

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip edilen COVID-19 Hastalarında Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının İnsidansı, Risk Faktörleri ve Mortalite Oranı - Tek Merkezli Gözlemsel Çalışma

Ahmet Furkan Kurt¹, Bilgöl Mete¹, Seval Ürkmez², Oktay Demirkıran², Güleren Yartaş Dumanlı², Süha Bozbay², Olcay Dilken², Rıdvan Karaali¹, İlker İnanç Balkan¹, Neşe Saltoğlu¹, Yalım Dikmen², Fehmi Tabak¹, Gökhan Aygün¹

¹**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul**

²**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul**

Giriş

- Aralık 2019'da başlayan ve bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden COVID-19 pandemisi Mart 2022 itibariyle Dünya'da **6 milyondan fazla** insanın ölümüne yol açmıştır¹.
- COVID-19 hastalarında YBÜ'ye yatış gereksinimi serilere bağlı olarak değişmekle birlikte **%2-5** arasındadır^{2,3}.
- YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında sekonder infeksiyon riski yüksektir⁴.
- Genellikle kan dolaşımı infeksiyonları (KDI) ilk planda görülmekte olup mortalite riski yüksektir ve bu hasta grubunda KDI ile ilgili güncel veriler kısıtlıdır.

Amaç

- YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında gelişen KDi insidansını, risk faktörlerini ve prognozunu değerlendirmek

Gereç-Yöntem

- **22 Mart 2020** ile **25 Mayıs 2021** tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi YBÜ'de **en az 48 saat** izlenmiş olan **470 hasta** dahil edildi.
- Bu süreçte 12 olan yoğun bakım yatak sayısı, ameliyathanelerin yoğun bakım yatağına dönüştürülmesi ile 50 yatağa çıkarıldı.
- İş yükünün yoğun olması nedeniyle çeşitli birimlerden sağlık çalışanları hızlı bir oryantasyon eğitiminden sonra YBÜ'de görevlendirildi.
- Hastalar günlük yapılan yoğun bakım vizitlerinde takip edildi.
- Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri SPSS versiyon 21.0, STATA versiyon 15.0 kullanılarak analiz edildi.
- KDİ gelişen ve gelişmeyen hastaların hayatta kalma olasılığı Kaplan-Meier methodu ile hesaplandı.

Bulgular

- **Ortanca yaş 66** (IQR 56.0-76.0) olup, **%64'ü erkekti.**
- En sık görülen üç komorbidite
 - ❖ **hipertansiyon (%49,8)**
 - ❖ **diabetes mellitus (%32,8)**
 - ❖ **koroner arter hastalığı (%25,7)**
- Olguların **%59,6** (n=280)'sı YBÜ'de kaybedildi ve **%40,4** (n=190)'ü ise YBÜ'den taburcu edildi.
- Olguların **%38,1**(n=179)'inde **en az bir kez KDİ** gelişti.
- Kaybedilen hastaların **%53,2'sinde**, taburcu edilen hastaların ise **%13,9'inde** KDİ geliştiği görüldü.
- KDİ gelişen hastaların **%83,2'si** kaybedildi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler (n=470)	
Demografik veriler	
Yaş (yıl), ortanca (IQR)	66.0 (56.0-76.0)
Erkek, n (%)	301 (64.0)
Altta yatan hastalıklar	
Hipertansiyon, n (%)	234 (49.8)
Diabetes Mellitus, n (%)	154 (32.8)
Koroner arter hastalığı, n (%)	121 (25.7)
Solid tümör, n (%)	68 (14.5)
Nörolojik bozukluklar, n (%)	41 (8.7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	39 (8.3)
Hematolojik malignite, n (%)	30 (6.4)
Son dönem böbrek hastalığı, n (%)	27 (5.7)
Romatolojik hastalıklar, n (%)	22 (4.7)
Orta/şiddetli karaciğer yetmezliği, n (%)	8 (1.7)
Yoğun bakım izlemine ait özellikler	
Trakeal entübasyon, n (%)	352 (74.9)
Santral venöz kateter varlığı, n (%)	354 (75.3)
İdrar sondası varlığı, n (%)	450 (95.7)
Yoğun bakımda böbrek yetmezliği, n (%)	180 (38.3)
Kan dolaşımı enfeksiyonu varlığı, n (%)	179 (38.1)
APACHE II skoru, medyan (IQR)	18.0 (14.0-24.0)
SOFA skoru, medyan (IQR)	5.0 (4.0-7.0)
Yoğun bakım ünitesine kabulde laboratuvar sonuçları	
WBC ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	9.7 (6.6-13.9)
Lenfosit ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	0.6 (0.4-0.8)
Trombosit ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	218.2 (159.1-320.0)
C-reaktif protein (mg/L)	108.0 (57.0-186.3)
Prokalsitonin (ng/mL)	0.32 (0.11-0.93)
LDH (U/L)	521.5 (385.8-707.0)
Sonuç, n (%)	
Yoğun bakım ünitesinde ölüm	280 (59.6)

Bulgular

- KDİ gelişen 179 hastada 252 KDİ epizodu gelişti.
- KDİ insidans oranı risk altındaki **1000 hasta günü başına 50,2** (%95 GA 44.3-56.7) idi.

Tablo 2. Kan dolasımı infeksiyonu ataklarının özellikleri

KDİ'lerin kaynağı

- %42,5'inde santral venöz kateter
- %39'unda alt solunum yolu

En sık rastlanan etkenler:

- *Acinetobacter baumannii* (%40)
- Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (%21)

Monomikrobiyal	202 (80.2)
Polimikrobiyal	50 (19.8)
Etkenler, n (%)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	100 (39.7)
Karbapenem dirençli <i>Klebsiella spp.</i>	52 (20.6)
Karbapenem duyarlı <i>Klebsiella spp.</i>	15 (6.0)
<i>Enterococcus spp.</i>	30 (11.9)
<i>Pseudomonas spp.</i>	13 (5.2)
Koagülaz negatif stafilokok	28 (11.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (7.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11 (4.4)
IBL(+) <i>Enterobacter spp.</i>	7 (2.8)
<i>Proteus spp.</i>	4 (1.6)
<i>Escherichia coli</i>	4 (1.6)
<i>Candida spp.</i>	14 (5.6)
Diğerleri	12 (4.8)

- Pandemi süresince sürekli güncellenen veriler ışığında farklı form ve dozlarda steroidler ve anti-inflamatuvar kombinasyonlar kullanıldı.
- Anti-inflamatuvar tedavi modalitelerindeki bu heterojenite nedeniyle, KDİ ataklarının klinik ve laboratuvar parametrelerini anti-inflamatuvar alt gruplara göre değerlendirdik.

Table 3. Characteristics of BSI episodes in patients with COVID-19

Variable	Episodes in patients:						Total episodes (n=252)
	treated with MP (n=87)	treated with MP and TCZ (n=53)	treated with TCZ (n=8)	treated with DEX (n=59)	treated with DEX and TCZ (n=30)	treated with neither of them (n=15)	
Occurrence of ESRD in ICU, n (%)	1 (1.1)	3 (5.7)	1 (12.5)	7 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.8)
Source of BSI, n (%)							
Unknown	12 (13.8)	10 (18.9)	2 (25.0)	14 (23.7)	5 (16.7)	1 (6.7)	44 (17.5)
Lower respiratory tract	36 (41.4)	18 (34.0)	3 (37.5)	23 (39.0)	10 (33.3)	8 (53.3)	98 (38.9)
CVC-related	38 (43.7)	24 (45.3)	3 (37.5)	21 (35.6)	15 (50.0)	6 (40.0)	107 (42.5)

Örneklem büyüklüğü küçük olduğu için anlamlı bir fark saptanmadı.

- **Tosilizumab içeren tedavi alan hastalarda CRP seviyeleri daha düşüktü ve en düşük seviye tosilizumab ve deksametazon kombinasyon tedavisi alan hastalarda idi.**
- **Tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda PCT seviyeleri en düşüktü.**
- **Metilprednizolon ve tosilizumab alan hastalarda polimikrobiyal enfeksiyonlar daha sık görüldü.**

<i>Proteus</i> spp.	3 (3.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.1)	3 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
<i>Candida</i> spp.	1 (1.1)	1 (1.9)	1 (12.5)	8 (13.6)	3 (10.0)	0 (0.0)	14 (5.6)
Others	4 (4.6)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (10.0)	1 (6.7)	12 (4.8)

Bold: Difference present but not significant statistically.

ICU: Intensive care unit, BSI: Bloodstream infection, MP: Methylprednisolone, TCZ: Tocilizumab, DEX: Dexamethasone, ESRD: End stage renal disease, CVC: Central venous catheter, CRP: C-reactive protein, PCT: Procalcitonin.

Tablo 3. Kan dolaşımı infeksiyonları gelişiminde risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Değişkenler	Düzeltilmemiş HR (95% CI)	p	Düzeltilmiş HR (95% CI)	p
YBÜ'ye kabul	1.91 (1.00-3.03)	0.044	1.91 (0.99-3.03)	0.117

Çok değişkenli analiz sonucunda KDİ gelişimi için bağımsız risk faktörleri:

Sürekli renal replasman tedavi (SRRT) ihtiyacı

[aHR:2.40 (%95 CI:1.76-3.26)]

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) ihtiyacı

[aHR: 2.31 (%95 CI:1.04-5.09)]

Metil prednizolon ve tosilizumab kombinasyonunun kullanımı

[aHR: 2.45 (%95 GA:1.18-5.09)]

YBÜ'ye kabul edilmeden önce hastanede kalış süresi ise koruyucu faktör olarak belirlendi [aHR:0.94 (%95 CI:0.91-0.98)].

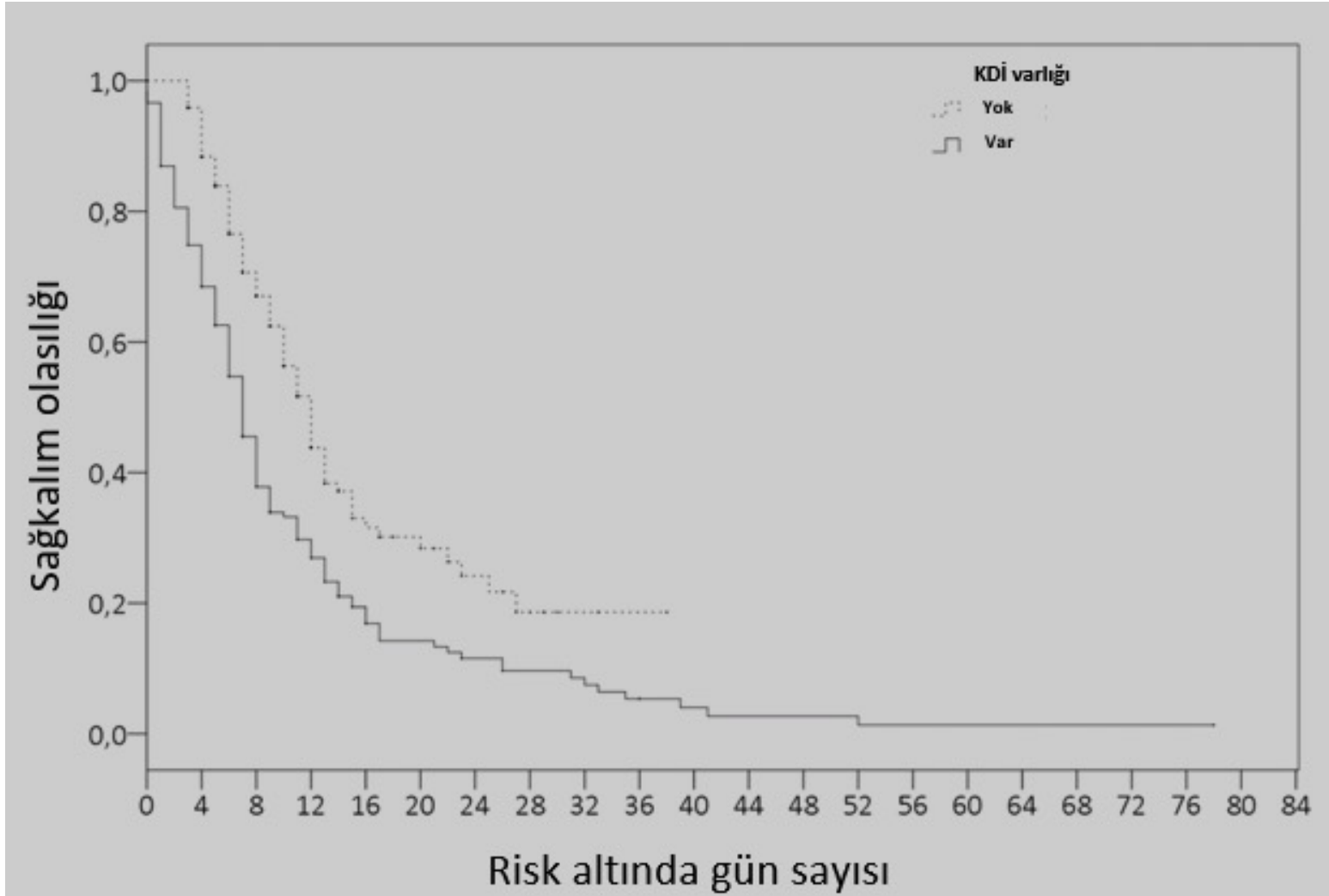
TCZ	1.93 (0.70-5.31)	0.204	1.63 (0.59-4.55)	0.350
DEX	2.23 (1.13-4.42)	0.022	1.87 (0.93-3.76)	0.077
DEX ve TCZ	1.43 (0.66-3.09)	0.368	1.68 (0.76-3.75)	0.202

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

İViG: İntravenöz immünoglobulin, MP: metilprednizolon, TCZ: tosilizumab, DEX: deksametazon

- YBÜ kaynaklı KDİ gelişen ve gelişmeyen grup arasında sağkalım dağılımında **istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p değeri:<0,001)** saptandı.



Şekil 1. KDİ gelişen ve gelişmeyen hastaların sağkalımının Kaplan-Meier yöntemi ile karşılaştırılması

Sonuç

- YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında **KDİ sık rastlanan bir komplikasyondur.**
- **Riski arttıran temel faktörler:**
 - Hastaların altta yatan hastalıkları
 - Verilen yoğun immunsupressif tedaviler
 - İnvaziv girişimler
 - Enfeksiyon kontrol önlemlerinde yaşanan sıkıntılar
- Tosilizumab alan hastalarda inflamatuvar belirteçler yükselmeyebilir; bu nedenle enfeksiyon şüphe eşiği düşük olmalı ve şüphe durumunda daha sık kültür alınmalıdır.

Kaynaklar

1-<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

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; 323:1239.

3-Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759.

4-Marik PE. Fever in the ICU. Chest 2000; 117:855.

TEŞEKKÜR EDERİM