

Yoğun Bakım Ünitelerinde Trakeal Aspiratlardan İzole Edilen Bakteriyel Solunum Yolu Patojenleri ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Bacterial Respiratory Pathogens and Antimicrobial Resistance Profiles Isolated from Tracheal Aspirates in Intensive Care Units

Elanur Deligöz*, Osman Aktaş**

* Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzurum, Türkiye

** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Atf/Cite as: Deligöz E, Aktaş O. Yoğun bakım ünitelerinde trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriyel solunum yolu patojenleri ve antimikrobiyal direnç profilleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2024;54(1):57-67.

Öz

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonları mortalite, morbiditeye neden olan önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu çalışma, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların trakeal aspirat örneklerinde üreyen mikroorganizmaların belirlenmesi ve sıklıkla izole edilen bakterilerin antimikrobiklere direnç profillerinin tespiti amacıyla planlanmıştır. **Yöntem:** Yoğun bakım ünitelerinden 2018–2020 yılları içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve patojen pozitif olarak bulunan 14.144 trakeal aspirat örneğinden izole edilen bakteri çeşitliliği ve bu bakterilerin antimikrobiyal dirençleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgileri ve laboratuvar verileri Sisoft Sağlık Bilgi Sistemlerinden alınarak bilgisayar ortamından aktarılmıştır. Bakterilerin tanısı rutin yöntemlerle; antibiyotik dirençleri disk difüzyon yöntemi ya da VITEK® 2 cihazı ile otomatize duyarlılık test sistemiyle araştırılmıştır. **Bulgular:** Trakeal aspiratların %66.0'ında gram negatif, %34.0'ünde gram pozitif bakteri üredi. Koagülaz negatif stafilokoklar (%20.1), en sık üreyen bakteriler olmuş bunu *Pseudomonas aeruginosa* (%19.2), *Klebsiella pneumoniae* (%17.5), *Acinetobacter baumannii* (%14.5) ve *Staphylococcus aureus* (%6.5) takip etmiştir. Gram negatif bakterilerde imipenem, meropenem, amikasin; gram pozitiflerde linezolid ve tetrasiklin en etkili antibiyotiklerdi. Gram negatif bakteriler en yüksek direnci amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin ve seftazidime göstermiştir. Gram pozitiflerden stafilokoklar en yüksek direnci penisilin, eritromisin ve trimetoprim-sulfametoksazole; enterokoklar SXT'ye ve *S. agalactiae* tetrasiklin ve gentamisine karşı göstermişlerdir. **Sonuç:** Trakeal aspiratlardan sık izole edile bakterilerin tedavide kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda dirençli oluşu tedavi seçeneklerini kısıtlayan ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkate alınmasını gerektiren bir sonuçtur.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, Trakeal aspirat kültürü, Solunum Yolu enfeksiyonları

ABSTRACT

Objective: Respiratory infections are important health problems that cause mortality and morbidity. This study was planned to determine the microorganisms growing in tracheal aspirate samples of patients in intensive care units and the antimicrobial resistance profiles of frequently isolated bacteria.

Methods: The bacterial diversity and antimicrobial resistance of bacteria isolated from 14,144 tracheal aspirate samples, which were sent to microbiology laboratory from intensive care units between 2018 and 2020 and found to be pathogen-positive, were evaluated retrospectively. Patient information and laboratory data were taken from Sisoft Health Information Systems and transferred to the computer environment. Diagnosis of bacteria is done by routine methods; antibiotic resistance was investigated using the disk diffusion method or the automated susceptibility testing system with the VITEK® 2 device.

Results: Gram-negative bacteria grew in 66.0% of tracheal aspirates, and gram-positive bacteria grew in 34.0%. Coagulase-negative staphylococci (20.1%) was the most frequently growing bacteria, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (19.2%), *Klebsiella pneumoniae* (17.5%), *Acinetobacter baumannii* (14.5%), and *S. aureus* (6.5%). The most effective antibiotics were imipenem, meropenem, and amikacin in the gram-negatives, and linezolid and tetracycline in the gram-positives. Gram-negatives showed the highest resistance to amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin, and ceftazidime. Among gram-positives, staphylococci have the highest resistance to penicillin, erythromycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole; enterococci against SXT; and *S. agalactiae* against tetracycline and gentamicin.

Conclusion: The high resistance of bacteria frequently isolated from tracheal aspirates to antibiotics used in treatment is a result that limits treatment options and requires infection control measures to be taken into consideration.

Keywords: Antimicrobial resistance, Tracheal aspirate culture, Respiratory infections

Alındığı tarih / Received:
07.11.2023 / 07.November.2023
Kabul tarihi / Accepted:
15.01.2024 / 15.January.2024
Yayın tarihi / Publication date:
25.03.2024 / 25.March.2024

ORCID Kayıtları

E. Deligöz 0000-0003-3945-2138
O. Aktaş 0000-0002-7762-4108

✉ osaktas@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Solunum yolları enfeksiyonları (SYE) hastane ve toplumdan kazanılan morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklardır. Sağlık Hizmeti ilişkili Enfeksiyonlar (SHİE) en sık olarak, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gibi SYE'nin sık görüldüğü yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde gelişmektedir⁽¹⁾. SYE'ler sıklıkla virüsler ve *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakteriler nedeniyle ortaya çıkar⁽²⁾. İnsanda geniş bir yüzey alanına sahip solunum yollarının üst kısmı bakterilerin yoğun olduğu vücut bölgeleridir⁽³⁾. Önceleri steril kabul edilen akciğerlerin son 15 yılı aşkın süredir yeni mikrobiyal tekniklerinin kullanıma girmesiyle çeşitli mikrop topluluklarını barındırdığı ortaya çıkarılmıştır⁽⁴⁾. Nazofaringeal bölgeye bireyin yaşamı boyunca en az bir kez *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi çeşitli patojenler kolonize olabilmektedir⁽⁵⁾. Solunum yollarının farklı nişlerindeki normal flora, patojenlerin kolonizasyonuna engel olan bir bariyer rolü oynamaktadır⁽⁶⁾.

Akciğer kanserleri dâhil solunum yolu hastalıklarını tanılamada nazofaringeal yıkama/aspirasyon örneklerinin yanı sıra balgam, orofaringeal sürüntüler, bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşiyal fırça ve plevral mayiler sıklıkla kullanılan örneklerdir⁽⁷⁾. SYE tanısında, antijen ve antikor ve nükleik asit tespiti için serum, plazma, idrar, dışkı, gastrik lavaj gibi solunum dışı örnekler de kullanılmaktadır⁽⁸⁾. VİP gibi alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) şüphesinde, patojeni tanımlamak için hastanın bronkoskopik fırça, BAL veya endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerin kantitatif kültürünün gerektiği ifade edilmektedir⁽⁹⁾. SYE'li hastalardan trakeal salgıların elde edilmesi nispeten basit, minimal invaziv işlem gerektiren ucuz işlemlerdir. Buna rağmen, pozitif aspirat kültürlerinin entübe yenidoğanlarda klinik, laboratuvar veya radyografik bulgularıyla anlamlı bir ilişkisinin olmadığı; hastaların gereksiz ve uzun süreli antibiyotik etkisine maruz kalabileceği de belirtilmektedir⁽¹⁰⁾.

Trakeal aspirat kültürlerinden sıklıkla izole edilen gram negatif bakterilerin karbapenemlere; *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitiflerin metisiline direnci günümüzde sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, izole edilen bakterilerin yıllar içinde antibiyotik dirençlerindeki değişimlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı solunum yolu şikâyetleri ile YBÜ'lerinde tedavi gören olguların trakeal aspirat kültürlerinde üreyen mikroorganizma spektrumunu ve antimikrobiyal direnç profillerini belirlemek ve SYE etkenlerinden korunma ve sağlık tedbirleri hakkında öneriler sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (04.03.2021 tarih ve 13 karar numarası) onaylanmıştır. Bu çalışma, Prof. Dr. Osman Aktaş danışmanlığında yürütülen yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

Araştırmada, 2018-2020 yıllarını kapsayan üç yıllık sürede Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen ve üreme olan 14.144 trakeal aspirat kültürü değerlendirilmiştir. Hasta bilgileri ve laboratuvar verileri hastane Sisoft Sağlık Bilgi Sistemleri'nden bilgisayar ortamından aktarılmıştır.

Trakeal Aspirat Örneklerinin Kültürü: YBÜ'lerinde tedavi gören yetişkin ve çocuk hastalardan 2-3 mL alınarak vida kapaklı steril tüplere aktarılan trakeal aspirat örnekleri laboratuvarımıza ulaştığında standart halka öze ile alınan örnekten (~0.01 mL) EMB (Eosin Methylene Blue) ve kanlı agar plaklarına çizgi ekim yapılmıştır. Ekimi yapılan EMB ve Kanlı agar plakları etüvde 35-37°C 18-24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.

Kültürlerin Değerlendirilmesi: İnkübasyon bitiminde üreyen mikroorganizmaların kolonileri sayılmıştır. Laboratuvarımızda kantitatif kültür eşiği ≥ 105 cfu/ml anlamlı olarak kabul edilmektedir. Bu eşiğin altındaki

herhangi bir organizmanın üremesi kolonizasyon veya kontaminasyon kaynaklı olarak değerlendirilmiştir. Besiyerlerinde üreyen her bir koloni ml'de 100 koloniyi gösterdiği için trakeal aparatlarında 1000 koloni ve daha fazlası ($\geq 10^5$ cfu/ml) kültür pozitif olarak rapor edilmiştir^(11,12). Pozitiflik sınırına ulaşan kültürler üreyen bakteri türü dikkate alınarak antibiyogram işlemine geçilmiştir.

Mikroorganizmaların Tanısı: Etken kabul edilen mikroorganizmalar $\geq 10^5$ cfu/ml ya da daha fazla CFU/ml üreyen bütün mikroorganizmaların tür ya da cins seviyesinde tanısı bakteriler gram boyanma özelliği, besiyeri plaklarındaki koloni morfolojileri katalaz, oksidaz, koagülaz enzim aktiviteleri sonuçlarına göre rutin yöntemlerle konulmuştur. Bakterilerin tanısında BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, ABD) otomatize tanı ve duyarlılık test sistemi cihazlarından da yararlanılmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Antibiyogram işlemleri çalışmayı kapsayan 5 yıllık süreçte genel olarak BD Phoenix™ cihazı ile çalışılmış ve duyarlılık sonuçları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST)'e göre değerlendirilmiştir.

Üreyen bakterilerin gram pozitif veya gram negatif ayrımı yapıldıktan sonra gram pozitif bakteriler BD Phoenix™ PMIC/ID-600, gram negatif bakteriler ise BD Phoenix™ NMIC/ID-433 test paneli ile tür tanısı ve antibiyogram işlemi firmanın önerdiği cihazın talimatlarına göre gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analizler: Hasta bilgileri ve laboratuvar sonuçları Mac için Microsoft Excel (sürüm 16.70) programına girilerek tablo ve grafikler oluşturulmuş ve olguların tanımlayıcı analizleri bu programın veri çözümlemesi araçları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde ettiğimiz frekans verilerinin değişkenler arasındaki ilişkisi, "IBM SPSS Statistics 24.0" analiz programı kullanılarak χ^2 (Ki-kare) testi ile araştırılmış ve $p < 0.01$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir⁽¹³⁾.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitelerinden gönderilen ve üreme pozitif 14.144 trakeal aspirat örneğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Olguların %62.4'ü 0-98 yaş aralığında ortalama yaşı 54.9 olan kadın; %37.6'sı ise 0-99 yaş aralığında ortalama yaşı 55.2 olan erkeklerden oluşmuştur. Hastaların 13.265 (%93.8)'i 18 ve üzeri yaşlarındaydı. Patojen pozitifliği erkeklere göre kadınlarda; çocuklara göre yetişkinlerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermiştir ($SD=4$, $N=14.144$, $\chi^2=269.66$, $p<0.00001$).

Örneklerin gönderildikleri farklı YBÜ'lerinde cinsiyete göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Trakeal aspiratlarda patojen pozitifliği en fazla Dahili YBÜ'de tespit edilmiş, her iki YBÜ grubunda patojen pozitif kadınların sayısı erkek hastalara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($SD=1$, $N=14.144$, $\chi^2= 45.20$, $p<0.00001$).

Tablo 1. Patojen saptanan trakeal aspirat örneklerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları (yıl)	N (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)	χ^2	p
0-5	742 (5.2)	322 (2.3)	420 (3.0)		
6-17	137 (1.0)	118 (0.8)	19 (0.1)		
18-44	3.656 (25.8)	2.466 (17.4)	1.190 (8.4)	269.66	< 0.01
45-64	4.782 (33.8)	3.156 (22.3)	1.626 (11.5)		
65 ve üzeri	4.827 (34.1)	2.759 (19.5)	2.068 (14.6)		
Toplam	14.144 (100.0)	8.821 (62.4)	5.323 (37.6)		

Tablo 2. Patojen pozitifliğinin cinsiyet veya gün bakım ünitesi (YBÜ) kliniklerine göre dağılımı

YBÜ Klinikleri	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam N (%)	χ^2	p
Dâhili YBÜ'ler	5618 (39.7)	3088 (21.8)	8706 (61.6)	45.20	< 0.00001
Cerrahi YBÜ'ler	3203 (22.6)	2235 (15.8)	5438 (38.4)		

Tablo 3. Trakeal aspirat örneklerinde üreyen bakteriler

Bakteriler	N	%
Gram pozitif bakteriler	4812	34.0
Koagülaz negative stafilokoklar	2843	20.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	919	6.5
<i>Enterococcus faecium</i>	337	2.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	304	2.1
Diğer <i>Enterococcus</i> spp.	36	0.3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	146	1.0
<i>Streptococcus</i> spp.	227	1.6
Gram negatif bakteriler	9332	66.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2715	19.2
Diğer <i>Pseudomonas</i> spp.	30	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2476	17.5
Diğer <i>Klebsiella</i> spp.	389	2.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2048	14.5
Diğer <i>Acinetobacter</i> spp.	35	0.2
<i>Escherichia coli</i>	407	2.9
<i>Proteus mirabilis</i>	331	2.3
Diğer <i>Proteus</i> spp.	95	0.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	182	1.3
Diğer <i>Enterobacter</i> spp.	148	1.0
<i>Citrobacter</i> spp.	80	0.6
<i>Morganella morganii</i>	65	0.5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	59	0.4
<i>Burkholderia</i> spp.	48	0.3
<i>Serratia marcescens</i>	25	0.2
<i>Providencia rettgeri</i>	14	0.1
Diğer gram negatifler*	185	1.3
Toplam	14.144	100.0

**Cedecea lapagei* (6); *Alcaligenes faecalis* (4); *Providencia stuartii* (3); *Pantoea agglomerans* (2); *Aeromonas caviae* (1); *Elizabethkingia meningoseptica* (1); *Serratia liquefaciens* (1); tanımlanmamış gram negatif bakteriler (167)

Trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler Tablo 3'te gösterilmiştir. Üç yıllık süreçte %34.0 gram pozitif, %66.0 gram negatif bakteri izole edilmiştir. Gram pozitif bakteriler içinde en çok üreyeni koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve *Staphylococcus aureus*; gram negatif bakterilerden ise türü tanımlanmış olanlar içinde en fazla üreyenleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* olmuştur.

Tablo 4, gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal direnç profillerinin 2018-2020 yılları içinde değişimini vermektedir. KNS suşları linezolid dışında diğer antibiyotiklere yüksek oranda dirençli bulunmuştur. Total dirençleri dikkate alındığında tetrasiklin, gentamisin, klindamisin ve levofloksasine direnç %50'nin biraz altındayken (%37.4-49.8), siprofloksasin, sefoksitin, trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), eritromisin ve penisilin direnç oranları %50.4-92.2 arasında olduğu görülmüştür. KNS suşlarının en dirençli olduğu antibiyotikler penisilin ve eritromisin olmuştur. Bütün yıllar dikkate alındığında *S. aureus* suşlarında en yüksek direnç penisilin ve SXT'ye karşı görülmüş; en etkili antimikrobikler linezolid ve tetrasiklin olmuştur. *S. aureus* için antibiyotik direnci 2020 yılına gelindiğinde genel olarak bir artış eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşları SXT ve siprofloksasine yüksek oranda direnç gösterirken linezolid direnç oranlarının düşük olduğu görülmüştür. *Streptococcus agalactiae* suşlarında linezolid direnci saptanmamış; tetrasiklin ve gentamisine yüksek oranlarda direnç göstermiş; penisilin direncinin ise toplamda %2.3 olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Trakeal aspiratlardan izole edilen gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları (%)

Bakteri	Yıl	n	LZD	TET	GN	CLI	LEV	CIP	FOX	SXT	E	P
KNS	2018	767	2.9	33.7	34.4	38.9	45.1	46.1	54.2	56.4	70.1	90.8
	2019	1279	2.0	36.8	37.7	44.9	46.9	47.5	63.6	57.8	71.5	97.0
	2020	797	2.8	41.0	48.6	59.4	58.5	58.5	50.0	60.1	78.0	98.4
	Total	2843	2.6	37.4	39.4	47.5	49.8	50.4	54.4	57.3	72.5	92.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2018	370	0.3	3.4	12.2	14.7	10.6	10.8	9.6	39.6	17.0	92.4
	2019	376	0.3	8.6	10.8	14.1	8.0	8.0	11.5	37.9	13.7	99.3
	2020	173	1.2	16.0	15.0	25.0	12.8	13.8	12.9	40.5	25.8	96.3
	Total	919	0.4	7.8	12.1	17.1	10.1	10.3	10.0	38.3	17.8	96.8
<i>Enterococcus faecium</i>	2018	120	1.7	-	54.0	-	78.6	81.3	-	100.0	-	-
	2019	143	3.5	-	44.9	-	86.5	86.1	-	97.7	-	-
	2020	74	5.4	-	56.3	-	78.9	78.9	-	DS*	-	-
	Total	337	3.3	-	49.6	-	80.0	84.3	-	98.8	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	2018	18	5.6	-	DS	-	33.3	57.1	-	100.0	-	-
	2019	161	0.0	-	22.1	-	17.6	13.6	-	100.0	-	-
	2020	125	0.0	-	16.7	-	19.7	20.5	-	DS	-	-
	Total	304	0.3	-	21.0	-	20.3	22.8	-	100.0	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2018	37	DS	DS	DS	17.4	20.8	0.0	-	0.0	13.3	5.7
	2019	77	DS	DS	DS	1.5	12.5	5.6	-	0.0	4.2	1.4
	2020	32	DS	DS	DS	6.9	9.1	0.0	-	0.0	6.9	0.0
	Total	146	0.0	66.7	51.9	6.0	14.3	2.9	-	0.0	6.9	2.3

KNS: Koagülaz negatif stafilokok; LZD: Linezolid; TET: Tetrasiklin; GN: Gentamisin; CLI: Klindamisin; LEV: Levofloksasin; CIP: Siprofloksasin; FOX: Sefoksitin; SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim; E: Eritromisin; P: Penisilin

*DS, düşük sayı, antibiyogramı yapılan suş sayısı 10'dan az olduğu için oran verilmemiştir.

Tablo 5, gram negatif bakterilerin yıllara göre antimikrobiyal dirençlerindeki değişimi göstermektedir. *P. aeruginosa* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci piperasilin, amoksisilin/klavulonik asit (AMC) ve seftazidime karşı gözlenmiş, etkili antibiyotiklerin ise 2020 yılında dirençlerinde artışın gözlemlendiği imipenem, amikasin ve meropenem olduğu görülmüştür. *K. pneumoniae* suşlarının en yüksek direnci sırasıyla AMC ve piperasiline karşı tespit edilmiş; önceki yıllara oranla 2020 yılına göre tüm antimikrobiklere karşı daha yüksek bir direnç gösterdiği saptanmıştır. *A. baumannii* suşları en yüksek direnci AMC ve SXT'ye karşı göstermiş; önceki

yıllara oranla 2020 yılında piperasilin dışında diğer antibiyotiklere daha yüksek bir direnç gösterdiği belirlenmiştir. *Proteus mirabilis* suşları seftazidim ve meropeneme, *Escherichia coli* suşları imipenem, sefepim ve seftriaksona, *Enterobacter cloacae* suşları amikasin, sefepim, seftriakson, seftazidim ve siprofloksasine yıllar içinde kısmi bir direnç artışı göstermiş; bu üç bakteri için en etkili antibiyotik amikasin olmuştur. Diğer etkili antibiyotikler *P. mirabilis* için meropenem, sefepim, seftazidim ve AMC; *E. coli* ve *E. cloacae* için imipenem ve meropenem olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Trakeal aspiratlardan izole edilen gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları (%)

Bakteri	Yıl	n	AN	IP	FEP	CRO	CAZ	MP	CIP	PIP	SXT	AMC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2018	1601	3.0	2.4	21.6	24.7	31.3	4.8	24.4	55.5	33.1	39.8
	2019	809	2.4	2.7	32.1	25.9	38.1	4.8	28	14.7	30.7	33.6
	2020	305	3.7	5.1	30.1	25.8	38.8	5.4	24.3	15.4	26.5	28.2
	Total	2715	3.0	2.9	24.2	25.2	34.3	4.9	25.6	39.2	31.7	36.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2018	750	3.7	2.8	34.8	37.8	31.8	4.9	23.9	62.8	35.8	51.0
	2019	1526	4.3	3.3	33.2	33.2	35.9	5.6	27.9	36.8	32.7	41.6
	2020	200	13.5	27.8	78.2	69.0	79.7	39.5	54.5	64.6	48.2	73.5
	Total	2476	4.9	5.1	36.8	37.3	38.0	8.3	28.6	47.3	35.0	47.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2018	905	13.9	16.8	21.2	23.1	17.3	22.3	27.3	53.5	40.1	43.4
	2019	810	22.0	25.0	23.4	28.2	35.9	26.5	33.7	19.1	37.0	37.7
	2020	333	29.8	34.8	24.6	30.5	52.5	37.6	42.1	10.3	44.1	37.0
	Total	2048	19.8	23.1	22.1	26.2	27.4	26.8	32.3	33.0	39.5	40.3
<i>Proteus mirabilis</i>	2018	134	3.0	-	3.2	11.2	3.1	1.6	21.1	26.9	50.4	9.4
	2019	130	2.3	-	4.1	11.6	5.7	2.4	24.0	10.9	48.1	9.4
	2020	67	1.5	-	4.3	11.9	7.7	7.7	21.2	9.5	49.3	9.7
	Total	331	2.4	-	3.6	11.5	4.5	3.2	22.3	17.1	49.2	9.5
<i>Escherichia coli</i>	2018	89	4.8	1.7	16.0	19.6	27.8	6.8	17.4	23.5	30.1	45.6
	2019	111	4.5	1.9	43.8	31.7	56.3	3.8	34.2	23.7	30.3	53.6
	2020	207	5.3	2.9	45.7	32.9	51.2	9.2	33.4	22.3	33.8	50.6
	Total	407	5.0	2.4	38.4	30.7	48.1	7.5	30.2	22.8	32.1	50.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	2018	64	1.6	3.2	18.0	21.3	17.2	3.3	7.9	32.8	17.2	100.0
	2019	64	3.1	9.8	33.3	44.3	41.2	10.0	22.2	26.2	14.1	100.0
	2020	54	3.7	3.7	51.6	53.7	62.8	9.4	38.9	39.6	37.0	100.0
	Total	182	2.7	5.6	30.6	39.2	37.3	7.5	22.2	32.4	22.0	100.0

AN: Amikasin (AN); IP: İmipenem; FEP: Sefepim; CRO: Seftriakson; CAZ: Seftazidim; MP: Meropenem; CIP: Siprofloksasin; PIP: Piperasilin; SXT: Sülfametoksazol/trimetoprim; AMC: Amokosilin/Klavulanat

TARTIŞMA

YBÜ'ler yüksek mortalite oranıyla SHİE'nin en sık gözlemlendiği birimlerdir⁽¹⁾. Hastane kökenli pnömoninin, hastanelerdeki tüm enfeksiyonların yaklaşık %15-20'sini oluşturduğu ve üçte ikisinden fazlasının da mekanik ventilasyon kullanmayan hastalardan oluştuğu belirtilmektedir⁽¹⁴⁾. VIP'in hastaların %28'inde görüldüğü ve görülme oranının mekanik ventilasyonun süresine göre değiştiği ifade edilmektedir⁽¹⁵⁾. Solunum güçlüğü çeken YBÜ hastalarının önemli bir bölümü bu invaziv işleme tabi tutulmaktadır. Olgularımızın tümü farklı kliniklerin

YBÜ'lerde tedavi gören enfeksiyon riski altındaki hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmadan trakeal aspirat örneklerinde SYE ajanlarının cins ve tür dağılımına ve antibiyotik dirençlerine ilişkin öne çıkan başlıca sonuçlar şunlardır: (1) Erzurum'da SYE enfeksiyonlarından 40'ın üzerinde cins ya da tür düzeyinde tanımlanmış geniş bir yelpazede patojen varlığı tespit edilmiştir. (2) Erzurum'da trakeal aspirat örneklerinde kültür pozitifliği kadınlarda erkeklere oranla anlamlı derece yüksek bulunmuştur. (3) YBÜ'lerde kültür pozitif yetişkin hastaların oranının 18 yaşından küçük yaştaakilere göre 15 kattan daha fazla olduğu görülmüştür. (4) Patojen

pozitifliğinin yaş gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Öyle ki 65 yaş ve üzeri yaşlı gruptaki pozitifliğin, 0-5 yaş grubuna oranla 6.5 kattan daha fazla olduğu görülmüştür. (5) Dahili YBÜ'lerde cerrahi YBÜ'lerine göre patojen pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (6) Erzurum bölgesindeki SYE'lerde en sık gözlenenleri gram negatifler içinde *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp., gram pozitiflerden ise KNS ve *S. aureus* olmuştur. İzole edilen bakterilerin 2/3'üne yakını gram negatifler oluşturmuştur. (7) Trakeal aspiratlarda üreyen ve antibiyogramları yapılan gram pozitif bakterilerin linezolid; gram negatif bakterilerin ise imipenem, amikasin ve meropenem dışında denenen antibiyotiklere karşı yüksek oranlarda dirençli oldukları görülmüştür. (8) Yukarıda sıralanan sonuçlar, Erzurum'da SYE'lerin mikrobiyolojik ve klinik açılarından dikkatle takibinin gerektiğini ortaya koymaktadır.

Günümüzden onlarca yıl öncesinde SYE'lerin hastanede yatan yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, bağışıklığı baskılananlar ve antibiyotik kullananlarda hastane kaynaklı patojenlerin önemi üzerinde durulduğu, bu patojenler arasında *S. aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* gibi bakteri cinslerinin ön plana çıktığı belirtilmiştir⁽¹⁶⁾. Bugüne gelindiğinde çok fazla bir değişimin olmadığı, bu patojenlerin her iki cinsiyette ve her yaş grubunda sorun olmaya devam ettiği ancak patojen spektrumuna yeni türlerin de katıldığı görülmektedir. YBÜ kliniklerine göre hastanede yatış ve invaziv işlemlere maruz kalma süresi değişmektedir. Cerrahi YBÜ'sinde tedavi gören hastaların, yoğun izleme gerektiren ancak daha az kritik durumlarla ilgilenen dahili YBÜ'lerine göre hastanede kalış ve mekanik ventilasyona bağlanma sürelerinin daha uzun olduğu bilinmektedir. Bu da cerrahi birim YBÜ'lerinde enfeksiyon riskinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Ancak, Kabak ve ark.⁽¹⁷⁾ her iki YBÜ grubunda benzer oranlarda *S. aureus* ve gram negatif bakterilerle gelişen VİP vakalarının bulunduğunu belirtmişlerdir. Bütün bunların aksine çalışmamızda patojen pozitif olguların çoğu (%61.6) dahili YBÜ'lerden oluşmuştur. Bu durum olasılıkla dahili birimlere başvuran hasta sayısının daha fazla olduğundan kaynaklanmaktadır.

Ülkemizde ve diğer ülkelerde YBÜ'lerinde trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler farklı oranlarda elde edilmiş olsalar da genellikle benzer bir bakteri çeşitliliği göstermektedir. Yurdumuzda: Uğur ve Genç⁽¹⁸⁾, 2019'da Giresun'da en sık olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*; Caskurlu ve ark.⁽¹⁹⁾, 2020 yılında İstanbul'da *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*; Uluğ ve ark.⁽²⁰⁾ ise Diyarbakır'da 2011 yılında *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *Acinetobacter* spp. suşlarını izole etmişlerdir. Diğer ülkelerde de trakeal aspiratlarda üreyen bakteri spektrumunun büyük ölçüde benzer olduğu görülmüştür. Örneğin, Ahmed ve ark.⁽²¹⁾, 2015 yılında Pakistan'da *Acinetobacter* spp. suşlarını; bir yıl sonra 2016 yılı kayıtlı Pakistan'da diğer çalışmada Ejaz ve ark.⁽²²⁾, en sık olarak sırasıyla *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarını izole etmişlerdir. Sharma ve ark.⁽²³⁾, Kuzey Hindistan'da 2019 yılında en yüksek sıklıkta *Acinetobacter* spp.'nin ürettiği bildirilmiştir. Yine Hindistan'da 2014 yılında Vadivoo ve ark.⁽²⁴⁾, trakeal aspiratlardan en sık izole edilen bakterileri *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. olarak rapor etmişlerdir. Romanya'da 2019 yılında Golli ve ark.⁽²⁵⁾, Mısır'da 2017'de Mohsen ve ark.⁽²⁶⁾, İran'da 2020'de Nouri ve ark.⁽²⁷⁾, *Klebsiella* spp. suşlarını ilk sırada tespit eden diğer yazarlardır.

İran'da 2022 yılında sonuçları bildirilen çalışmada, çalışmamızla ortak olan antibiyotikler için gram pozitif bakterilerden KNS suşlarında en yüksek direnç sırasıyla levofloksasin, eritromisin, gentamisin, siprofloksasin ve penisiline; *S. aureus* izolatlarında penisilin, eritromisin, siprofloksasin, SXT ve klindamisin; *Enterococcus* spp. suşlarında siprofloksasine; *Streptococcus* spp. suşlarında penisilin, tetrasiklin, klindamisin ve levofloksasine karşı gözlemlendiği rapor edilmiştir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada *Streptococcus* spp. dışında diğer bakteriler için benzer sonuçlar alınmıştır. *S. agalactiae* için penisilin direnç oranı çalışmamızda %2.3 bulunmuşken İran'da yapılan çalışmada *Streptococcus* spp. suşları için %81.6 gibi çok yüksek bir oran bildirilmiştir. Penisiline duyarlı olmayan Grup B streptokok (GBS) giderek daha fazla rapor edilmekte olup, çoklu ilaca dirençli GBS Japonya'dan bildirilmiştir⁽²⁹⁾. GBS hakkında kapsamlı bir araştırmanın henüz yapılmadığı; GBS izolatları arasında antibiyotik direncinin ortaya çıkması, direnç paternlerinin sürekli

izlenmesini gerekli kıldığı belirtilmektedir⁽³⁰⁾. Etkin endokarditin ana nedenlerinden olan enterokoklar penisilin ve ampisilin gibi yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı kısmen dirençli olduğu ve çoğu sefalosporin ve bazen karbapenemlere karşı da düşük afiniteli penisilin bağlayıcı proteinler nedeniyle yüksek düzeyde direnç gösterdiği ve bu yüzden çok sayıda terapötik başarısızlığa yol açtığı ifade edilmektedir⁽³¹⁾. Son yıllarda enterokokların vankomisin ve aminoglikozidler dahil anti-enterokokal antibiyotiklere karşı dirençlerinde artış olduğu, çoklu ilaç direncinin endişe verici bir yaygınlık gösterdiği vurgulanmaktadır⁽³²⁾. Pakistan'da yapılan bir çalışmada solunum yolu örneklerinde gram negatif bakterilerden *Acinetobacter* spp, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* suşlarının en sık izole edildiğini; bu bakterilerin en fazla direnç gösterdiği antibiyotiklerin sefepim, en etkili antibiyotiklerin ise gentamisin olduğu; gram pozitifler arasında en sık *S. aureus*'un izole edildiği tüm gram pozitiflerin %50'sinden fazlasının levofloksasin, siprofloksasin, gentamisin, eritromisin ve ampisiline dirençli olduğu bildirilmiştir⁽³³⁾.

Ülkemizin çeşitli bölgeleri ve farklı ülkelerden SYE patojenleri için bildirilen dirençlerin yüksek olduğu görülmektedir: Uğur ve Genç⁽¹⁸⁾, Giresun'da YBÜ'lerdeki hastalardan izole ettikleri *A. baumannii* suşlarının üç yıllık ortalama direncini amikasin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, seftazidime %75'in üzerinde bulmuşlardır. Aynı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa*'nın ortalama direncinin amikasin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, seftazidim için %20'nin üzerinde olduğu; *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında en etkili antibiyotiklerin sırasıyla kolistin ve amikasin olduğu bildirilmiştir. Caskurlu ve ark.⁽¹⁹⁾ İstanbul'da *A. baumannii*'ye karşı en etkili antimikrobiklerin kolistin, tigesiklin, amikasin ve gentamisin olduğunu bildirmiş; beş yıl içerisinde meropenem direncinin *P. aeruginosa*'da %36.5-69.2 arasında, *E. coli*'de %2-8 arasında, *K. pneumoniae* izolatlarında %45.5-45.8 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Uluğ ve ark.⁽²⁰⁾ Diyarbakır'da *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının en fazla imipenem, amikasin ve siprofloksasine duyarlı oldukları bildirilmiştir. Aydemir ve ark.⁽³⁴⁾, 2016 yılında YBÜ'de yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinde üreyen *Acinetobacter* spp. izolatları

için karbapenem direncini %90'nın üzerinde saptamışlardır. Ayvalık ve ark.⁽³⁵⁾, 2022'de, YBÜ hastalarından izole edilen *A. baumannii* suşlarında kolistin dışında imipenem, siprofloksasin, gentamisin, SXT ve seftazidime yüksek oranlarda (%77'inin üzerinde) direnç saptamışlardır. Isparta ilinde yapılan bu çalışmada *P. aeruginosa*'ya kolistin, amikasin ve gentamisin; *K. pneumoniae*'ye kolistin ve amikasin, *E. coli*'ye amikasin, gentamisin ve imipenem olduğunu bildirmişlerdir. Diğer ülkelerden Pakistan'da Ahmed ve ark.⁽²¹⁾, trakeal aspirat örneklerinde üreyen *Acinetobacter* spp. suşlarının seftriakson, imipenem, meropenem ve siprofloksasin dahil yaygın olarak kullanılan tüm antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösterdiğini bildirmişlerdir. Sharma ve ark.⁽²³⁾, Kuzey Hindistan'da *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. suşlarının SXT'ye %88'in üzerinde; *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının meropeneme %80'lerin üzerinde direnç gösterdiğini bildirmişlerdir. Golli ve ark.⁽²⁵⁾ ise Romanya'da *Klebsiella* spp. suşlarının en yüksek direnci sefazoline en düşük direnci imipeneme gösterdiğini; Mısır'da 2017'de Mohsen ve ark.⁽²⁶⁾, gram negatiflerin en yüksek direnci ampisilin ve sefalosporinlere gösterdiğini; İran'da Nouri ve ark.⁽²⁷⁾, en yüksek antibiyotik direncinin *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* için seftazidime; *P. aeruginosa* için sefepime karşı gösterdikleri belirtilmiştir.

Antibakteriyel direnç günümüzde enfeksiyonların tedavisinde en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Antibiyotiklere dirençli bakteriler SHİE'lerin giderek artan bir küresel sağlık sorunu olup bu bakterilerin edinilmesinde önceden antibiyotiğe maruz kalma, yoğun bakımda uzun süre kalma gibi faktörler rol oynamaktadır⁽³⁶⁾. Trakeal aspirat örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesi etkene yönelik tedavide, düşük maliyetlerin sağlanmasında ve hastanın zararlı antibiyotik etkisine maruz kalmasının önlenmesinde anahtar bir role sahiptir. Erzurum bölgesinde YBÜ'lerde tedavi gören hastaların trakeal örneklerinden izole edilen bakterilerin geniş bir tür spektrumuna sahip olduğu ve antibiyogramı yapılan bakterilerin tedavilerinde kullanılan antibiyotiklere karşı önemli ölçüde dirençli oldukları ve bu dirençlerinin 2020 yılında artmakta olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, Erzurum bölgesinde solunum yolu şikâyetleri ile YBÜ'lerde tedavi gören olguların trakeal aspirat kültürlerinde üreyen mikroorganizma spektrumu belirlenmiş; trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen patojenlerin antibiyotik direnç profilleri tanımlanarak okuyucunun ilgisine sunulmuştur. Erzurum'da YBÜ'lerde tedavi gören hastaların solunum yolu enfeksiyonlarına iştirak eden bakteri spektrumunun geniş oluşu; bu bakterilerin tedavilerinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranlarının yüksek oluşu ve bu dirençlerinin son yıllarda artmakta oluşu önemli bir sağlık sorunuyla karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir. Bu konuda klinisyenlere, diğer sağlık personeline ve sağlık politikaları uygulayıcılarına düşen öncelikli görev; toplumu antimikrobiyal direnç ve antibiyotiklerin bilinçli kullanılmaları konularında bilgilendirmektir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma; Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (04.03.2021 tarih ve 13 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Ataturk University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (03.04.2021; 13).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. He Q, Wang W, Zhu S, et al. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. *Crit Care*. 2021;25(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03484-x>
2. Raina MacIntyre C, Chughtai AA, Zhang Y, et al. Viral and bacterial upper respiratory tract infection in hospital health care workers over time and association with symptoms. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):553. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2649-5>
3. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
4. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481-504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
5. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
6. Man WH, de Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259-70. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>
7. Gaur DS, Thapliyal NC, Kishore S, Pathak VP. Efficacy of broncho-alveolar lavage and bronchial brush cytology in diagnosing lung cancers. *J Cytol*. 2007;24(2):73-7.
8. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med*. 2021;10(4):132-50. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i4.132>
9. Niederman MS. The argument against using quantitative cultures in clinical trials and for the management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl. 1):S93-9. <https://doi.org/10.1086/653055>
10. Langston SJ, Pithia N, Sim MS, Garg M, de St Maurice A, Chu A. Lack of utility of tracheal aspirates in the management of suspected pneumonia in intubated neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(6):660-5. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.57>
11. Mostafa Y, Elfattah NA, RM, Roshdy L, Ibrahim M. Value of broncho-alveolar lavage in diagnosis of newly developed lung infiltrates in mechanically ventilated patients. *Egypt J Hosp Med*. 2008;72(8):5099-105. https://doi.org/10.4103/ecdt.ecdt_94_22
12. Çelik D, Yıldız ŞT, İlgazlı A, ve ark. Ventilator ilişkili pnömoni tanısında bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması. *Solunum*. 2006;8:95-101.
13. Preacher KJ. Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence. April, 2001. [<http://quantpsy.org>] (Erişim Tarihi: 05.Mayıs.2022).
14. Lukasewicz Ferreira SA, Hubner Dalmora C, Anziliero F, de Souza Kuchenbecker R, Klarmann Ziegelmann P. Factors predicting non-ventilated hospital-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2022;119:64-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.024>

15. Rao I, Cheema PK. Evidence based guidelines for prevention of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit staff nurses. *Int J Adv Nurs Manag.* 2019;7(4):301-4.
<https://doi.org/10.5958/2454-2652.2019.00070.2>
16. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis.* 1991;13:737-42.
https://doi.org/10.1093/clinids/13.supplement_9.s737
17. Kabak E, Hudcova J, Magyarics Z, et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):756.
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4367-7>
18. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. *Turk J Intensive Care.* 2019;17:130-7.
<https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2018.94103>
19. Caskurlu H, Davarci I, Kocoglu M, Cag, Y. Examination of blood and tracheal aspirate culture results in intensive care patients: 5-year analysis. *Medeniyet Med J.* 2020;35(2):128-35.
<https://doi.org/10.5222/MMJ.2020.89138>
20. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C. T ventilatör ilişkili pnömoni tanısında endotrakeal aspirat kültürünün ve izole edilen bakterilerin değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi.* 2011;13(1):21-5.
21. Ahmed AI, Zeb M, Jilani M, Tanvir SB, Shariq A, Farooqi BJ. Susceptibility pattern of *Acinetobacter* isolates in quantitative tracheal aspirates. *Eur J Biotech Biosci.* 2015;3(8):22-7.
22. Ejaz A, Tarar MR, Naeem T, Naeem MA, Ijaz S, Qureshi M. Frequency of multidrug resistant and extensively drug resistant organisms in tracheal aspirates – Experience at a tertiary care hospital. *Biomedica.* 2016;32(2):77-82.
23. Sharma K, Gupta S, Sharma S, Sharma P. Antibigram of bacterial isolates from endotracheal aspirates in a tertiary care hospital in North India. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2019;8(6):2562-7.
<https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.806.308>
24. Vadivoo NS, Santharam P, Sudha K, et al. Dynamic bacterial profile of endotracheal aspirates and its sensitivity pattern-a cause of concern. *Int J Cur Res Rev.* 2014;06(10):112-9.
25. Gollu AL, Nitu FM, Balasoiu M, et al. The characterization of antibiotic resistance of bacterial isolates from intensive care unit patient samples in a university affiliated hospital in Romania. *Rev Chim.* 2019;70(5):1778-83.
<https://doi.org/10.37358/RC.19.5.7214>
26. Mohsen L, Ramy N, Saied D, et al. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:63.
<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0225-9>
27. Nouri F, Karami P, Zarei O, et al. Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2365-74.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S259252>
28. Dargahi Z, Hamad AA, Sheikh AF, et al. The biofilm formation and antibiotic resistance of bacterial profile from endotracheal tube of patients admitted to intensive care unit in southwest of Iran. *PLoS One.* 2022;17(11):e0277329.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277329>
29. Li C, Sapugahawatte DN, Yang Y, Wong KT, Lo NWS, Ip M. Multidrug-resistant *Streptococcus agalactiae* strains found in human and fish with high penicillin and cefotaxime non-susceptibilities [published correction appears in *Microorganisms.* 2021;9(6):1198]. *Microorganisms.* 2020;8(7):1055.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8071055>
30. Verma S, Kumari M, Pathak A, Yadav V, Johri AK, Yadav P. Antibiotic resistance, biofilm formation, and virulence genes of *Streptococcus agalactiae* serotypes of Indian origin. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):176.
<https://doi.org/10.1186/s12866-023-02877-y>
31. Herrera-Hidalgo L, Fernández-Rubio B, Luque-Márquez R, López-Cortés LE, Gil-Navarro MV, de Alarcón A. Treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis: A continuing challenge. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(4):704.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12040704>
32. Sengupta M, Sarkar R, Sarkar S, Sengupta M, Ghosh S, Banerjee P. Vancomycin and linezolid-resistant *Enterococcus* isolates from a tertiary care center in India. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):945.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13050945>
33. Fatima A, Sajjad M, Dawood K, Gohar H, Iqbal S, Kouser S. Bacteriological trends, antibiotic sensitivity and resistance patterns of human respiratory tract samples from tertiary care hospital. *Rawal Med J.* 2023;48(2):458-63.
34. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Aydemir Y, Karabay O, Altındış M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;1(4):1-8.

35. Ayvalık T, Sesli Çetin E, Şirin MC, Arıdoğan B, Yağcı S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik direnç oranları. SDÜ Tıp Fak Derg. 2022;29(3):398-404. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.1106325>
36. Priyal TP, Shahzad M, Nageswari GR, et al. Environmental colonization and transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit. Med J DY Patil Vidyapeeth. 2023;16(5):761-6. https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_210_21