kültürü pozitifliği kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kan dolaşım enfeksiyonu gelişen kritik COVID-19 hastalarının kan kültür pozitiflik anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş ve **tablo 3**'te sunulmuştur.

Tablo 3. Yoğun Bakımdaki Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olan Kritik COVID-19 Hastalarının Kan Kültürü Pozitifliği Sırasındaki Klinik ve Laboratuvar Karakteristikleri

Yoğun bakıma yatıştan kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimine kadar geçen süre, ortalanca, (IQR %25-75)	8 (4,25-14,50)
Klinik bulgular (n:40)	
Ateş	7 (17,5)
Vazopresör	14 (35,0)
SOFA skoru, ortalanca, (IQR %25-75)	8,0 (5,25-11,75)
İnvaziv mekanik ventilasyon	28 (70,0)
Santral venöz kateter	21 (52,5)
Santral venöz kateter yeri (n:21)	
Juguler	10 (47,6)
Femoral	7 (33,3)
Subklavyan	3 (14,3)
Femoral ve juguler	1 (4,8)
Laboratuvar parametreleri (n:40)	
WBC, mm ³ , ortalanca, (IQR %25-75)	11,500 (8,020-14,597)
Nötrofil, mm ³ , ortalanca, (IQR %25-75)	10,595 (6,492-13,810)
Lenfosit, mm ³ , ortalanca± SS	625±380
Platelet, x 10 ³ /mm ³ , ortalanca, (IQR %25-75)	166,500 (102,500-248,500)
C-reaktif protein, mg/L, ortalanca± SS	121±104
Prokalsitonin, ng/mL, ortalanca, (IQR %25-75)	1,33 (0,22-4,01)
Laktat, ortalanca, (IQR %25-75)	2 (1,62-2,80)
D-dimer, µg/mL, ortalanca, (IQR %25-75)	3,19 (1,40-4,73)
Fibrinojen, mg/dL ortalanca± SS	480±167
Ferritin, ng/mL, ortalanca, (IQR %25-75)	684 (355,75-1093)
Ferritin/Prokalsitonin, ortalanca, (IQR %25-75)	590,14 (153,11-2638,04)
IL-6, pg/mL, ortalanca, (IQR %25-75)	66,6 (30,63-544)
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score SS: Standart Sapma IQR: çeyreklikler arası aralık	

Yoğun bakıma yatıştan kan dolaşımı enfeksiyonu gelişimine kadar geçen süre ortalanca 8 (4,25-14,50) gündür. Hastaların kan dolaşımı geliştiği zamandaki klinik bulgularına bakıldığında ateş %17,5’inde (n=7), vazopresör ihtiyacı %35’inde (n=14) mevcut iken, SOFA skoru ortalanca 8’dir (5.25-11.75). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar hastaların %70’idir (n=28).

Tablo 4’te ve **tablo 5’te** yoğun bakımdaki hastaların kan dolaşımı enfeksiyonu bulunma durumunun bazı demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 4. Yoğun Bakımdaki Hastaların Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Bulunma Durumunun Bazı Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	KDE yok (n:91)	KDE var (n:40)	p
Yaş Ortalama± SS	65,20±12,86	69,95±11,23	0,045*
APACHE Ortalama± SS	13,42±5,47	15,57±5,82	0,045*
Lenfosit, 10 ³ /mm ³ Ortalama± SS	0,84±0,51	0,60±0,32	0,002*
D-Dimer, µg/mL Ortanca (IQR)	0,98(0,57-2,08)	1,34(0,69-3,03)	0,205**
Ferritin, ng/mL Ortanca (IQR)	521(291-1126)	511,50(275,50-1104,75)	0,805**
CRP, mg/L Ortanca (IQR)	107(62,1-175,0)	122,5(95,10-183,75)	0,184**
Prokalsitonin, ng/mL Ortanca (IQR)	0,17(0,09-0,62)	0,45(0,15-1,33)	0,010**
Nötrofil, mm ³ Ortanca (IQR)	7,73(4,74-11,32)	9,15(5,56-12,88)	0,196**
COVID ilişkili Semptom Süresi Ortanca (IQR)	9(6,75-11,00)	9(6,00-12,75)	0,990**
Deksametazon Süresi Ortanca (IQR)	11(9-16)	13(10-20,5)	0,340**
Yoğun Bakım Öncesi Yatış Süresi Ortanca (IQR)	2(1-5)	2(0-6,75)	0,739**
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation CRP: C-reaktif protein SS: Standart Sapma IQR: çeyreklikler arası aralık KDE: Kan Dolaşımı İnfeksiyonu *Student t-Testi **Mann Whitney U testi			

Tablo 5. Yoğun Bakımdaki Hastaların Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Bulunma Durumunun Bazı Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

		KDE Olma Durumu			
		KDE yok		KDE var	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Cinsiyet (n:131)					
	Erkek	60	65,9	24	60,0
	Kadın	31	34,1	16	40,0
$\chi^2 = 0,206$ p=0,650**					
Diabetes mellitus (n:131)					
	Yok	66	72,5	33	82,5
	Var	25	27,5	7	17,5
$\chi^2 = 1,005$ p=0,316**					
Hipertansiyon (n:131)					
	Yok	39	42,9	12	30
	Var	52	57,1	28	70
$\chi^2 = 1,429$ p=0,232**					
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (n:131)					
	Yok	82	90,1	37	92,5
	Var	9	9,9	3	7,5
$\chi^2 = 0,191$ p=0,755**					
Astım (n:131)					
	Yok	82	90,1	38	95
	Var	9	9,9	2	5
$\chi^2 = 0,864$ p=0,502**					
Malignite (n:131)					
	Yok	81	89	36	90
	Var	10	11	4	10
$\chi^2 = 0,028$ p=1,000**					
Kronik böbrek hastalığı (n:131)					
	Yok	81	89	35	87,5
	Var	10	11	5	12,5
$\chi^2 = 0,063$ p=0,773**					
Koroner arter hastalığı (n:131)					
	Yok	68	74,7	30	75
	Var	23	25,3	10	25
$\chi^2 = 0,000$ p=1,000**					
İnotrop ihtiyacı (n:131)					
	Yok	72	79,1	23	57,5
	Var	19	20,9	17	42,5
$\chi^2 = 5,478$ p=0,019**					
Parenteral nütrisyon (n:131)					
	Yok	75	82,4	32	80
	Var	16	17,6	8	20
$\chi^2 = 0,007$ p=0,933**					
Diyaliz ihtiyacı (n:131)					
	Yok	81	89	28	70
	Var	10	11	12	30
$\chi^2 = 5,891$ p=0,015**					
Akut böbrek hasarı (n:131)					
	Yok	55	60,4	14	35
	Var	36	39,6	26	65

$\chi^2 = 6,229$ $p=0,013^*$				
Santral venöz kateter varlığı (n:131)				
Yok	73	80,2	19	47,5
Var	18	19,8	21	52,5
$\chi^2 = 12,706$ $p<0,001^{**}$				
Eşlik eden enfeksiyon varlığı (n:131)				
Yok	69	75,8	19	47,5
Var	22	24,2	21	52,5
$\chi^2 = 8,866$ $p=0,003^{**}$				
Bakteriyel pnömoni varlığı (n:131)				
Yok	80	87,9	17	42,5
Var	11	12,1	23	57,5
$\chi^2 = 27,501$ $p<0,001^{**}$				
Ferritin/prokalsitonin oranı (n:131)				
<800	21	23,1	17	42,5
>800	70	76,9	23	57,5
$\chi^2 = 4,191$ $p=0,041^{**}$				
Deksametazon kullanımı (n:131)				
Yok	3	3,3	2	5
Var	88	96,7	38	95
$\chi^2 = 0,220$ $p=0,641^{**}$				
Tosilizumab kullanımı (n:131)				
Yok	70	76,9	30	75
Var	21	23,1	10	25
$\chi^2 = 0,000$ $p=0,988^{**}$				
Deksametazon ve Tosilizumab kullanımı (n:131)				
Yok	70	76,9	31	77,5
Var	21	23,1	9	22,5
$\chi^2 = 0,000$ $p=1,000^{**}$				
Yoğun bakım çeşidi (n:131)				
Karma	60	65,9	33	82,5
Tek kişilik	31	34,1	7	17,5
$\chi^2 = 2,942$ $p=0,086^{**}$				
Solunum desteği (n:131)				
High flow	43	47,3	15	37,5
Non invaziv mekanik ventilasyon	14	15,4	11	27,5
İnvaziv mekanik ventilasyon	8	8,8	5	12,5
Yüksek fiO2 li maske	25	27,5	8	20
Nazal kanül	1	1,1	1	2,5
$\chi^2 = 4,092$ $p=0,394^{**}$				
KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu *Sütun yüzdesi ** Ki Kare Testi				

Tablo 6'da yoğun bakım hastalarında bazı değişkenlerin kan dolaşım enfeksiyonu bulunmasına etkisinin tek değişkenli ileri analiz ile değerlendirilmesi sunulmuştur.

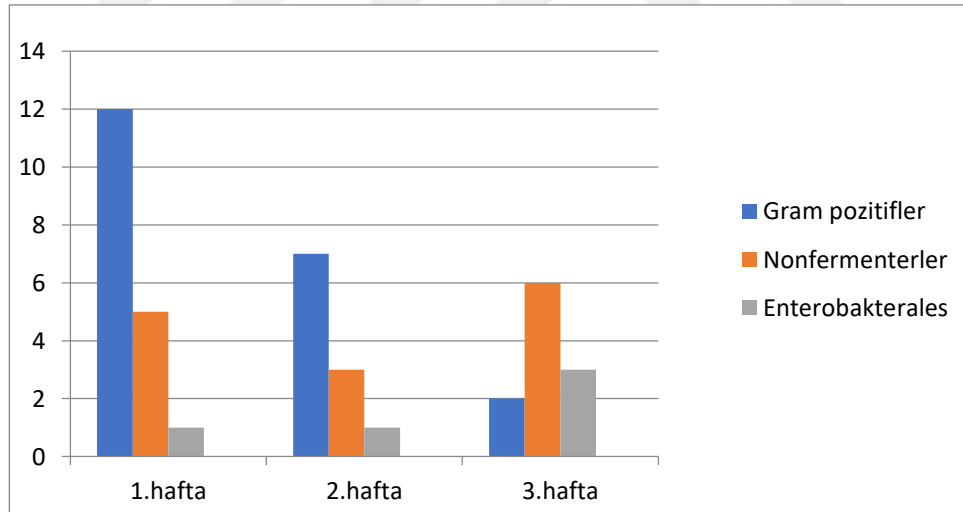
Tablo 6. Yoğun Bakım Hastalarında Bazı Değişkenlerin Kan Dolaşım Enfeksiyonu Bulunmasına Etkisinin Tek Değişkenli İleri Analiz ile Değerlendirilmesi

		OR (%95 CI)	p
Yaş		0,977 (0,928-1,029)	0,376
APACHE		1,032 (0,923-1,155)	0,580
Lenfosit Yatış		0,323 (0,108-0,966)	0,043
D-dimer Yatış		1,160 (0,994-1,354)	0,060
CRP Yatış		1,001 (0,996-1,007)	0,571
Prokalsitonin Yatış		0,974 (0,939-1,011)	0,163
Nötrofil Yatış		1,020 (0,928-1,121)	0,682
Cinsiyet	Kadın (ref)	1	0,162
	Erkek	0,452 (0,148-1,375)	
İnotrop	Yok (ref)	1	0,519
	Var	0,615 (0,140-2,694)	
Diyaliz	Yok (ref)	1	0,998
	Var	0,998 (0,176-5,641)	
Akut Böbrek Hasarı	Yok (ref)	1	0,794
	Var	1,173 (0,355-3,881)	
Santral Venöz Kateter	Yok (ref)	1	0,357
	Var	2,354 (0,381-14,552)	
Eşlik Eden Enfeksiyon	Yok (ref)	1	0,435
	Var	0,559 (0,130-2,407)	
Ferritin/Prokalsitonin Oranı	≤800 (ref)	1	0,368
	>800	0,568 (0,166-1,946)	
Yoğun Bakım Ünitesi	Karma (ref)	1	0,011
	Kit Ybü	0,181 (0,048-0,678)	
Bakteriyel Pnömoni	Yok (ref)	1	<0,001
	Var	9,840 (4,045-23,935)	
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation CRP: C-reaktif protein OR: Odds Ratio			

Yoğun bakım yatış anındaki lenfosit sayısı (OR:0,323 (0,108-0,966), p:0,043), eşlik eden bakteriyel pnömoni (OR:9,840 (4,045-23,935), p:<0,001) ve yoğun bakım tipi (OR:0,181 (0,048-0,678), p:0,011) bakteriyel kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (**Tablo 6**).

Kritik COVID-19 hastalarında gelişen KDE'lerin %52,5'i (n=21) gram pozitif mikroorganizmalarla, %47,5'i (n=19) ise gram negatif mikroorganizmalar ile gelişmiştir. Bu hastalarda en sık saptanan etkenler sırasıyla; KNS (%35; n=14), *A.baumannii* (%25, n=10), *Enterococcus spp* (%12,5, n=5), *K.pneumoniae* (%10, n=4), *P.aeruginosa* (%5, n=2), *S.aureus* (%5, n=2), diğer (%7,5, n=3) olarak saptanmıştır. Bu hastalardaki kan dolaşım enfeksiyonu etkeni olan gram pozitiflerin, nonfermenter ve diğer gram negatiflerin yoğun bakım yatış haftalarına dağılımları **figür 1** de gösterilmiştir.

Figür 1



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kritik COVID-19 hastalarında çok yataklı yoğun bakım takibi, eşlik eden bakteriyel pnömoni ve yoğun bakıma yatıştaki lenfosit sayısı KDE riskini artıran en önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır.

COVID-19 seyri sırasında hem ayaktan hem de yatarak takip edilen hasta grubunda bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon sıklığının ortalama %6,9 olduğu, yoğun bakım hastalarında bu sıklığın %13,8'e kadar çıkabildiği belirtilmektedir(3). Bu enfeksiyonlar içerisinde KDE'ler bakteriyel pnömonilerden sonra önemli bir yer tutmaktadır(3, 5, 6). COVID-19 hastalarında KDE sıklığı %1,6 ile %40 arasında değişmektedir(7, 9-11, 86). Sepulveda ve ark. 'nın yapmış olduğu çalışmada yaklaşık 28.000 hasta, 89.000 kan kültürü değerlendirilmiş ve COVID-19 hastalarında KDE oranı %1,6 saptanmıştır. Ancak çalışmadaki klinik sınıflama olmaması nedeniyle hastaların ne kadarının ağır hasta grubuna dahil olduğu bilinmemektedir(10). Ripa ve ark. 'nın çalışmasında ise hastaların %7,9'unda en az bir KDE saptanmıştır. Bu çalışmada yoğun bakımda yatan hastalar tüm hasta grubunun yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır ve YBÜ'de takipli hastalardaki KDE insidans oranı YBÜ dışında takip edilenlere göre yaklaşık 10 kat daha fazla bulunmuştur(9). Bu durum YBÜ'de takipli hastalarda gelişen KDE'lerin, YBÜ dışında takip edilenlere göre daha sık olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda ise COVID-19 hastalarında KDE sıklığının yüksek olduğu, tüm hastaların %19,4'ünde, kritik hastaların ise %30,5'inde KDE geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızda, bu veriler ile karşılaştırıldığında KDE sıklığının daha

yüksek saptanmasının daha homojen ve ağır-kritik hasta popülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bir New York çalışmasında ise 393 hasta değerlendirilmiş, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanların %11,9’unda KDE gelişmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlarda ise bu oran %1,8 saptanmıştır(86). Sadece yoğun bakımda takip edilen hastaları içeren Kokkoris ve ark. ‘nın çalışmasında ise yoğun bakım kaynaklı KDE’ler araştırılmış ve hastaların %40’ında en az bir KDE atağı saptanmıştır(7). Kritik COVID-19 hastalarında yürütülen çalışmalarda KDE sıklığının, çalışma sonuçlarımız ile benzer şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın sonucuna göre KDE gelişimi için saptanan risk faktörlerinden birisi de bakteriyel pnömonidir. Bu bulgu bakteriyel pnömoninin sekonder kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açarak KDE gelişimi için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir, ancak çalışmamızda KDE’ler primer ve sekonder KDE olarak gruplandırılmamıştır.

COVID-19 hastalarında KDE sıklıkla nozokomiyal enfeksiyon olarak özellikle de yoğun bakım hastalarında gelişmektedir(6, 9, 11). Bu hastalarda KDE gelişme süreleri 1-37 gün aralığında değişmesine karşın, genellikle nozokomiyal KDE’lerin hastane yatışının birinci haftasından sonra geliştiği belirtilmektedir(9, 11, 87, 88). Özellikle yoğun bakım yatış süreleri ile korele olarak KDE riskinin arttığı ve >30 gün üzerindeki yoğun bakım yatışlarında kümülatif riskin %50’nin üzerinde olduğu saptanmıştır(89). Çalışmamızda da yoğun bakım hastalarında KDE’lerin YBÜ yatışından medyan 8 gün ve sonrasında nozokomiyal olarak geliştiği saptanmıştır. Ayrıca kritik COVID-19 hastalarında gram pozitif mikroorganizmaların

yoğun bakım yatışının 1.haftasında daha sıklıkla KDE etkeni olarak saptanmasına karşın, gram negatif mikroorganizmaların 3.hafta ve sonrasında KDE etkeni olarak saptanma sıklığının arttığı görülmüştür.

COVID-19 hastalarında KDE etkeni olarak gram pozitif (KNS, *S.aureus*, *Enterococcus* spp.) mikroorganizmalar daha sık saptanmaktadır(6, 8, 87, 88, 90). Çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde 2 farklı çalışmada en sık KDE etkeni olarak KNS saptanmıştır(8, 90). Bu durumun nedeni hastalarda kullanılan kateterler, antibiyotik kullanımı ve mukozal hasar sonucu gelişen bakteriyemiler, sağlık çalışanlarının el hijyenine ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum azlığı ile ilişkili olabilir. Bardi ve ark. 'nın yoğun bakım hastalarını içeren çalışmasında ise en sık Enterokoklar KDE etkeni olarak saptanmıştır ve bu durumun artan Sefalosporin kullanımı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir(6). Benzer şekilde çalışmamızda yoğun bakım hastalarında en sık saptanan üçüncü etken Enterokoklardır. Çalışmamızdaki herhangi bir antibiyotik almayan hasta oranının azlığı göz önüne alındığında Enterokoklardaki bu artış gastrointestinal sistem florasının baskılanması ilişkili ortaya çıkmış olabilir. Uzun yoğun bakım yatışı ve invaziv mekanik ventilasyon gibi durumların varlığında gram negatif mikroorganizmalar nozokomiyal KDE etkeni olarak sıklıkla saptanabilmektedir(7). Çalışmamızda, yatış süresi ile etken dağılımı arasında ilişki olduğu ve gram negatif mikroorganizmaların sıklıkla yoğun bakım yatışı sonrası 3. haftadan itibaren daha sık etken olarak saptandığı gösterilmiştir. Bu durumun yoğun bakım yatışının uzaması sonucu gram negatif bakterilerle kolonizasyon sıklığının artması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine düşük uyum ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 pandemisi döneminde yoğun bakımda takip edilen hastalarda yüksek oranda kan kültürü kontaminasyonları bildirilmekte ve bu durum gerçek KDE sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. COVID-19 hastalarından alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranlarını bildiren çalışmalara bakıldığında; Yu ve ark. 'nın çalışmasında COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan 2 farklı kontrol grubunun kan kültürü sonuçları karşılaştırılmıştır. COVID-19 hastalarında kan kültürü kontaminasyon oranı %8,4 iken, COVID-19 olmayanlarda sırasıyla %5 ve %4,3 olarak bulunmuştur(8). Ohki ve ark. 'nın çalışmasında pandemi önceki döneme göre kıyaslandığında pandemi döneminde kan kültürü kontaminasyonlarının arttığı saptanmıştır. Özellikle YBÜ hastalarından alınan kültürlerde pandemi öncesi dönemde kontaminasyon oranı %5 iken pandemi döneminde %12,5 olması dikkat çekmektedir(91). Çalışmamızda hastaların yaklaşık beşte birinde kan kültürü kontaminasyonu olduğu saptanmıştır. Bu durumun gerekçesinin SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskinin sağlık çalışanları üzerinde yarattığı stres nedeniyle standart enfeksiyon kontrol önlemlerine ve kan kültür alma prosedürlerine uyumun azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 hastalarında enfeksiyon gelişimi ile ilgili literatürde tanımlanmış bazı risk faktörleri vardır. Kumar ve ark. 'nın çalışmasında tüm sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar değerlendirilmiş, Tosilizumab ve steroid kullanımı enfeksiyon gelişimi ile ilgili risk faktörü olarak saptanmıştır(5). Yine benzer şekilde Giacobbe ve ark. 'nın çalışmasında da anti-inflamatuvar tedaviler KDE gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır(89). Çalışmamızda steroid ve anti-sitokin tedavilerle KDE gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ripa

ve ark. 'nın çalışmasında yatan hastalarda sekonder KDE ve alt solunum yolu enfeksiyonları değerlendirilmiştir ve erken dönemde yoğun bakım yatış ihtiyacı, solunum yetmezliği ve ciddi lenfopeni enfeksiyon gelişimi ile ilişkili risk faktörü olarak saptanmıştır(9). Engsbro ve ark. 'nın çalışmasında KDE gelişimi başvurusundaki düşük lenfosit sayısı, yüksek LDH ve CRP, düşük oksijen saturasyonu, oksijen desteği ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve renal replasman tedavisi ile ilişkili bulunmuştur(88). Lenfopeninin COVID-19 seyrinde sık görülen bir bulgu olmasının yanında hastalık şiddeti ve kötü progresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir(60, 61). Ancak KDE ile ilgili risk faktörü olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır ve çalışmalar genelde pandemi öncesi dönemle ilişkilidir. Lenfopeni ve hastada gelişen enfeksiyon ilişkisinin irdelendiği pandemi öncesi döneminden Danimarka'da popülasyona dayalı olan yaklaşık 100.000 kişiyi içeren prospektif çalışmada lenfopeni, enfeksiyon ile hastaneye yatışta ve enfeksiyon ilişkili ölümlerde artmış riskle ilişkili bulunmuştur(92). Çalışmamızda ise çok yataklı yoğun bakım takibi, bakteriyel pnömoni ve yoğun bakıma yatıştaki lenfosit sayısı KDE gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ve çok yataklı yoğun bakım takibinin bu uyuma olası olumsuz etkisinin nozokomiyal KDE riskini artırdığını göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda, COVID-19 pandemi döneminde, sağlık sistemi üzerindeki yükün artması, personel yetersizlikleri, yoğun bakım deneyimi yeterli olmayan personellerin yoğun bakımda çalıştırılması, hava yoluyla yayılan patojenlerinin yayılımını engellemeye yönelik kontrol önlemlerine uyumun artmasına karşın standart

enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun azalmasının nozokomiyal enfeksiyon gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir(6, 93). Özellikle çok yataklı yoğun bakımlarda hasta takibinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun azalması sonucu, nozokomiyal mikroorganizma kolonizasyonu ve çapraz bulaş riskini artırdığı bilinmektedir(94-96).

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Birinci kısıtlılık çalışmada değerlendirilen KDE hızlarını karşılaştıracak kontrol grubunun olamamasıdır. COVID-19 hasta takibi yapılan yoğun bakımların pandemi sürecinde oluşturulması COVID-19 öncesi dönem ile karşılaştırma yapma olanağını ortadan kaldırmıştır. İkinci kısıtlılık çalışma sonucunda belirleyici etken olduğu sonucuna ulaşılan standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun çalışmanın retrospektif karakteri nedeniyle değerlendirilememiş olmasıdır.

6. SONUÇ

1. COVID-19 hastalarında KDE prevalansı özellikle kritik hasta grubunda yüksektir.
2. Çok yataklı yoğun bakım ünitesinde yatış, yatıştaki lenfosit sayısı ve bakteriyel pnömoni KDE için risk faktörleridir.
3. KDE'ler, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun artırılmasıyla azaltılabilir. Bu uyumun daha etkin sağlanabileceği tek yataklı yoğun bakımların kullanılması KDE'lerin önlenmesi açısından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/>].
2. 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.
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(12):1622-9.
4. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-8.
5. Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;104:287-92.
6. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, 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.
7. Kokkoris S, Papachatzakis I, Gavrielatou E, Ntaidou T, Ischaki E, Malachias S, et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect*. 2021;107:95-7.
8. Yu D, Ininbergs K, Hedman K, Giske CG, Stralin K, Ozenci V. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242533.
9. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-7.

10. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8):e00875-20.
11. Bhatt PJ, Shiao S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, 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.
12. International Committee on Taxonomy of Viruses. [Available from: <https://ictv.global/taxonomy>.]
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
14. Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(12):4240-5.
15. Evren E, Us E. COVID-19 Etkeni. 2020. In: COVID-19 [Internet]. [10].
16. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annual Review of Microbiology.* 2019;73(1):529-57.
17. Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol.* 2019;71:21-30.
18. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
19. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2022;23(1):21-39.

20. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem.* 2020;295(37):12910-34.
21. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-11.
22. Malik Y. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology.* 2020;42:3-11.
23. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011;174(1):11-22.
24. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
25. Escors D, Ortego J, Laude H, Enjuanes L. The membrane M protein carboxy terminus binds to transmissible gastroenteritis coronavirus core and contributes to core stability. *J Virol.* 2001;75(3):1312-24.
26. Vennema H, Godeke GJ, Rossen JW, Voorhout WF, Horzinek MC, Opstelten DJ, et al. Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *Embo j.* 1996;15(8):2020-8.
27. Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS. Characterization of a critical interaction between the coronavirus nucleocapsid protein and nonstructural protein 3 of the viral replicase-transcriptase complex. *J Virol.* 2013;87(16):9159-72.
28. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses.* 2014;6(8):2991-3018.
29. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019;16(1):69.
30. Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. *J Virol.* 1999;73(5):3737-43.

31. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2.
32. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
33. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC weekly*. 2020;2(4):61-2.
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgileripidemiyojivetanipdf.pdf>.
35. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
36. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):286-9.
37. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
38. Jiao L, Li H, Xu J, Yang M, Ma C, Li J, et al. The Gastrointestinal Tract Is an Alternative Route for SARS-CoV-2 Infection in a Nonhuman Primate Model. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1647-61.
39. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95.

40. Tolu LB, Ezech A, Feyissa GT. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250196.
41. Sinaci S, Ocal DF, Seven B, Anuk AT, Besimoglu B, Keven MC, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A prospective cross-sectional study from a tertiary center. *J Med Virol*. 2021;93(10):5864-72.
42. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*. 2021;97(1147):312.
43. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
44. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-64.
45. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
46. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
47. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62.
48. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022;212:51-7.
49. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-29.
50. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;54:46-57.

51. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(34).
52. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58.
53. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1470-7.
54. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
55. Vihta KD, Pouwels KB, Peto TE, Pritchard E, House T, Studley R, et al. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2022.
56. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.
57. Clinical characteristics of COVID-19 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>].
58. Ak G, Bilal P, Bayar M. Sitokin Fırtınası ve Tromboembolik Olaylar. 2020. In: COVID-19 [Internet]. [69].
59. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:475-82.
60. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(6):441-7.

61. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. 2020;58(7):1131-4.
62. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506:145-8.
63. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;505:190-1.
64. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol. 2020;30(8):4381-9.
65. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020;2(2):e200152.
66. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020;295(3):715-21.
67. CDC. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>].
68. Öcal D, Vezir S, Karahan Z. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri. 2020. In: COVID-19 [Internet].
69. CDC. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#TestingInfection>].
70. Angela M Caliendo KEH. Uptodate. COVID-19: Diagnosis
71. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi 2022 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>].

72. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>].
73. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
74. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
75. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):740-6.
76. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
77. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-76.
78. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(8):693-704.
79. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>].
80. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
81. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
82. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati

Yönetimi [Available from:

<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.

83. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>].
84. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) [Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf].
85. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
86. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.
87. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-8.
88. Engsbro AL, Israelsen SB, Pedersen M, Tingsgaard S, Lisby G, Andersen C, et al. Predominance of hospital-acquired bloodstream infection in patients with Covid-19 pneumonia. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(12):919-22.
89. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319.
90. Mormeneo Bayo S, Palacián Ruíz MP, Moreno Hijazo M, Villuendas Usón MC. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021.

91. 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.
92. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002685.
93. Sturdy A, Basarab M, Cotter M, Hager K, Shakespeare D, Shah N, 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.
94. Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge DL. Infection acquisition following intensive care unit room privatization. *Arch Intern Med*. 2011;171(1):32-8.
95. Ture Z, Ustuner T, Santini A, Aydogan S, Celik İ. A Comparison of Nosocomial Infection Density in Intensive Care Units on Relocating to a New Hospital. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020;6(3):175-80.
96. Halaby T, Al Naiemi N, Beishuizen B, Verkooijen R, Ferreira JA, Klont R, et al. Impact of single room design on the spread of multi-drug resistant bacteria in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:117.

8. ÖZET

COVID-19 ile Takipli Ağır Pnömonisi Olan Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı, ağır COVID-19 hastalarında KDE (kan dolaşımı enfeksiyonu) prevalansını belirlemek ve kritik COVID-19 hastalarında KDE risk faktörlerini belirlemektir. Mart 2020 ile Ocak 2022 tarihleri arasında yapılmış geriye dönük, tanımlayıcı bir çalışmadır. Hasta popülasyonu ağır COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan ve yatışı sırasında en az bir kez aerobik kan kültürü alınan hastalardır. Vaka tanımları NIH (National Institutes of Health) klinik tanımlarına göre yapılmıştır. Hastalar kan kültürü sonuçlarına göre KDE olan ve olmayan olarak gruplandırılmıştır ve KDE risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Toplamda 268 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 268 hastanın %41,4'ünde (n=111) kan kültürü pozitifliği saptanmıştır. Kontaminasyon olarak kabul edilen kan kültürü pozitifliği hariç tutulduğunda, tüm ağır COVID-19 vakalarında KDE prevalansı %19,4 (n=52), yoğun bakım hastalarında KDE prevalansı %30,5 (n=40) saptanmıştır. Tek değişkenli analizde çok yataklı yoğun bakım ünitesinde yatış (OR:0,181 (0,048-0,678), p:0,011), yatıştaki lenfosit sayısı (OR:0,323 (0,108-0,966), p:0,043) ve bakteriyel pnömoni (OR:9,840 (4,045-23,935), p:<0,001) KDE için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında KDE prevalansı özellikle kritik hastalarda yüksektir. Çok yataklı yoğun bakım ünitesinde yatış, yatıştaki lenfosit sayısı ve bakteriyel pnömoni KDE için risk faktörleridir. KDE'ler, enfeksiyon kontrol önlemlerine

uyum arttırılarak azaltılabilir. Bu uyumun daha etkin sağlanabileceği tek yataklı yoğun bakımların kullanılması KDE'lerin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: kan dolaşımı enfeksiyonu; COVID-19; yoğun bakım ünitesi



9. SUMMARY

Evaluation of Bloodstream Infections in Patients with Severe COVID 19

The aim of this study is to determine the prevalence of BSI (bloodstream infection) in severe COVID-19 patients and to determine the risk factors of BSI in critical COVID-19 patients. This study is a retrospective, descriptive study between March 2020 and January 2022. Patients are who were hospitalized due to severe COVID-19 disease and had an aerobic blood culture taken at least once during hospitalization. Case definitions were made according to National Institutes of Health clinical definitions. According to the blood culture results, the patients were grouped as with and without BSIs, and compared for BSIs risk factors. In total, 268 patients were included in the study. Blood culture positivity was detected in %41,4 (n=111) of 268 patients. Excluding blood culture positivity considered as contamination, the prevalence of BSI in all severe COVID-19 cases was %19,4 (n=52). In intensive care unit patients (ICU) the prevalence of BSI was %30,5 (n=40). In univariate analyse, hospitalization in the multi-bed ICU (OR:0,181 (0,048-0,678), p:0,011), lymphocyte count at ICU admission (OR:0,323 (0,108-0,966), p:0,043) and bacterial pneumonia (OR:9,840 (4,045-23,935), p:<0,001) were found to be risk factors for BSI. In conclusion the prevalence of BSI in COVID-19 patients is particularly high in critically ill patients. Hospitalization in the multi-bed ICU, lymphocyte count at ICU admission and bacterial pneumonia are risk factors for BSI. BSIs can be reduced by increasing compliance to infection control measures. The use of single-bed

ICUs where these compliance can be achieved more effectively is important for the prevention of BSIs.

Key words: bloodstream infection; COVID-19; intensive care unit



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Kübra

Soyadı: ERBAY

Doğum Yeri ve Tarihi: [REDACTED]

Eğitim Durumu:

2017- 2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

2010-2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

- 1.Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
- 2.Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
(EKMUD)

Yayın:

1. Erbay, K., Ozger, H., Guzel Tunccan, O., Gaygısız, Ü, Buyukkoruk, M.,
Sultanova, F., ... & Dizbay, M. (2022). Evaluation of prevalence and risk
factor for bloodstream infection in severe coronavirus disease 2019 (COVID-
19) patients. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 2(1),

E30.

2. Erbay, K., Hizel, K., & Ozdil, T. (2019). Importance of Anti-HCV

Screening Before Invasive Procedures/Cerrahi Girisim Oncesinde Anti-HCV

Taramasinin Onemi. *KLİMİK Journal*, 32(3), 229-233.

3. Özger, H. S., Fakıoğlu, D. M., Erbay, K., Albayrak, A., & Hizel, K. (2020).

Inapropriate use of antibiotics effective against gram positive microorganisms despite restrictive antibiotic policies in ICUs: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1-7.

4. Yıldız, M., Sultanova, F., Özger, H. S., Büyükkörük, M., Erbay, K.,

Gaygısız, Ü., ... & Dizbay, M. (2021). Effect of Tocilizumab Therapy on

Patient Outcome in Severe COVID-19 Pneumonia. *Infectious diseases and clinical microbiology (Online)*, 3(2).

Poster:

1. Bir üniversite hastanesinin kandida ilişkili nozokomiyal santral sinir

sistemi enfeksiyonları, 19 Yıllık Değerlendirme, KLİMİK 2022

Kübra Erbay, Miraç Eker, Yeşim Yıldız, Hasan Selçuk Özger, Emrah

Çeltikçi, Özlem Güzel Tunçcan, Murat Dizbay

2. HIV ile enfekte bir olguda progresif multifokal lökoensefalopati, GAEK

2020

Kübra Erbay, Fulya Şen, Yeşim Yıldız, Pınar Aysert Yıldız, Hasan Selçuk

Özger, Nigar Esra Erkoç Ataoğlu, Esin Şenol

3. *Serratia marcescens* suşlarının etken olduğu anestezi ilişkili menenjit salgını, EKMUD 2020

Hasan Selçuk Özger, Kübra Erbay, Fidan Sultanova, Murat Dizbay, Kenan Hızıl, Özlem Güzel Tunçcan, Kayhan Çağlar, Meltem Yalınay Çırak, Fatma Nur Baran Aksakal

4. Is it important to screen anti-HCV before surgery? 17th Euroasian Congress of Hepato-Gastroenterology and Surgery 28th-31th March 2019

Kübra Erbay, Tuğba Özdil, Kenan Hızıl

Sözlü Bildiri:

1. Panrezistan Gram Negatif Mikroorganizma İnfeksiyonlarının Tedavisinde

Karşılaşılan Zorluklar, İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 11-15 Mart 2020

Fidan Sultanova, Kübra Erbay, Hasan Selçuk Özger, Kenan Hızıl