



بررسی پنومونی مرتبط با ونتیلاتور استافیلوکوکوس اورئوس در عفونت ریوی با نگاه ویژه به بیماران کووید-19

سجاد سلمانی

دانش آموخته کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دبیر زیست‌شناسی اداره آموزش و پرورش ناحیه 2، استان کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

چکیده

بیماران بستری کووید-19 که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند و به تهویه مکانیکی نیاز دارند، در معرض خطر عفونت‌های باکتریایی مرتبط با ونتیلاتور ثانویه تا عفونت SARS-CoV-2 هستند. هدف مطالعه حاضر بررسی ویژگی‌های بالینی پنومونی مرتبط با ونتیلاتور استافیلوکوکوس اورئوس در جامعه باکتریایی ریه در بیماران ICU دارای کووید-19 و غیرکوویدی با روش مطالعات کتابخانه‌ای و بررسی تحقیقات حاصله از نمونه‌های بیمارستانی می‌باشد. طبق یافته‌ها در حالی که گروه‌های بیماران کووید-19 و غیر کووید-19 از نظر مرگ و میر در بخش مراقبت‌های ویژه تفاوت معنی داری نداشتند ($P>0.05$). نتایج نشان داد که بیماران کووید-19 به طور قابل توجهی نسبت به بیماران غیر کووید-19 از نظر ویژگی‌های SA-VAP مرتبط بالینی مانند عفونت باکتریایی ($P<0.01$) یا مقاوم به متی‌سیلین ($P<0.01$) تفاوت معنی دار دارند. یکی از مطالعات ارزیابی نتایج کشت خون در بیماران کووید-19 نشان داد که استافیلوکوکوس اورئوس (بعد از اشریشیا کلی) شایع‌ترین علت باکتریایی در بین بیماران کووید-19 است. در مطالعه اخیر دیگر، استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران SARS-CoV-2 مثبت در مقایسه با بیماران SARS-CoV-2 منفی، بیشترین پاتوژن تنفسی شناسایی شده است. قابل ذکر است که در تحقیق تشریح شده در مقاله حاضر، میزان عفونت‌های باکتریایی و مقاوم به متی‌سیلین در کووید-19 (به ترتیب 47/5 درصد و 0/65 درصد) به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران غیر کووید-19 (به ترتیب 6/3 درصد و 27/5 درصد) بود. در نهایت، روی هم رفته، یافته‌های این تحقیق با نتایج متاآنالیز 18 مطالعه روی 8249 نمونه از بیماران کووید-19 مطابقت دارد. نتایج این مطالعه حاوی نکات مهمی است که آگاهی از آنها، در راستای سیاست‌گذاری و هم‌چنین ارتقاء دانش لازم برای کنترل عفونت کووید 19 در بیماران ICU کمک کننده است.

واژگان کلیدی: کووید-19، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، میکروبیوتای ریه، استافیلوکوکوس اورئوس

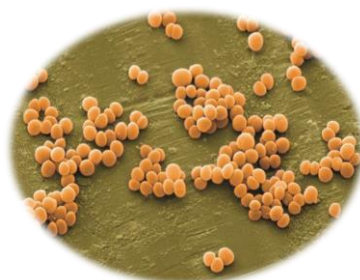
مقدمه

از زمان اولین تشخیص در چین، کروناویروس سندرم حاد تنفسی 2 (SARS-CoV-2) - ناشی از ذات الریه، معروف به بیماری کووید-19 به یک بیماری همه گیر جهانی بی سابقه تبدیل شده است (سازمان بهداشت جهانی، 2024). استافیلوکوکوس اورئوس (SA) یکی از باکتری مهم در پزشکی است و تعداد زیادی فاکتورهای بیماری‌زایی، آنزیم‌ها و سموم مختلفی دارد که می‌تواند بیماری‌های گوناگونی نیز ایجاد کند. استافیلوکوکوس اورئوس عضوی از خانواده استافیلوکوکاسیه است که یکی از قدیمی‌ترین و بیماری‌زاترین پاتوژن‌های انسانی می‌باشد (Saadat, 2013). پس از شناسایی استافیلوکوکوس اورئوس در سال 1880، توان بالقوه این باکتری در ایجاد عفونت‌های پوستی و زخم‌های جراحی روشن شد. مقاومت روز افزون این باکتری در برابر داروهای ضد باکتریایی به یکی از نگرانی‌های سلامت عمومی تبدیل شده است (Parhizgari, 2013). این پاتوژن فرصت طلب فاکتورهای ویروالانس متنوعی از قبیل آدهسین‌ها، آنزیم‌ها و توکسین‌ها را بیان می‌کند. در اوایل دهه ۱۹۴۰ و پیش از تجویز پنی سیلین برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکوسی مرگ و میر ناشی از عفونت با باکتری استافیلوکوکوس اورئوس ۸۰ درصد بود، با گذشت ۲ سال از مصرف پنی سیلین نخستین مورد مقاومت مشاهده شد و پس از آن به تدریج مقاومت به پنی سیلین در جامعه نیز پدیدار شد تا جایی که در سال ۱۹۶۰، حدود ۸۰ درصد سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس به پنی سیلین مقاوم شدند (Parhizgari, 2013). سویه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به داروی بتالاکتام اولین بار در سال ۱۹۵۰، گزارش شد و در همان دوره اولین مورد استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (Methicillin Resistance Staphylococcus aureus = MRSA) گزارش گردید (Saadat, 2013). اگرچه بسیاری از افراد آلوده به SARS-CoV-2 دچار یک بیماری خفیف می‌شوند، بخش قابل توجهی از بیماران بستری در بیمارستان نیاز به پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) دارند (Kotfs, 2020). در این بین، تهویه مکانیکی (MV) معمولاً برای ارائه مراقبت‌های حمایتی استفاده می‌شود، به‌ویژه در بیماران مبتلا به سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS=Acute respiratory distress syndrome)، که یکی از ویژگی‌های ثابت پاتوفیزیولوژی کووید-19 است (Griec, 2020). در حالی که تا 50 درصد از بیماران تهویه شده از عفونت SARS-CoV-2 جان سالم به در نمی‌برند، بیماران ICU در مقایسه با بیمارانی که در بخش‌های مختلط بخش/ICU هستند، در معرض خطر بیشتری برای عفونت ثانویه یا سوپر عفونت توسط پاتوژن‌های باکتریایی هستند (Lansbury, 2020). این احتمال وجود دارد که عفونت SARS-CoV-2 پاسخ‌های ایمنی ریوی در برابر باکتری‌ها را مختل کند یا پویایی فعل و انفعالات بین میکروبی را تغییر دهد و در نتیجه منجر به افزایش رشد گونه‌های بیماری‌زا شود (Hanada, 2018). همچنین احتمال این را دارد عفونت همزمان آسیب ریوی ناشی از SARS-CoV-2 را تشدید و سپس انتشار سیستمیک پاتوژن را تسهیل کند. با این حال تا به امروز به طور قطع مشخص نیست که آیا مناطق خاصی که پاتوژن‌های مشترک را آلوده می‌کنند همراه با پیامدهای ضعیف هستند یا خیر، و همچنین آیا با جامعه میکروبی در ریه بیمارانی که از عفونت SARS-CoV-2 رنج می‌برند، ارتباط دارند یا خیر. در یک مطالعه که ویژگی‌های میکروبیوتای بافت ریه 20 بیمار فوت شده مبتلا به کووید-19 را بررسی نموده‌اند (80٪ تهویه مکانیکی داشتند) جامعه باکتریایی غنی شده با گونه‌های آسینوباکتر را نشان داد که شامل بومانی A.baumannii مقاوم به کاربامپنم بود (Zheng, 2013). کریتمن و همکاران در سال 2014 نیز گزارش دادند که استافیلوکوکوس اورئوس حدود 70 درصد از باکتری‌های ایزوله شده از دستگاه تنفسی تحتانی بیماران کووید-19 را تشکیل می‌دهد که برای ARDS نیاز به تهویه مکانیکی داشتند (Kreitmann, 2020). به طور مشابه، در بیماران آنفلوآنزای بدحال که توسط پاتوژن‌های باکتریایی سوپرآلوده شده بودند، SA شایع‌ترین پاتوژن بود. بنابراین، هر ایزوله SA کلونیزه‌کننده ممکن است خود سوپر عفونی باکتریایی را القا کند که نشان می‌دهد بالانس تغییر یافته بین عوامل بیماری‌زا و عوامل بیماری‌زا بالقوه در میکروبیوتای ریه دارای ویروس ممکن است به تشدید پنومونی ناشی از SARS-CoV-2 کمک کند. هدف از این مطالعه بررسی ویژگی‌های بالینی پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (SA-VAP) در بیماران ICU کووید-19 یا غیر کوویدی است. همچنین به بررسی تحقیقی که در آن میکروبیوتای ریه بیمارانی را که در مورد آن‌ها نمونه‌های دستگاه تنفسی تحتانی به منظور شناسایی ویژگی‌های جامعه باکتریایی مرتبط با کووید-19 در دسترس بود (De Pascale et al., 2021)، پرداختیم.

روش تحقیق

معرفی باکتری استافیلوکوکوس:

استافیلوکوکوس های بیمارزا دارای شاخص های منحصر به فردی در مقایسه با انواع گونه های غیر بیمارزا می باشند. این شاخص ها شامل آنزیم کوآگولاز، فاکتور تجمع کننده و پروتئین متصل شونده به فیبرینوژن است که سبب مثبت شدن تست کوآگولاز می شود. این تست ارزش تشخیصی در آزمایشگاه داشته و به افتراق سریع میان استافیلوکوکوس های کوآگولاز مثبت (مانند استافیلوکوکوس اورئوس) و کوآگولاز منفی کمک می نماید (Murray, 2007). جنس استافیلوکوکوس دارای 32 گونه است که 16 گونه ی آن در انسان یافت می شود. تنها چند گونه از آن ها در شرایط مستعد میزبان مانند سرکوب ایمنی یا حضور جسم خارجی، بیمارزا می باشند. انواع بسیار بیمارزا آن ها، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس لوگدونسیس در انسان و استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اینترمدیوس در حیوانات هستند (Versalovic, 2011). اگرچه استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس به طور شایع مسئول عفونت هایی به واسطه تجهیزات پزشکی و عفونت های ادراری می باشند، اما بیماری های خفیف تری نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می نمایند (Brooks, 2010).



شکل 1. نمایی از آرایش استافیلوکوکوس اورئوس

مطالعه موردی:

تحقیق حاضر با روش مطالعه کتابخانه ای و بررسی پژوهش های مختلف صورت یافته در زمینه تحقیقاتی مقاله انجام شده است. در ادامه به تشریح نمونه های مطالعاتی در یک پژوهش بیمارستانی می پردازیم. این مطالعه مشاهده ای به صورت آینده نگر شامل بیماران بستری شده مبتلا به کووید-19 در دو ICU پزشکی دانشگاه Gemelli. A, (رم، ایتالیا) طی بازه زمانی بین 20 مارس 2020 و 30 اکتبر 2020 است. همچنین یک گروه کنترل از بیماران SA-VAP که بین سال های تقویمی 2017 و 2019 در همان مکان های مطالعه بستری شده بودند نیز به عنوان گروه مقایسه کننده تاریخی غیرکووید-19 مورد استفاده قرار گرفتند (در این مورد داده های جمع آوری شده آینده نگر به صورت گذشته نگر تحلیل شدند). همچنین برای هر دو گروه، تمامی سوابق الکترونیکی بیمار و داده های آزمایشگاهی میکروبیولوژی به منظور شناسایی بیماران و بازایی داده های بالینی (به عنوان مثال، وجود یک یا چند بیماری همراه و افزوده)، نتایج میکروبیولوژیکی (به عنوان مثال، از نمونه های شستشوی برونش آلوئولار [BAL] و یا سایر نمونه های مرتبط)، دریافت و یا نوع درمان ضد میکروبی و نتایج حاصله، ثبت شد.

یافته ها

ویژگی های بیماران مبتلا به SA-VAP در ICU:

طول دوره مطالعه، 40 مورد (43.5٪) از 92 مورد VAP ها به دلیل باکتری استافیلوکوکوس اورئوس بودند و بنابراین برای تجزیه و تحلیل انتخاب شدند. بیماران مبتلا به کووید-19 (تعداد 40 مورد SA-VAP) با بیماران غیر کووید-19 مبتلا به SA-VAP (تعداد 80 مورد) که به عنوان گروه کنترل استفاده شدند مقایسه شدند (جدول 1).

جدول 1. ویژگی های 120 بیمار مورد مطالعه با تشخیص SA-VAP*

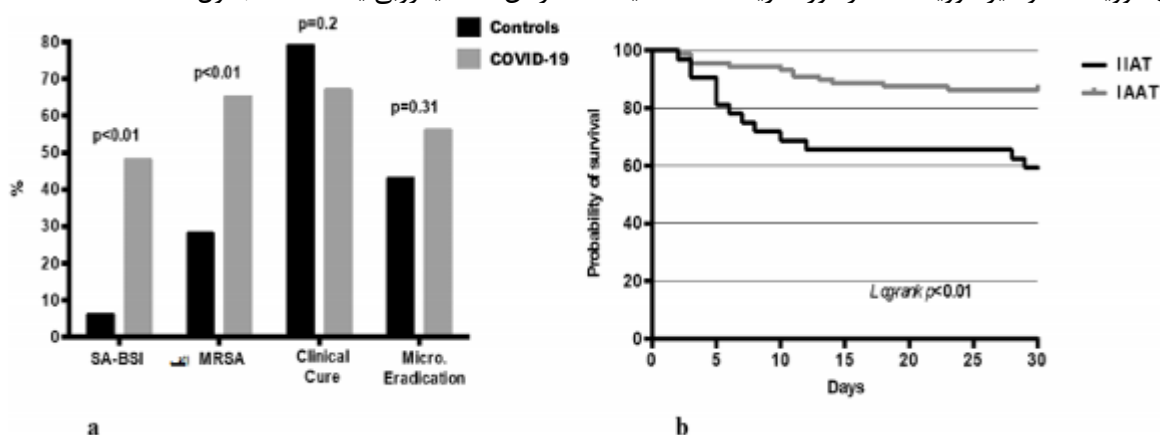
	Total (n = 120)	COVID-19 (n = 40)	Non-COVID-19 (n = 80)	P value
Demographics				
Age, years	63 [52-70]	64 [58-70]	62 [47-74]	0.21
Male, N (%)	92 (76.7)	33 (82.5)	59 (73.8)	0.36
SAPS II score	38 [30-43]	38 [32.5-46.5]	38 [29-40.5]	0.15
Comorbidities				
Cardiovascular disease, N (%)	20 (16.7)	7 (17.5)	13 (16.3)	0.8
Diabetes, N (%)	19 (15.8)	8 (20.0)	11 (13.8)	0.43
COPD, N (%)	19 (15.8)	7 (17.5)	12 (15.0)	0.79
Chronic renal failure, N (%)	11 (9.2)	3 (7.5)	8 (10.0)	0.75
Immunosuppression, N (%)	8 (6.7)	4 (10.0)	4 (5.0)	0.44
Neoplasm, N (%)	7 (5.8)	4 (10.0)	3 (3.8)	0.22
Characteristics at diagnosis				
Respiratory failure, N (%) ^a	112 (93.3)	40 (100)	72 (90%)	0.1
Length of stay in ICU, days	8 [7-12]	11.5 [4-19]	8 [7-9]	0.29
Duration of mechanical ventilation, days	6 [5-10]	9 [4-17]	6 [5-7]	0.14
SOFA score ^b	7 [5-9]	7 [4-9]	7 [5-9]	0.51
Previous antibiotics, N (%) ^c	67 (55.8)	25 (62.5)	42 (52.5)	0.39
Characteristics after diagnosis				
Length of stay in ICU, days	12 [6.5-23.5]	11 [6-22]	14 [6.5-24]	0.46
Duration of mechanical ventilation, days	7 [5-11]	7 [2.5-11]	6.5 [3-11]	0.86
SA-VAP features				
Late-onset infection, N (%)	86 (71.7)	35 (87.5)	51 (63.8)	0.01
Methicillin-resistant infection, N (%)	48 (40.0)	26 (65.0)	22 (27.5)	<0.01
Bacteraemic infection, N (%)	24 (20.0)	19 (47.5)	5 (6.3)	<0.01
Complications^d				
Septic shock, N (%)	65 (54.2)	22 (55.0)	43 (53.8)	1
Acute kidney injury requiring CRRT, N (%)	12 (10.0)	4 (10.0)	8 (10.0)	1
Antistaphylococcal antimicrobial therapy				
Oxacillin, N (%)	31 (25.8)	9 (22.5)	22 (27.5)	0.66
Vancomycin, N (%)	21 (17.5)	5 (12.5)	16 (20.0)	0.45
Linezolid, N (%)	32 (26.7)	24 (60.0)	8 (10.0)	<0.01
Other antimicrobials, N (%) ^e	36 (30.0)	2 (5.0)	34 (42.5)	<0.01
Initial inadequate antimicrobial therapy, N (%)	32 (26.7)	13 (32.5)	19 (23.8)	0.38
Duration of antimicrobial therapy, days	8 [6-10]	9.5 [7-10]	7 [5-10.5]	0.12
Vancomycin MIC < 1 mcg/mL, N (%)	61 (50.8)	22 (55.0)	39 (48.8)	1
Linezolid MIC < 2 mcg/mL, N (%)	29 (24.2)	11 (27.5)	18 (22.5)	0.51
Outcomes				
Clinical cure, N (%)	90 (75.0)	27 (67.5)	63 (78.9)	0.2
Microbiological cure, N (%) ^f	42 (50.6)	16 (40.0)	26 (32.5)	0.31
ICU death, N (%)	30 (25.0)	14 (35.0)	16 (20.0)	0.12
In-hospital death, N (%)	32 (26.7)	14 (35.0)	18 (22.5)	0.19

*نکات: داده ها به عنوان میانه [IQR] ارائه شده است. مقادیر مهم به صورت پررنگ هستند (مقدار $P < 0.1$). اختصارات SA: استافیلوکوکوس اورئوس، VAP: پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، SAPS II: نمره دهی ساده وضعیت فیزیولوژی حاد، COPD: بیماری انسداد ریوی مزمن، ICU: بخش مراقبت ویژه، SOFA: ارزیابی متوالی نارسایی ارگان، CRRT: درمان جایگزینی مداوم کلیوی، MIC: غلظت بازدارندگی حداقلی؛ IQR: فاصله بین چارکی. a: 72 نفر از 80 کنترل با نارسایی تنفسی به دلیل منشأهای مختلف (پنومونی اکتسابی از جامعه/بیمارستانی، ترومای قفسه سینه، ARDS به دلیل شوک سپتیک، تشدید COPD، کما مشکوک به استنشاق) در ICU بستری شدند. 8 بیمار باقیمانده به دلیل شوک هموراژیک بعد از جراحی (3 نفر) و ترومای بزرگ (5 نفر) بستری شدند. b: روز تشخیص VAP. c: آنتی بیوتیک های دریافتی ≤ 48 ساعت در طول 30 روز گذشته: آموکسی سیلین/کلاوولانیک اسید، پپراسیلین/تازوباکتام، سفتولوزان/تازوباکتام، سفتریاکسون، سفپیم، مروپنم، آمیکاسین، وانکومايسين، لینزولید، کولیستین، تیژسیکلین، آنوکسی مایکسین. d: آموکسی سیلین کلاوولانیک اسید (n=19)، کینولون ها (n=15)، تری متوپریم سولفامتوکسازول (n=2). e: ریشه کنی میکروبیولوژیکی در 83 نقطه (37 مورد کووید-19 و 46 مورد کنترل) مورد ارزیابی قرار گرفت.

در زمان تشخیص SA-VAP، تفاوت های قابل توجهی بین گروه های بیمار از نظر جمعیت شناختی یا بیماری های افزوده (همراه) مشاهده نشده است. علاوه بر این، میزان شوک سپتیک، آسیب حاد کلیه که نیاز به درمان جایگزینی کلیه دارد، مدت اقامت در ICU و

استفاده از تهویه مکانیکی قبل از SA-VAP در هر دو گروه مشابه بود. با توجه به ویژگی‌های SA-VAP، بیماران کووید-19 نسبت به بیمار غیر کووید - 19، احتمال بیشتری برای ابتلا به عفونت دیررس (35/40 [87.5%] در مقابل 51/80 [63.8%]؛ $P=0.01$)، عفونت مقاوم به متی‌سیلین (26/40 [65%] در مقابل 22/80 [27.5%]؛ $P<0.01$)، یا عفونت باکتریایی (19/40 [47.5%] در مقابل 5/80 [6.3%]؛ $P<0.01$) داشتند. همچنین شکل 2 قسمت a را ببینید.

در مورد عوامل ضد میکروبی ضد استافیلوکوک، لینزولید بیشتر برای درمان بیماران کووید-19 مورد استفاده قرار گرفت (24/40 [60%] در مقابل 8/80 [10%]؛ $P<0.01$)، در حالی که سایر (غیر اگزاسیلین یا غیر وانکومایسین) عواملی برای درمان بیماران غیر کووید-19 (2/40 [5%] در مقابل 34/80 [42.5%]؛ $P<0.01$) بودند. جالب توجه است که هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های کووید-19 و غیر کووید-19 در مورد دریافت IIAT یا مدت درمان ضد میکروبی یافت نشد (جدول 1).



شکل 2. a: ویژگی‌های میکروبیولوژیکی و بالینی SA VAP در بیماران کووید-19 و گروه کنترل. b: منحنی Kaplan-Meier که تأثیر IIAT (خط سیاه) را بر مرگ و میر ICU نشان می‌دهد. SA: استافیلوکوکوس اورئوس؛ BSI: عفونت جریان خون. MRSA: استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین؛ Micro: میکروبیولوژیکی؛ VAP: پنومونی مرتبط با ونتیلاتور. IIAT: آنتی بیوتیک درمانی ناکافی اولیه؛ IAAT: آنتی بیوتیک درمانی کافی اولیه

نتایج و پیش‌بینی کننده‌های مرگ و میر ICU:

علیرغم اینکه مرگ و میر در بین بیماران کووید-19 بالاتر است، مرگ و میر ICU بین گروه‌های کووید-19 یا غیر کووید-19 تفاوت معنی‌داری نداشت (35 درصد در مقابل 20 درصد، $P=0.12$) (جدول 1). به طور مشابه، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در مورد درمان بالینی و ریشه‌کنی میکروبیولوژیکی SA-VAP مشاهده نشد (همچنین شکل 2a را مشاهده کنید). مقایسه بیماران زنده ($n=90$) یا متوفی ($n=30$) در تجزیه و تحلیل تک متغیره (جدول 2) نشان داد که سن ($P=0.01$)، SAPS II ($P>0.01$) و درجه SOFA ($P=0.06$) با خطر مرگ بالاتر هم مرتبط هستند. به طور مشابه، نئوپلاسم ($P=0.06$)، COVID-19 ($P=0.08$)، عفونت باکتریایی ($P=0.01$)، عفونت مقاوم به متی‌سیلین ($P=0.01$) و IIAT ($P\leq 0.01$) احتمال بیشتری داشت که در بیماران فوت شده رخ دهد. علاوه بر این، بیماران متوفی نسبت به بیماران زنده احتمال بیشتری برای دریافت درمان لینزولید داشتند ($P=0.02$)، در حالی که درمان اگزاسیلین با خطر کمتر مرگ همراه بود ($P=0.01$). با این حال، در تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره (جدول 2)، SAPS II (نسبت شانس تعدیل شده (OR)، 1.08؛ فاصله اطمینان 95% (CI)، 1/03-1/14؛ $P<0.01$) و IIAT (OR تعدیل شده، 4/63؛ $P<0.01$)، به طور مستقل با مرگ و میر ICU مرتبط است. مدل رگرسیون کاکس چند متغیره تایید شد که IIAT به طور قابل توجهی خطر مرگ و میر ICU (نسبت خطر (HR)، 3/5؛ 95% فاصله اطمینان، 1/62-7/72) را افزایش داد که با نتایج تجزیه و تحلیل منحنی بقای Kaplan-Meier ($P<0.01$) نشان داده شده در شکل 2 قسمت b مطابقت داشت.

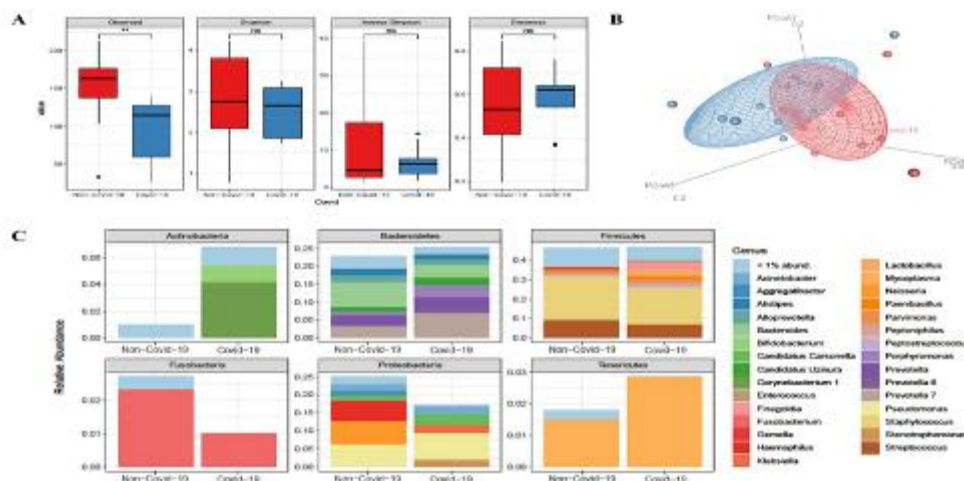
جدول 2. تجزیه و تحلیل تک متغیره و چند متغیره عوامل مرتبط با مرگ و میر ICU*

	Patients with SA-VAP		Univariate analysis		Multivariable analysis	
	Alive (n = 90)	Deceased (n = 30)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)
<i>Demographics</i>						
Age, years	60 [50–68]	69 [60–71]	0.01	1.04 (1.01–1.08)	0.11	1.04 (0.99–1.09)
Male sex, N (%)	69 (76.7)	23 (76.7)	1	1 (0.38–2.66)	–	–
SAPS II score	36 [29–39]	41.5 [36–53]	< 0.01	1.07 (1.03–1.11)	< 0.01	1.08 (1.03–1.14)
<i>Comorbidities</i>						
Cardiovascular diseases, N (%)	12 (13.3)	8 (26.7)	0.11	2.33 (0.85–6.42)	–	–
Diabetes, N (%)	16 (17.8)	3 (10.0)	0.29	0.51 (0.14–1.9)	–	–
COPD, N (%)	14 (15.6)	5 (16.7)	0.89	1.37 (0.49–3.79)	–	–
Chronic renal failure, N (%)	7 (7.8)	4 (13.3)	0.38	1.82 (0.49–6.73)	–	–
Immunosuppression, N (%)	5 (5.6)	3 (10.0)	0.42	1.89 (0.42–8.43)	–	–
Neoplasm, N (%)	3 (3.3)	4 (13.3)	0.06	4.46 (0.94–21.2)	0.1	4.99 (0.76–33)
<i>Presenting features and therapy</i>						
COVID 19+, N (%)	14 (15.6)	26 (86.7)	0.08	2.15 (0.92–5.04)	0.83	0.86 (0.22–3.44)
ICU LOS before VAP, days	8 [7–11]	7 [6–14]	0.21	1.01 (0.99–1.04)	–	–
MV duration before VAP, days	6 [6–10]	5.5 [4–13]	0.24	1.01 (0.99–1.04)	–	–
SOFA score ^a	7 [4–8]	8 [5–10]	0.06	1.15 (0.99–1.33)	0.99	1 (0.81–1.23)
Septic shock, N (%) ^a	46 (51.1)	19 (63.3)	0.24	1.65 (0.71–3.86)	–	–
AKI requiring CRRT, N (%) ^a	9 (10.0)	3 (10.0)	1	1 (0.25–3.96)	–	–
Bacteraemic infection, N (%)	11 (12.2)	13 (43.3)	0.01	3.43 (1.33–8.84)	0.31	2.1 (0.51–8.36)
Late VAP, N (%)	63 (70.0)	23 (76.7)	0.48	1.41 (0.54–3.67)	–	–
Methicillin-resistant infection, N (%)	30 (33.3)	18 (60.0)	0.01	3 (1.28–7.04)	0.77	0.82 (0.21–3.16)
Vancomycin MIC < 1 mcg/mL, N (%)	47 (52.2)	14 (46.7)	0.43	1.42 (0.86–2.34)	–	–
Linezolid MIC < 2 mcg/mL, N (%)	20 (22.2)	9 (30.0)	0.27	1.61 (0.69–3.75)	–	–
Vancomycin treatment, N (%)	17 (18.9)	4 (13.3)	0.48	0.66 (0.2–2.15)	–	–
Linezolid treatment, N (%)	19 (21.1)	13 (43.3)	0.02	2.86 (1.18–6.9)	0.47	1.68 (0.41–6.86)
Oxacillin treatment, N (%)	28 (31.1)	3 (10.0)	0.01	0.25 (0.07–0.88)	0.06	0.14 (0.02–1.06)
Other treatments, N (%) ^b	25 (27.8)	11 (36.7)	0.5	1.35 (0.57–3.22)	–	–
IIAT, N (%)	16 (17.8)	16 (53.3)	< 0.01	8.29 (2.15–12.9)	< 0.01	4.63 (1.56–13.7)

* داده ها به عنوان میانه [IQR] ارائه شده است. مقادیر مهم به صورت پررنگ هستند (مقدار $P < 0.1$). اختصارات SA: استافیلوکوکوس اورئوس، VAP: پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، SAPS II: نمره دهی ساده وضعیت فیزیولوژی حاد، COPD: بیماری انسداد ریوی مزمن، LOS: مدت اقامت، ICU: بخش مراقبت ویژه، SOFA: ارزیابی متوالی نارسایی ارگان، CRRT: درمان جایگزینی مداوم کلیوی، MIC: غلظت بازدارندگی حداقلی، IIAT: آنتی بیوتیک درمانی ناکافی اولیه، IQR: محدوده بین چارکی، ROC: مشخصه عملکرد گیرنده، AUC: ناحیه زیر منحنی، SE: خطای استاندارد. به عنوان شرط اگر در تحلیل تک متغیره به $p \leq 0.1$ رسید، همه متغیرها را در رگرسیون لجستیک چند متغیره قرار گرفت. یک روش انتخاب گام به گام برای انتخاب متغیرها برای گنجاندن در مدل نهایی استفاده شد. برای ارزیابی خوب بودن مدل رگرسیون لجستیک نهایی ($AUC \pm SE = 0.05 \pm 0.85$) با 95% CI 0/77–0/91؛ آمار کای اسکوتر $p < 0.001$ از تحلیل منحنی ROC استفاده شد. a: روز تشخیص VAP. b: آموکسی سیلین کلاولانیک اسید (n=19)، کینولون ها (n=15)، تری متوپریم سولفامتوکسازول (n=2)

مشخصات میکروبیوتای ریه مرتبط با SA-VAP در بیماران کووید-19 یا غیر کووید-19:

استراتژی توالی یابی نمونه های BAL به دست آمده از بیماران کووید-19 (n=10) و غیر کووید-19 (n=16) در مجموع 3,928,074 توالی (از 105,857 تا 202,048 توالی در هر نمونه) ارائه کرد که در 542 ASV نمایانگر 11 فیلا باکتریایی، طبقه بندی شدند. برجسته ترین فیلاها (به ترتیب حروف الفبا) اکتینو باکتری ها، باکترئیدیت ها، فیرمیکوت ها، فوزوباکتری ها، پروتئوباکتری ها و تنریکوت ها بودند که با هم 99/9 درصد از تمام توالی ها را تشکیل می دهند. اگرچه نسخه های پیشین ضد میکروبی (90% در مقابل 100%، $p=0.81$) و روزهای تهویه مکانیکی (9 روز [6–19] در بیماران مبتلا به کووید در مقابل 7/5 روز [4–14/5] در بیماران غیر کووید، $p=0/46$)، در دو گروه مشابه بود. اما مشاهدات نشان داد که ترکیب کلی میکروبیوتای ریه در بیماران کووید-19 به طور قابل توجهی با بیماران غیر کووید-19 متفاوت است (فاصله UniFrac وزن نشده، $R^2 0.15349$ ، $P=0.004$) به شکل 3 مراجعه کنید.

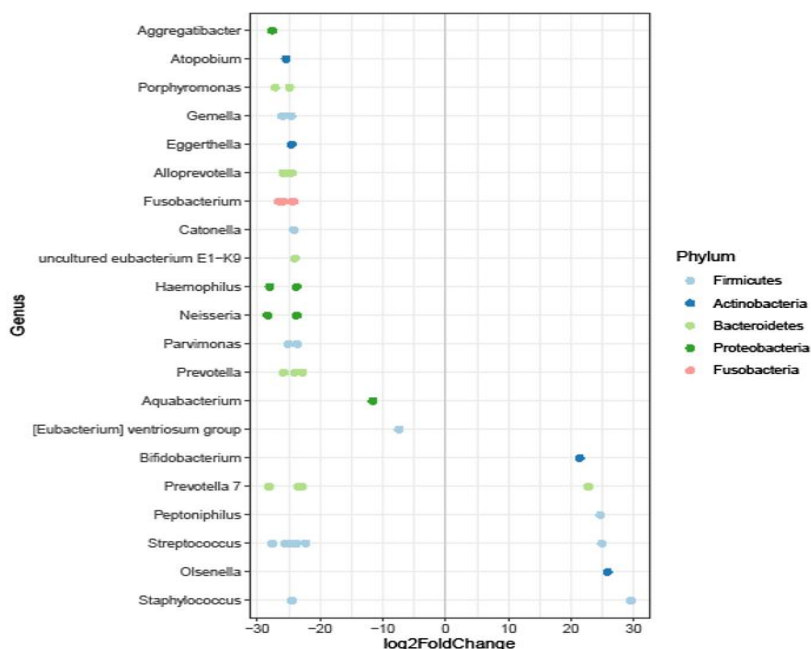


شکل 3. ترکیب و شاخص‌های تنوع میکروبیوتای ریه در بیماران مبتلا به عفونت تنفسی استافیلوکوکوس اورئوس. تنوع آلفا (a) و تنوع Unifrac بتای بدون وزن (b) بر اساس مجموعه داده نرمال شده تا 105851 خوانش در هر نمونه تجزیه و تحلیل شدند. دو گروه مورد مقایسه با عفونت SARS-CoV-2 مثبت تعریف شدند. تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از تست غیر پارامتریک Wilcoxon ارزیابی شد که تنوع آلفای کمتری را در گروه کووید-19 در مقایسه با بیماران گروه غیر کووید-19 نشان داد (شاخص مشاهده شده: 94.4 ± 44.9 در مقابل 152.5 ± 41.8 ; $P=0.001$). تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های شانون ($P=0/421$)، معکوس سیمپسون ($P=0/979$) یا یکنواختی پیلو ($P=0/938$) مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل واریانس چند متغیره (PERMANOVA) تفاوت معنی‌داری را بین جوامع میکروبی دو گروه نشان داد ($P=0.004$, $R^2 0.15349$). پانل C میانگین فراوانی نسبی بیش از 30 جنس را در شش فیلات اصلی که جامعه باکتریایی ریه گروه‌های کووید-19 و غیر کووید-19 را تشکیل می‌دهند، نشان می‌دهد.

با این حال، نمودار PCoA مشتق شده از UniFrac همپوشانی بین دو جامعه میکروبی را نشان داد، که نشان می‌دهد نمونه‌های جوامع گروه‌های بیمار ویژگی‌هایی مشترک دارند که ممکن است برای خوشه‌بندی در سطوح مختلف فضایی به حساب آید. با توجه به گونه‌های مشاهده‌شده، تنوع در بیماران گروه کووید-19 در مقایسه با بیماران گروه غیر کووید-19 کمتر بود (44.9 ± 94.4 در مقابل $41/8 \pm 152/5$; $P=0.001$). (شکل 3). برعکس، تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های شانون ($P=0/421$)، معکوس سیمپسون ($P=0/979$) یا یکنواختی گونه‌های پیلو ($P=0/938$) مشاهده نشد. سپس گونه‌ها در سطح شاخه و جنس بین گروه‌های کووید-19 و غیر کووید-19 مقایسه شد (شکل 3). در سطح گروه، تریکوت‌ها در بیماران مبتلا به کووید-19 نسبتاً بیشتر بود (2/8٪ در مقابل 1/7٪)، در حالی که اکتینوباکتری‌ها فقط در بیماران مبتلا به کووید-19 (7/6٪) وجود داشت. برعکس، فوزوباکتری‌ها و پروتئوباکتری‌ها در بیماران کووید-19 نسبتاً کمتر بودند (به ترتیب 1٪ در مقابل 2/7٪ و 16/8٪ در مقابل 24/9٪). در هر دو گروه، فراوانی نسبی باکتریوئیدها و فیرمیکوت‌ها مشابه بود (حدود 45٪). در سطح جنس، Porphyromonas (باکتریوئیدها) و Prevotella 7 (باکتریوئیدها) در بیماران کووید-19 نسبتاً فراوان‌تر بودند (به ترتیب 3/5٪ و 7٪ در مقابل 1/1٪ و 3/4٪). برعکس، Alistipes (باکتریوئیدها)، Bacteroides (باکتریوئیدها) و Fusobacterium (فوزوباکتری‌ها) در بیماران کووید-19 نسبتاً کمتر بودند (به ترتیب 2/1٪، 7/1٪ و 2/3٪ در مقابل 1/2٪، 3/8٪ و 1٪).

جالب توجه است، بیفدوباکتریوم (اکتینوباکتری)، کورینه باکتریوم 1 (اکتینوباکتری)، پرووتلا 6 (اکتینوباکتری)، انتروکوکوس (فرمیکوتس)، لاکتوباسیلوس (فرمیکوتس)، پپتونیفیلوس (فیرمیکوتس)، کلبسیلا (پروتئوباکتری) (2/0٪) و استنوتروفوموناس (پروتئوباکتری) فقط در بیماران کووید-19 وجود داشتند. برعکس، Gemella (فیرمیکوت‌ها)، Aggregatibacter (پروتئوباکتری)، هموفیلوس (پروتئوباکتری) و Neisseria (پروتئوباکتری) فقط در بیماران غیر کووید-19 وجود داشتند. همچنین از تجزیه و تحلیل DESeq برای شناسایی

گونه‌هایی استفاده شد که فراوانی نسبی آنها در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و غیر کووید-۱۹ به طور قابل توجهی متفاوت بود. علاوه بر *Prevotella 7* (تغییر \log_2 برابر، 24/6)، *Peptoniphilus* (تغییر \log_2 برابر، 22/7)، و *Bifidobacterium dentium* (تغییر \log_2 برابر، 21/3)، مشاهدات نشان داد که استافیلوکوکوس اورئوس (تغییر \log_2 ، 29/5)، استرپتوکوکوس (تغییر \log_2 برابر، 24/9)، و *Olsenella* (تغییر \log_2 برابر، 25/7) به طور قابل توجهی در گروه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور قابل توجهی نسبت به غیر کووید-۱۹ بیماران SA-VAP غنی تر شدند (شکل 4).



شکل 4. فراوانی افتراقی بین بیماران مبتلا به عفونت تنفسی SARS-CoV-2 و *S. aureus* همزمان و بیماران SARS-CoV-2 منفی با عفونت استافیلوکوکوس اورئوس. تجزیه و تحلیل گونه‌های فراوان با استفاده از بسته DESeq2 مورد ارزیابی قرار گرفت. در تمام تجزیه و تحلیل‌ها، مقدار $P < 0.05$ به عنوان آستانه معنی‌دار آماری تعیین شد. مقادیر مثبت تغییر \log_2 Fold نشان دهنده جنس‌ها به طور قابل توجهی در گروه کووید-۱۹ است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق ویژگی‌های بالینی بیماران ICU با SA-VAP زودرس یا دیررس مبتلا به کووید-۱۹ ($n=40$) و غیر کووید-۱۹ ($n=80$)، که یک شرایط مستعد کننده شناخته شده برای عفونت یا سوپر عفونت باکتریایی داشتند، بررسی نمودیم. بیماران غیر کووید-۱۹ قبل از پایان سال 2019 (تاریخی که کووید-۱۹ در سطح جهانی همه گیر شده است) در ICU بستری شده بودند. در حالی که گروه‌های بیماران کووید-۱۹ و غیر کووید-۱۹ از نظر مرگ و میر در بخش مراقبت‌های ویژه تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$). نتایج نشان داد که بیماران کووید-۱۹ به طور قابل توجهی با بیماران نسبت به بیماران غیر کووید-۱۹ از نظر ویژگی‌های SA-VAP مرتبط بالینی مانند عفونت باکتریایی ($P < 0.01$) یا مقاوم به متی‌سیلین ($P < 0.01$) تفاوت معنی دار دارند. بنابراین تصمیم بر آن شد این یافته‌ها را با ویژگی‌های جامعه میکروبی ریه در زیر گروه‌های بیماران کووید-۱۹ ($n=10$) و غیر کووید-۱۹ ($n=16$) مورد بررسی قرار گیرد. یک مطالعه ارزیابی نتایج کشت خون در بیماران کووید-۱۹ که به بیمارستان‌های شهر نیویورک مراجعه کردند نشان داد که

استافیلوکوکوس اورئوس (بعد از اشریشیا کلی) شایع ترین علت باکتریایی در بین بیماران کووید-19 است (Sepulveda, 2020). در مطالعه اخیر دیگر، استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران SARS-CoV-2 مثبت (70/10٪) در مقایسه با بیماران SARS-CoV-2 منفی (53/18؛ 34٪)، بیشترین پاتوژن تنفسی شناسایی شده است (Calcagno, 2021). مجدداً، در تجزیه و تحلیل عفونت های باکتریایی در 74 بیمار بستری با کووید-19، 59/5 درصد از بیماران دچار سوپر عفونت شدند که 11 مورد از 44 مورد VAP (ناشی از SA در 11/4) بود و 16 مورد از 44 باکتریایی (ناشی از استافیلوکوک های کواگولاز منفی در 16/7) بودند (Garcia-Vida, 2021). در حالی که 56/8 درصد (44/25) از این سوپر عفونت ها در بیماران ICU رخ داده و پیامدهای بدتری را به دنبال داشته است، به نظر می رسد که باکتریایی در این مطالعه SA-VAP را عارضه جدی نمی کند. برعکس، در سری باکتریایی استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران کووید-19 از دو بیمارستان نیویورک، ذات الریه را در 8 مورد (19٪) از 42 مورد به عنوان منبع عفونت شناسایی کردند که 5 مورد (26/3٪) از 19 بیمار در 14 روز پس از اولین کشت خون مثبت زنده ماندند. قابل ذکر است که در مطالعه تشریح شده در تحقیق، عفونت باکتریایی در بیماران مبتلا به کووید-19 به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران غیر کووید-19 بود. عوامل متعددی در بیماران کووید-19 ممکن است این نتایج را نشان دهند، مانند: اختلالات پیچیده سیستم ایمنی، تجویز داروهای تعدیل کننده ایمنی (مانند کورتیکواستروئیدها)، مدت طولانی اقامت در ICU و MV قبل از شروع عفونت. داده های این تحقیق با شیوع مشاهده شده عفونت های جریان خون بیمارستانی در بیماران ICU مطابقت داشت (Koulenti, 2017)، اما برخلاف برخی تحقیقات قبلاً گزارش شده بود (Goyal, 2020) (Giacobbe, 2020). اخیراً، شبکه OUTCOMEREA که ویژگی های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماران کووید-19 را توصیف می کند، مشاهده کرد که این بیماران به طور قابل توجهی بیشتر در معرض ابتلا به عفونت های جریان خونی با شروع دیررس (بیش از 7 روز) در ICU در مقایسه با بیماران غیر کووید-19 هستند (Buetti, 2021). علاوه بر این، بیماران کووید-19 علیرغم اشتراک میکروبیوتای ریوی مشابه، VAP رو به توسعه بیشتری نسبت به بیماران غیر کووید-19 داشتند (Maes, 2021). تا همین اواخر (یعنی در دوران پیش از کووید-19، پنومونی باکتریایی SA علیرغم اینکه با نرخ مرگ و میر بالا همراه بود، نسبتاً غیر معمول در نظر گرفته می شد. از میان 98 مورد پنومونی، 56 مورد به دلیل SA حساس به متی سیلین (MSSA) و 42 مورد به دلیل SA مقاوم به متی سیلین (MRSA) که توسط De la Calle و همکاران در سال 2016 مورد مطالعه قرار گرفت، 7/1٪ (98/7) موارد باکتریایی بودند. در مطالعه دیگری که در سال 2006 بر روی بیماران از ICU 9 کشور اروپایی انجام شد، باکتریایی (ناشی از MRSA) 70 مورد از 479 مورد ثبت شده در کشت ذات الریه بیمارستانی (که 465 مورد آن VAP بود) را شامل شد. عفونت MRSA یک عامل خطر مستقل برای ایجاد باکتریایی بود، و مرگ و میر ICU در بیماران باکتریایی (57/1٪) به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران غیر باکتریایی بود (33٪؛ $P < 0.001$) (Koulenti, 2006). در مطالعه تشریح شده در مقاله حاضر، میزان عفونت های باکتریایی یا مقاوم به متی سیلین در کووید-19 (به ترتیب 47/5 درصد و 0/65 درصد) به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران غیر کووید-19 (به ترتیب 6/3 درصد و 27/5 درصد) بود. در نهایت، روی هم رفته، یافته های این تحقیق با نتایج متاآنالیز 18 مطالعه روی 8249 نمونه از بیماران کووید-19 مطابقت دارد. تجزیه و تحلیل نشان داد که SA عامل 25/6٪ از عفونت های همزمان میکروبی/ کووید-19 است. در حالی که MRSA 53/9 درصد از عفونت های همزمان کووید-19/SA را تشکیل می دهد. اگرچه نقش فعل و انفعالات سینرژیک بین SARS-CoV-2 و باکتری های آلوده کننده همزمان نامشخص است، تغییرات در میکروبیوتای مجرای تنفسی (به عنوان مثال، وضعیت دیس بیوز) بیماران VAP ممکن است مقاومت به کلونیزاسیون از طریق باکتری های بیماری زا، از جمله باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک مانند MRSA را به طور بالقوه کاهش دهد. همچنین قابل قبول است که عفونت SARS-CoV-2 گیرنده های باکتریایی را روی سلول های اپیتلیال ریه آشکار می کند، در نتیجه به اتصال، رشد و انتشار باکتری کمک می کند و سپس



خطر عفونت جریان خون و سپسیس را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، درمان‌های گسترده آنتی‌بیوتیکی در بیماران کووید-19 ممکن است هموستاز روده را مختل کند و به پاتوژن‌های باکتریایی اجازه ایجاد ذات‌الریه یا سایر عفونت‌های تهاجمی را بدهد. مطابق با تغییر قابل توجهی میکروبیوتای روده بیماران کووید-19 در مقایسه با افراد سالم داده‌های توالی ژن S rRNA16 نشان می‌دهد که جامعه باکتریایی ریه بیماران مبتلا به کووید-19 با بیماران غیر کووید-19 متفاوت است ($P = 0.004$). جالب توجه است، اولسلا و استرپتوکوکوس آنزینوسوس، که به طور معمول در بیوفلم تشکیل دهنده اوروفارنکس زندگی می‌کنند تا چسبندگی و رشد باکتری را افزایش دهند، از جمله گونه‌هایی بودند که به طور قابل توجهی در میکروبیوتای ریه بیماران کووید-19 همراه با SA غنی شده بودند. بنابراین، تسلط همزمان SA با باکتری‌های اوروفارنکس در میکروبیوتای ریه از بیماران کووید-19 ممکن است ناشی از دیس بیوز ناشی از ویروس و/یا پاسخ‌های ایمنی نامنظم باشد که به نوبه خود، تعامل با سایر سلول‌های باکتری یا میزبان را تغییر می‌دهد.

منابع

- Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. (2021). COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med.*47:180–7.
- Calcagno A, Ghisetti V, Burdino E, Trunfo M, Allice T, Boglione L, et al. (2021). Co-infection with other respiratory pathogens in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.*27:297–8.
- De la Calle C, Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Cardozo C, Mensa J, et al. (2016). *Staphylococcus aureus* bacteremic pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*35:497–502.
- De Pascale G, De Maio F, Carelli S, Angelis G et al. (2021). *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Crit Care.*25:197.
- Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. (2018). Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol.*9:2640.
- Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, et al. (2020). Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020;24:1–11.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. (2020). Clinical characteristics of covid-19 in New York City. *N Engl J Med.*382:2372–4.
- Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzzone B, Codda G, et al. (2020). Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020.50.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.*27:83–8.
- Koulenti D, Tsigou E, Rello J. (2017). Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*36.
- Kreitmann L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. (2020). *Intensive Care Med.*;46:1787–9.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 81:266–75.
- Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. (2021). Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 25:25.
- Parhizgari N, Moosavian S, Sharifi A. (2013). Antibiotic resistant pattern of methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* isolated from patients during 2009-2010, Ahvaz, Iran. *Armaghane danesh.*; 18 (9) :757-76.
- Saadat S, Solhjoo K, Kazemi A, Mradaneh J. (2013). Antibiotic Resistance Pattern of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Personnel of Jahrom Hospitals in 2012. *Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ).*18(10).
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. (2020). Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol.*58:1–7.
- World Health Organization..(2021). COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. *World Heal Organ*;1–3.

Zheng Y, Wan Y, Zhou L, Ye M, Liu S, Xu C, et al. (2013). Risk factors and mortality of patients with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Am J Infect Control*.41:e59-63.



Investigating *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in lung injury with a special focus on COVID-19 patients

Sajjad Salmani

Graduated with a master's degree in microbiology, Islamic Azad University.Borujerd Branch.Faculty of Basic Science of biology Department, Biology teacher, Department of Education, District 2,Kermanshah Province, Iran.

Abstract

Patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit and requiring mechanical ventilation are at risk for ventilator-associated bacterial infections secondary to SARS-CoV-2 infection. The aim of this study is to investigate the clinical characteristics of ventilator-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia in the bacterial community of the lung in ICU patients with COVID-19 and non- COVID-19 with the method of library studies and research results from hospital samples. According to the findings, there was no significant difference between the groups of COVID-19 and non- COVID-19 patients in terms of mortality in the intensive care unit ($P>0.05$). The results showed that COVID-19 patients significantly differ from non- COVID-19 patients in terms of clinically relevant SA-VAP characteristics such as bacteremic infection ($P<0.01$) or methicillin-resistant ($P<0.01$). In another recent study, *Staphylococcus aureus* was identified as the most common respiratory pathogen in SARS-CoV-2 positive patients compared to SARS-CoV-2 negative patients. It should be noted that in the research described in this article, the rate of bacteremic or methicillin-resistant infections in COVID-19 (47.5% and 0.65%, respectively) is significantly higher than non- COVID-19 patients (to order was 6.3 percent and 27.5 percent). Finally, all together, the findings of this research are consistent with the meta-analysis results of 18 studies on 8249 samples of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, ventilator-associated pneumonia, lung microbiota, *Staphylococcus aureus*.