



**TRAKEAL ASPIRAT KÜLTÜRLERİNDE
ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR ve
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ**

Elanur DELİGÖZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

Yüksek Lisans Tezi – 2022

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TRAKEAL ASPİRAT KÜLTÜRLERİNDE
ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR ve
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ**

Elanur DELİGÖZ

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Trakea.....	4
2.2. Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	6
2.2.1 ASYE	6
2.2.2 ÜSYE	9
2.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Etkenler ve Patogenez	10
2.4. Vücut Savunma Sistemleri ve İmmunolojisi.....	18
2.5. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavisi.....	20
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. Trakeal Aspirat Örneklerinin Alınması ve Gönderilmesi	23
3.2. Trakeal Aspirat Örneklerinin Kültürü	23
3.3. Kültürde Üremelerin Değerlendirilmesi	24
3.4. Mikroorganizmaların Tanısı.....	24
3.5. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	25
3.6. İstatistiksel Analizler.....	25
4. BULGULAR.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	50
EKLER	63
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	63
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	64
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	65

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışman hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ’a,

Ana Bilim Dalımızın değerli hocaları Prof. Dr. Halil YAZGI’ya, Prof.Dr. Hakan USLU’ya, tezimin son şeklini almasında değerli katkılarını gördüğüm Prof. Dr. Muhammet Hamidullah UYANIK’a,

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip anneme, babama ve hayat arkadaşım Kadir DELİGÖZ’e çok teşekkür ederim.

Elanur DELİGÖZ

Erzurum 2022

ÖZET

Trakeal Aspirat Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonları toplumda yaygındır ve önemli mortalite, morbidite nedenilerinden sağlık sorunlarından biridir. Trakeal aspiratlar, solunum yollarının trakeal patojenler tarafından kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu tespit etmek amacıyla alınan örneklerdir. Bu çalışma, Erzurum'daki solunum yolu enfeksiyonu ile yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların trakeal aspirat örneklerinden üreyen mikroorganizmaların belirlenmesi ve bu örneklerden sıklıkla izole edilen bakterilerin çeşitli antimikrobiklere direnç profillerinin tespit edilmesi amacıyla plânlanmıştır.

Materyal ve Metot: 2016-2020 yıllarını kapsayan beş yıllık süreç içerisinde çeşitli yoğun bakım ünitelerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 13.137 trakeal aspirat örneğinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal dirençleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgileri ve laboratuvar verileri Sisoft Sağlık Bilgi Sistemleri kullanılarak bilgisayar ortamından alınmıştır. Bu süreç içerisinde bakteri izolatlarının tanısı rutin yöntemlerle, antibiyotik dirençleri ise Mueller-Hinton agarda disk difüzyon ile ya da BD PhoenixTM cihazıyla otomatize sistemle araştırılmıştır.

Bulgular: Trakeal aspiratlarda üreyen bakterilerin %83.3'i Gram-negatif, %16.7'si Gram-pozitif idi. Aspiratlardan *Acinetobacter spp.* (%25.1), en sık üreyen bakteri olmuş bunu *Klebsiella spp.* (22.6), *Pseudomonas spp.* (%21.1) ve *Staphylococcus aureus* (%7.2) takip etmiştir. Diğer bakteriler %4'ün altında üreme oranlarıyla temsil edilmiştir. Colistin, fosfomisin, imipenem, meropenem, amikasin Gram-negatiflerde; vankomisin, teikoplanin, linezolid, tetrasiklin Gram-pozitiflerde en etkili antibiyotiklerdi. Gram-negatif bakteriler en yüksek direnci amoksisilin/klavulonat, piperasilin, seftazidim, levofloxacin ve TMP-SMX'e göstermişlerdir. Gram-pozitif bakterilerde ise stafilokoklarda en yüksek direnç penisilin, eritromisin ve trimetoprim sülfometoksazol (TMP-SMX)'e; enterokoklarda TMP-SMX, amoksosilin, ampisiline; streptokoklarda tetrasiklin, klindamisin ve eritromisine karşı gözlenmiştir.

Sonuç: Erzurum'da trakeal aspiratlardan sık izole edile bakterilerin tedavide kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda dirençli oluşu tedavi seçeneklerini kısıtlayan ve dikkate alınması gereken bir sonuçtur.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, Disk difüzyon, Erzurum, Trakeal aspirat örnekleri.

ABSTRACT

Microorganisms and Antimicrobial Resistance Profiles isolated from Tracheal Aspirate Cultures

Aim: Respiratory infections are common in the community and are one of the health problems that cause significant mortality and morbidity. Tracheal aspirates are samples taken to detect respiratory tract colonization and infection by pathogens. This study was planned to determine the bacteria grown from tracheal aspirates from patients in intensive care units with respiratory tract infections in our region and to determine the resistance profiles of bacteria isolated from the samples to various antimicrobials.

Material and Method: The growing microorganisms and antimicrobial resistance of 13.137 tracheal aspirate samples sent to the microbiology laboratory from various intensive care units during the same-year period covering the years 2016-2020 were evaluated retrospectively. Patient information and laboratory data were obtained from the computer environment using Sisoft Health Information Systems. In this process, the diagnosis of bacterial isolates was investigated by routine methods, and antibiotic resistance was investigated by the disc diffusion method on Mueller-Hinton agar or an automated susceptibility test system with the BD PhoenixTM device.

Results: Of the bacteria grown in tracheal aspirates, 83.3% were Gram-negative and 16.7% were Gram-positive. *Acinetobacter spp.* (25.1%) were the most commonly grown bacteria, followed *Klebsiella spp.* (22.6%), *Pseudomonas spp.* (21.1%) and *S. aureus* (7.2%). Other bacteria were represented with growth rates below 3%. Colistin, fosfomycin, imipenem, meropenem, amikacin in Gram-negatives; vancomycin, teicoplanin, linezolid, tetracycline were the most effective antibiotics in Gram-positives. Gram-negative bacteria showed the highest resistance to amoxocillin/clavulanic acid, piperacillin, ceftazidime, levofloxacin and TMP-SMX. In Gram-positive bacteria, the highest resistance to staphylococci is to penicillin, erythromycin and TMP-SMX; TMP-SMX, amoxocillin, ampicillin in enterococci; has been observed against tetracycline, clindamycin and erythromycin in streptococci.

Conclusion: The high resistance of bacteria isolated from tracheal aspirates in our region to antibiotics used in the treatment is a result that limits treatment options and should be considered.

Key Words: Antimicrobial resistance, Disc diffusion, Erzurum, Tracheal aspirate samples.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASY	: Alt solunum yolu
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonları
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
Cfu	: Colony forming unit = Koloni oluşturan birim
DALY	: Disability-adjusted life year = Sakatlık ayarlı yaşam yılı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü = WHO
EMB	: Eosin Methylene Blue
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
HIV	: Human immunodeficiency virus
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>
NK	: Natural Killer = Doğal öldürücü
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SARS	: Severe acute respiratory syndrome
SYE	: Solunum yolu enfeksiyonları
TKP	: Toplum kökenli pnömoni
ÜSY	: Üst solunum yolu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonları
VİP	: Ventilatörle ilişkili pnömoni
YBÜ	: Yoğun bakım üniteleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Trakeanın yapısı	5
Şekil 2.2. Solunum yolları enfeksiyonları ve başlıca patojenler	10
Şekil 4.1 Trakeal aspiratlarda üreyen Gram-pozitif bakteriler	27
Şekil 4.2. Trakeal aspiratlarda üreyen Gram-negatif bakteriler	28
Şekil 4.3. Trakeal aspiratlarda üreyen bakterilerin yıllara göre dağılımı	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Trakeal Aspirat Örneklerinin Yaş ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı	26
Tablo 4.2. Trakeal Aspirat Örneklerinin YBÜ ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı	27
Tablo 4.3. Trakeal Aspiratlarında Üreyen Bakteriler.....	29
Tablo 4.4. MRSA suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri.....	31
Tablo 4.5. MSSA Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri	32
Tablo 4.6. <i>E. faecium</i> Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri	33
Tablo 4.7. <i>Streptococcus spp</i> Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri	34
Tablo 4.8. <i>A. baumannii</i> Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri.....	35
Tablo 4.9. <i>Klebsiella pneumoniae</i> Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri.....	36
Tablo 4.10. <i>P. aeruginosa</i> Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri.....	37

1. GİRİŞ

Solunum yolları enfeksiyonları (SYE) gerek hastanede gerekse toplumda kazanılan morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklardandır. SYE'nin sık görüldüğü yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ise, hastane kökenli enfeksiyonların ve mortalite oranlarının en yüksek olduğu birimlerdir.¹

Küresel olarak, SYE en yaygın bulaşıcı hastalıklar arasında yer almaktadır.² SYE farklı tür patojenlerden kaynaklanabilir ve genellikle “alt solunum yolu enfeksiyonları” (ASYE) ve “üst solunum yolu enfeksiyonları” (ÜSYE) olmak üzere iki ana gruba ayrılır.³ SYE'leri viral veya *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Bordetella boğmaca* (*B. pertussis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) ve *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) gibi bakteriyel patojenler oluşturur.⁴

İnsanda geniş bir yüzey alanına sahip solunum yollarının üst kısmı bakterilerin yoğun bir şekilde bulunduğu vücut bölgeleridir.⁵ Daha önce sağlık açısından steril olarak kabul edilen akciğerlerin son on beş yılı aşkın bir süredir kültürden bağımsız yeni mikrobiyal tanımlama tekniklerinin kullanıma girmesi sonucunda, çeşitli mikrop topluluklarını barındırdığı ortaya çıkarmıştır.⁶ Çocukluğun ilk aylarında oluşan nazofaringeal flora çeşitli nedenlerle *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) dâhil olmak üzere çok çeşitli patojen mikroorganizmalarla kolonize olabilmektedir. Öyle ki her bireyin yaşamı boyunca en az bir kez bu patojenlerle kolonize olmasının muhtemel olduğu belirtilmektedir.⁷ Solunum yolu, oksijen ve karbondioksit değişiminden sorumlu burun deliklerinden akciğer alveollerine kadar uzanan farklı bölgelere sahip karmaşık bir sistemdir. Solunum yollarının farklı nişlerinde bulunan özgün bakteri toplulukları muhtemelen solunum patojenlerinin kolonizasyonuna

engel olan bir bariyer rolü oynamaktadır.⁸ Solunum yolları mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar aynı zamanda solunum fizyolojisi ve bağışıklığın şekillenmesi, olgunlaşması ve sürdürülmesinde de rol oynayabileceği bu suretle konakçı için faydalı olabileceği bilinmektedir. Mikrobiyota, akciğer dendritik hücrelerinin aktivitesini, onların B hücrelerinde IgA sınıf değiştirmesini daha iyi indükleyebilmelerini sağlamak için düzenler ve bu da intranazal aşılarla daha iyi yanıt vermesinde de etkili olur.⁹

Akciğer kanserleri dâhil çeşitli solunum yolu hastalıklarını tanılamada nazofaringeal yıkama/aspirasyon örneklerinin yanı sıra balgam, orofaringeal sürüntüler, bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşiyal fırça ve plevral mayiler sıklıkla kullanılan solunum yolu örneklerdir.¹⁰ Ayrıca antijen ve antikor ve nükleik asit tespiti amacıyla serum, plazma, idrar, dışkı, gastrik lavaj gibi solunum dışı örnekler de SYE tanısında kullanılmaktadır.¹¹ Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) gibi ASYE'den şüphelenildiğinde, etiyolojik patojeni tanımlamak için hastanın bronkoskopik fırça, BAL veya endotrakeal aspirasyon ile alınan örneklerin kantitatif kültürünün gerektiği belirtilmektedir.¹² Trakeal aspirat kültürleri, SYE'si olan hastalarda tanı amaçlı olarak sıklıkla kullanılan ve antibiyotik tedavisini yönlendirme özelliği olan bir mikrobiyolojik yöntemdir. Trakeal sekresyonların elde edilmesi nispeten basit, minimal invaziv işlem gerektiren ucuz işlemlerdir. Buna rağmen, pozitif trakeal aspirat kültürlerinin klinik uygulamada enfeksiyon taraması için kullanılan klinik, laboratuvar veya radyografik belirteçlerle anlamlı şekilde ilişkili olmadığı; hastaların gereksiz uzun süreli antibiyotik maruziyetine neden olabileceğini vurgulayan araştırmacılar vardır.¹³

Solunum örneklerinin değerlendirilmesinde, mikrobiyolojik ve sitolojik yanlış pozitif veya yanlış negatif tanı, tedaviyi de yanlış yönlendireceğinden tedavide başarısızlığa neden olabilecektir. Solunum yolu örneklerinden etiyolojik ajanın doğru

tanımlanması ve antibiyogram sonucuyla desteklenmesi tedavide başarıda anahtar rol oynayacaktır.

Günümüzde trakeal aspirat kültürlerinden sıklıkla izole edilen Gram-negatif bakterilerin karbapenemlere; *S. aureus* gibi önemli Gram-pozitif patojenlerin metisiline direnci önemli bir sağlık sorunudur. Erzurum'da trakeal aspiratlardan izole edilen bakterilerin antimikrobiyal dirençlerinin yıllar içinde nasıl bir değişim içinde olduğu bilinmemektedir. Bu nedenlerle Erzurum'da trakeal aspiratlardan izole edilen bakteri spektrumunun ve yıllar içinde antimikrobiyal direnç profillerinde nasıl bir değişim gösterdiğinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasının amaç ve hedeflerini aşağıdaki şekilde belirledik:

1. Bu çalışmada Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde solunum yolu şikâyetleri ile YBÜ'lerinde yatarak tedavi gören olguların trakeal aspirat kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların prevalansını belirlemek.
2. Sıklıkla izole edilen ve antibiyogramları gerekli olan patojenlerin antimikrobiyal direnç profillerini değerlendirmek.
3. Erzurum'da SYE etkenlerinden korunma ve gereken sağlık tedbirleri hakkında öneriler sunmak.

2. GENEL BİLGİLER

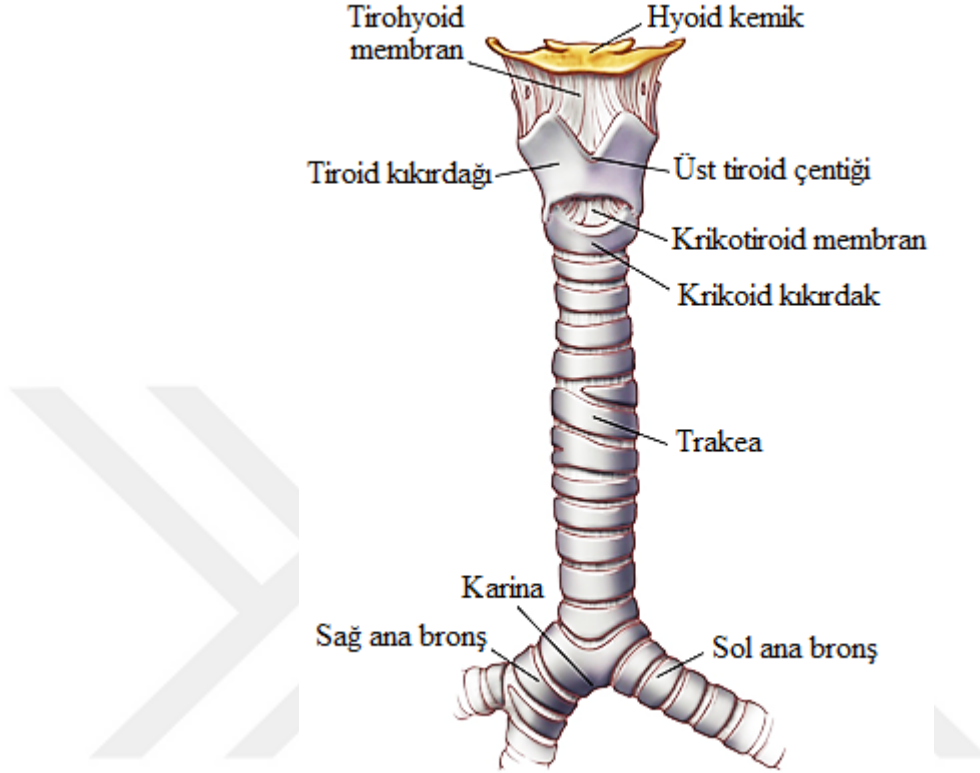
Solunum sistemi enfeksiyonlarının varlığının mikrobiyolojik olarak tanımlanması solunum yolu örnekleri üzerinden yapılır. Solunum yollarında mikroorganizmaların enfeksiyonları bu sistemin yapısı ve içeriğiyle ilişkili olabilmektedir. Aşağıda bu vücut bölgesinin enfeksiyonlarla ilişkisi ve bu bölgenin enfeksiyonlarından sıklıkla ilişkili olan mikroorganizmalar hakkında bilgiler sunulmuştur.

2.1. Trakea

Trakea, krikoid kıkırdağın tabanından başlayıp karinaya kadar uzanan tüp benzeri bir yapıdır.¹⁴ Trakea (nefes borusu), gırtlığın alt kısmından yaklaşık olarak altıncı ila yedinci servikal vertebra seviyesinde dördüncü ila beşinci torasik vertebraya ulaşan 1.5 ila 2 cm genişliğinde ve 10 ila 13 cm uzunluğunda yarı esnek bir tüptür.^{15,16} Trakeanın iskelesi, C-şekilli kıkırdaktan yapılmış ön ve yan duvarları ve C'nin kollarını birbirine bağlayan arka membranöz duvarı olan 18 ila 22 D-şekilli "halkadan" oluşur. Trakealis kası bu duvarın arka yüzünde uzunlamasına uzanır ve ön yemek borusuna bitişiktir. Kıkırdak arası bir zar, üst kıkırdağın alt kenarını aşağıdaki kıkırdağın üst kenarına bağlar. Nefes borusunun cm başına yaklaşık iki kıkırdak halkası vardır ve her nefes borusu halkasının yüksekliği ortalama 4 mm'dir. Trakea duvarının kalınlığı ortalama 3 mm'dir. Trakeanın ortalama dış çapı koronal ve sagittal boyutlarda sırasıyla 2.3 ve 1.8 cm'dir.¹⁶ Şekil 2.1 'de trakea'nın yapısı 16 nolu kaynaktan Türkçe'ye adapte edilmiştir.

Trakea sırasıyla üst ve alt torasik giriş seviyesinde ayrılmış servikal ve torasik bölümlere sahiptir. Trakeanın servikal bölümlerine kan temini, subklavyen arterin yanal olarak girdikleri ve üst, alt ve önden anastomoz yaptıkları dallardan gelir. Torasik kısımlar kan beslemesini aorttan ayrılan bronşiyal arterlerden alır. Trakea özofagus,

vagus siniri, tekrarlayan laringeal sinirler, tiroid, karotid arterler, juguler damarlar, innominat arterler ve damarlar, pulmoner gövde, azigos veni yakınındadır.¹⁴



Şekil 2.1. Trakeanın yapısı

Trakea, dış dünya ile akciğerlerin parankimi arasında bir kanaldır. Atmosferdeki oksijen inspirasyon sırasında akciğerlere, karbondioksit ise ekspirasyon sırasında akciğerlerden atmosfere verilir. Bifurcatio tracheae tracheanın ana bronşlara ayrıldığı bölümdür. Karina ise trakeanın iç yüzündeki orta hatta bulunur. Karina trakeadan ayrılan kollara bronkus denir ve akciğer içinde ince dallara ayrılarak ilerler.

Trakeanın lümen çapı, normal solunum, ventilasyon ve valsava manevraları sırasında meydana gelen intralüminal basınçtaki değişikliklere göre değişir. Öksürük arka duvarın trakealis kasının kıkırdaklı C kollarını birbirine çekmesine neden olarak lümeni daraltır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) durumunda halka yumuşaması, arka

duvar kalınlaşması durumunda lümenin ön-arka daralmasına ve bunun sonucu olarak ekspirasyon veya öksürük sırasında lümen tıkanıklığına neden olabilir.

Trakea lümen mukozası, mukus üreten goblet hücreleri içeren siliyer yalancı çok katlı epitel ile kaplanmıştır. Mukoza ayrıca submukozadaki mukus bezlerini trakeal lümen yüzeyine bağlayan kanalları da barındırır. Yüzey mukus ve kirpikler ortaklaşa hareket ederek hava yoluna giren partikülleri veya mikroorganizmaları yakalar ve dışarı atar. Havadaki tahriş edici maddelere maruz kalanlar, uzun süreli sigara içenler, mukus üretimini ve kusurlu siliyer fonksiyonunu artırarak, solunum yollarını temizlemek için onları etkili bir öksürüğe bağımlı hale getirir.¹⁶

2.2. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

SYE'lerin en sık olarak, bağışıklık ve solunum sisteminin en hızlı geliştiği yaş olan erken çocukluk döneminde ortaya çıktığı; bu enfeksiyonların prevalansının enfeksiyonun tipine göre değiştiği belirtilmektedir.¹⁷ Solunum yollarında bakteri, virüs, fungus, protozoon ve helmint gibi her türden patojen grubuna dahil çeşitli türler enfeksiyon yapabilmektedir. Aşağıda solunum yolları tiplerine göre enfeksiyonlar ve etiyolojik ajanlar özetle verilmiştir.

2.2.1 ASYE

Alt solunum yollarında enfeksiyonlar daha çok viral veya bakteriyel etkenler rol oynamaktadır. Virüsler çoğu bronşit ve bronşiolit vakasına neden olur. Toplum kökenli pnömonilerde en sık görülen bakteriyel ajan *S. pneumoniae*'dir. Atipik pnömonilere *M. pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Legionella*, *Coxiella burnetti* ve virüsler gibi ajanlar neden olur. Nozokomiyal pnömoniler ve bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pnömoniler, baskın organizmalar olarak Gram-negatif organizmalardan stafilokoklara kadar değişen bir etiyolojiye sahiptir.^{18,19}

ASYE, bakteri, vitrick, mantar ve hatta parazitlerin neden olduğu, dünya çapında bulaşıcı hastalıklara ve yüksek ölüm oranlarına neden olan ve trakea, bronşlar, bronşiyoller ve akciğer iltihaplanmasını içerir.²⁰ Günümüzde, bakteriyel enfeksiyonlar ASYE'lere egemen olmuştur.²¹ Tedaviler için hızlı ve doğru patojen tanısı zorunludur, ancak ASYE'lerin mevcut tanı ve tedavisi hala ampiriktir. Şu anda, kullanılan geleneksel yöntem, yaklaşık 3 gün süren ve nispeten zaman alan standart kültür yöntemidir.²²

ASYE'ler, dünya çapında, özellikle beş yaşından küçük çocuklarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir ve küresel olarak 704.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır.²³ *S. pneumoniae* 90'dan fazla serotipi ile toplum kökenli akut bakteriyel pnömoninin en yaygın tanımlanan etkeni olmaya devam etmektedir.²⁰ Bakteri kaynaklı ASYE'lerin tedavisi antibiyotiklerle yapılır. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaynaklanan sekellerin yanı sıra antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını engellemek için ASYE etiyolojisinin zamanında ve doğru bir şekilde tanımlanması gereklidir. C-reaktif protein ve prokalsitonin değeri ASYE'lerin bakteriyel ve viral etiyolojilerini ayırt edilmesinde yararlıdır.²⁴ ASYE'ler, dünya genelinde tüm yaşlarda altıncı önde gelen ölüm nedenidir.²¹ Yaşlıların, genç yetişkinlere kıyasla ASYE geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve dünyada 3.5 milyon ölüme yol açtığı bildirilmektedir.²⁵

ASYE'ler pnömoni, bronşit veya bronşiolit (küçük çocuklarda) ve diğeri akciğer alveolar ve solunum yolu enfeksiyonlarını içerir ve bakteriler, virüsler, mantarlar ve hatta parazitlerden kaynaklanır. Hastaneye yatıştan sonra dört gün içinde ortaya çıkan erken tip pnömonilerden *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* ve Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşları neden olurken beşinci günden sonra ortaya çıkan geç tip pnömonilerden çoğunlukla Gram-negatif çomaklar sorumlu olmaktadır. Antibiyotik öncesi dönemlerde *S. pneumoniae*, yetişkinlerdeki pnömoni olgularının %90'ından fazlasına neden olurken 1950'den sonra pnömokokların neden olduğu pnömoni oranı

azalmaya başladığı bakteriyel etiyolojilerin insidansının özellikle PPSV23 ve PCV13 gibi pnömokok polisakkarit aşılardan kullanıma girmesiyle azaldığı ifade edilmektedir.^{26, 27}

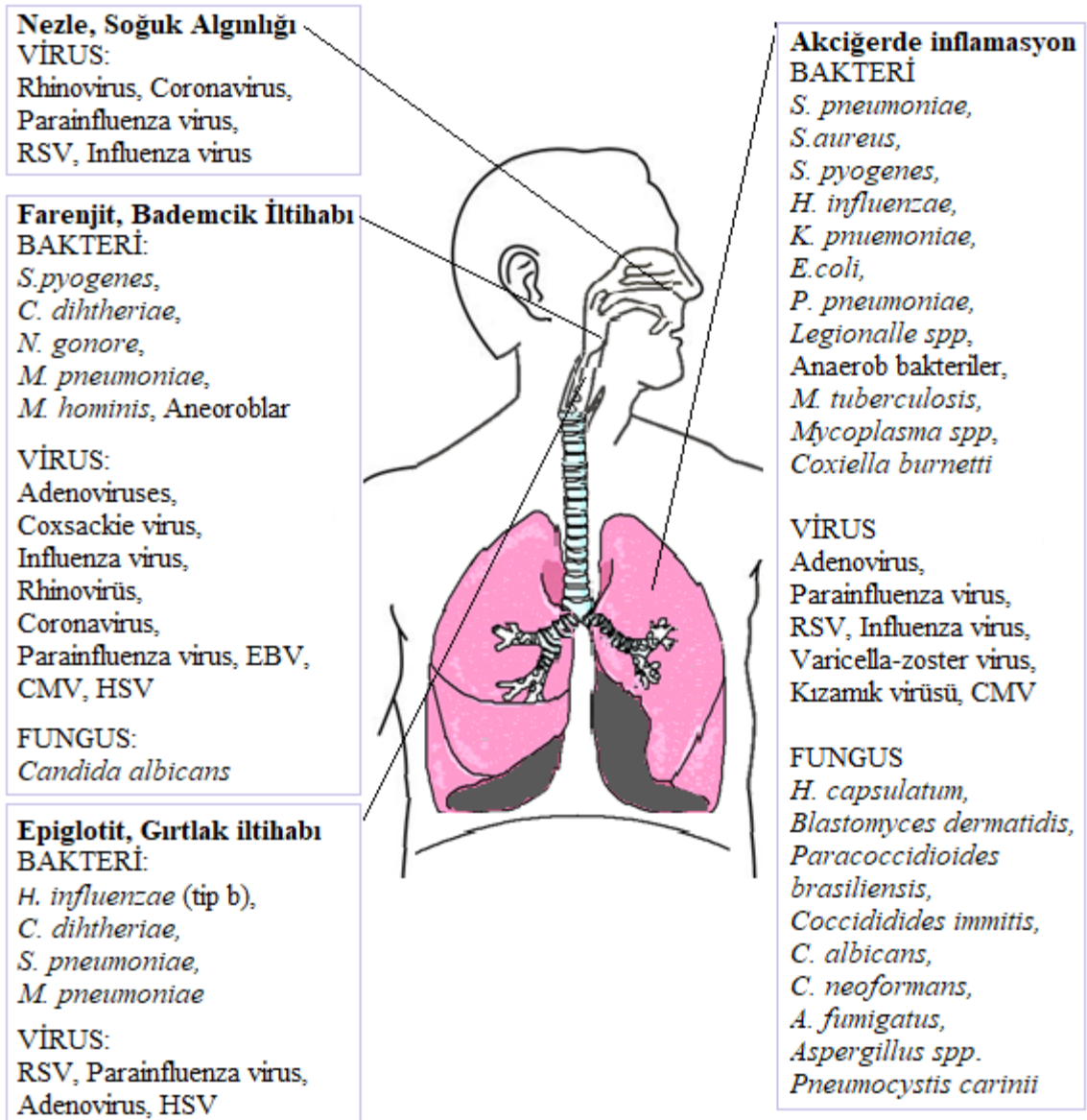
Viral etiyolojiler hastaların %25'inde tanımlanmıştır, Bu hastaların birçoğunda viral solunum yolu patojenleri ile bakteriyel koenfeksiyonlar vardır ve bu da bakterilerin mukosilyer klirensinin azalmasına neden olur. Bu patoloji *S. pneumoniae*'nin klirensini azaltan *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae*'nin solunum yolları epitel hücrelerine yapışmasını indükleyen Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) tarafından da oluşturulur.²⁸ Bu durum, hastaların tanımlarını karmaşıklaştıran bazı solunum yolu patojenleri, kolonizasyonu olan sağlıklı hastalarda sıklıkla saptanır.²⁹

Toplum kökenli pnömoni (TKP), genel popülasyonda yüksek prevalansı olan majör bir solunum yolu hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde pnömoninin mali yükü 2010 ve 2012 yılları arasında yaklaşık olarak 10 milyar dolar olarak bildirilmiştir.³⁰ Radyolojik TKP kanıtı olan yetişkin hastaların %38'inde bir patojen tanımlanmış, bu patojenlerin %62'si virus, %29'u bakteri, %7'si virus + bakteri ve %2'si fungus ya da mikobakteri olarak tanımlanmış ve en yaygın patojenlerin rhinovirus, influenza virus ve *S. pneumoniae* olduğu bildirilmiştir.³⁰ Kapsül antijenine göre 90'dan fazla serotipi olan *S. pneumoniae*, TKP'nin en sık tanımlanan bakteriyel etkeni olmaya devam etmektedir.³¹ Avrupa Birliği'nde, hastaneye yatış oranları %20 ile %50 arasında değişen yılda yaklaşık 3.370.000 TKP olgusu beklenmektedir.³² Pnömoninin diğer bakteriyel etkenleri arasında *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* (genellikle tiplendirilemeyen) ve *K. pneumoniae* bulunur. Ancak bunlar nadirdir ve sıklıkla KOAH veya alkolizm gibi bir komorbidite ile ilişkilidir. Finlandiya'da yürütülen 3 yıllık prospektif bir çalışmada, çocuklarda TKP etiyolojisi %85 oranında saptanmış, bunların %62'sinin viral, %53'ünün bakteriyel ve %30'unun koenfeksiyon olduğu; *S. pneumoniae*'nin en sık tanımlanan patojen olduğu bildirilmiştir.³³

2.2.2 ÜS YE

ÜS YE'ler soğuk algınlığı, epiglottit, tonsillit, rinosinüzit, larenjit, farenjit ve akut otitis mediayı içeren sağaltımı için dünyada milyarlarca dolar harcanmasına neden olan ve yetişkinler arasında en sık görülen enfeksiyonlardır.³⁴ ÜS YE'ler patojen etkenlerle karşılaştıktan bir iki gün sonra 1-3 haftaya kadar süren öksürme, hapsırma, boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, düşük dereceli ateş, halsizlik ve miyalji gibi semptomlara neden olur. En sık görülen ÜS YE etkenleri arasında direkt temasla kolayca bulaşan influenza virus, rhino virus ve adeno virus gibi viral etkenlerin yer aldığı görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her yetişkinin yılda iki ila dört solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği; rinovirüslerin soğuk algınlığı vakalarının yüzde 20-30'undan sorumlu olduğu; etkili antimikrobiyal ajanların yaygın olarak kullanılmasına rağmen, pnömonilerin, hastaneye yatırılmayan yetişkinler için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam ettiği bildirilmektedir.³⁵

ÜS YE etiyojisinde bakteriler de önemli yer tutarlar. Akut otitis media çocukluk döneminde çok sık görülen ÜS YE'lerden biridir. Sıklıkla *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* daha az olarak da özellikle koliformlar, *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) ve *S. aureus* tarafından oluşturulur.³⁶ Faringeal duvarın iltihaplanmasıyla kendini gösteren akut farengotonsillite hemolitik streptokoklar; nazal ve paranazal sinüslerde iltihaplanma ile karakterize olan akut bakteriyel rinosinüzit de *H. influenzae* neden olabilmektedir. Soğuk algınlığı, farenjit, tonsillit ve otitis media genellikle iyi huylu, geçici ve kendini sınırlayan enfeksiyonlardır ancak bu enfeksiyonlar küçük çocuklarda ve bebeklerde ciddi sonuçlara neden olabilmektedir.³⁷ Virüsler üst solunum yollarına bulaşabilir ve bazen de alt solunum yollarında enfeksiyona neden olabilir. Diğerleri solunum yollarından girer farklı organlara geçerler.³⁸ S YE'ler ve etiyojik ajanları Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Solunum yolları enfeksiyonları ve başlıca patojenler

2.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Etkenler ve Patogenez

Grip, boğmaca, tüberküloz ve *H. influenzae* gibi birçok solunum yolu patojeni günümüzde oldukça iyi kontrol edebilmesine rağmen pnömokokların yaklaşık bir asır öncesinden bugüne kadar dünya çapında toplum kökenli pnömoninin ana nedeni olmaya devam ettiği ifade edilmektedir.³⁹ Küresel olarak başlıca ölüm nedenleri arasında yılda

3,4 milyon ölümlle ağırlıklı olarak 5 yaşın altındaki çocukları etkileyen alt solunum yolu enfeksiyonları ilk sırada yer almaktadır.⁴⁰

Çeşitli göstergeler, akut SYE'ler morbidite ve mortalite yoluyla halk sağlığı üzerindeki büyük küresel etkisini göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, akut SYE hastalıkları, ölüm veya sakatlık yoluyla kaybedilen yılları ifade eden "engelliliğe ayarlı yaşam yılları" (Disability Adjusted Life Years) nin önde gelen nedenlerinden biridir.⁴¹ Otuz yılı aşkın bir süreden beri ASYE'ler, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ve Arap dünyasında DALY'lerin önde gelen nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkların en yakın rakibi olduğu; yoksulluk, hava kirliliği, yetersiz beslenme, sigara, kronik akciğer hastalıkları gibi çeşitli faktörler ASYE'nin artışına katkıda bulunduğu belirtilmektedir.⁴² ASYE, kalp ve ensefalik damar hastalıklarından sonra dünyada üçüncü önde gelen ölüm nedenini temsil etmektedir; ancak ekonomik durumu düşük ülkelerde ilk sırayı alırlar.⁴¹ Virüsler yüksek bulaşıcılıkları nedeniyle akut SYE'lerin çoğundan sorumludur. Virüslerin bazıları, hedef organ olarak solunum sistemini seçtikleri için "solunum virüsleri" grubuna dâhil edilmiştir. "Solunum virüsleri" grubu; influenza virus (IV), insan solunum sinsityal virusu (HRSV), insan rhinovirus (HRV), insan metapneumovirus (HMPV), parainfluenza virusu, corona virus ve adenovirus gibi daha çok RNA viruslarının baskın olduğu bir gruptur.⁴³ Bununla birlikte, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde aktifleşen CMV, HSV, EBV ve ayrıca sistemik enfeksiyonlara yol açan kızamık, enterovirüs, hantavirüs gibi diğer virüsler de solunum sistemini tehlikeye atabilmektedir.⁴¹ Viral solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisini belirlemek için klinik semptomların yeterli olmadığını, konak savunma mekanizmalarının semptomatoloji için kritik olduğu belirtilmektedir.⁴⁴

Patogenez, virüs enfeksiyonunun hastalığa yol açma sürecidir. Bu süre patojenik mekanizmalar, virüsün bir vücut bölgesine (giriş yerine) adsorbsiyonu ve penetrasyonu,

girdiği hücrede replikasyonu ve daha sonra hastalığın veya virüsün çevreye yayılmasının meydana geldiği hedef organlara yayılması ve enfekte ettiği hücrelerde yeniden çoğalmayı içerir. Viral enfeksiyonların çoğu subklinik, bu da virüslere karşı vücut savunmasının, enfeksiyonu büyük ölçüde durdurduğu için hastalık semptomlarının ortaya çıkışını engellediğini düşündürür. Bu görünmeyen enfeksiyonlar virüsün toplumda yayılması için ana kaynağını oluşturur ve bağışıklık sağlar. Hastalık her zaman hedef organda başarılı virüs replikasyonunu takip etmez; virüsün, temel hücrelere doğrudan zarar verecek, enfekte dokulardan toksik maddelerin salınmasına neden olacak, hücresel genlere zarar verecek veya konakçının virüs antijenlerinin varlığına karşı bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak dolaylı olarak organ fonksiyonuna zarar verecek kadar çoğalması durumunda ortaya çıkar.⁴⁵

Viral enfeksiyonun seyri, konakçının yaşı, bağışıklık durumu, sigara kullanımı gibi konakçı faktörlerine; virüs miktarı, türü, serotipi gibi viral faktörlere; mevsim, hava durumu, nem, kirlilik, coğrafi konum, kırsal/kentsel ortam, hastane/toplum gibi çevresel faktörlere bağlıdır.^{41,46, 47}

Başta influenza olmak üzere akut SYE'ler okul çağındaki çocuklarda yaygındır ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bu grup çocukların kış aylarında yaklaşık %30-40'ını etkilendiği bildirilmektedir.⁴⁸ ASYE; trakeit, bronşit, bronşiolit ve pnömoni dahil olmak üzere trakea, bronş ve akciğer enfeksiyonlarını ifade eden virüslerin baskın olduğu hastalıklardır. Çocuklarda yaygın görülen akut bronşiyolit olgularının %50'sinden fazlasına neden olan virus RSV'dir.⁴⁹ Giderek artan bir şekilde, bu virüsler, yaşlılar da dâhil olmak üzere yetişkinlerde ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde önemli bir solunum yolu hastalığı yükü ile ilişkilendirilmektedir. İnfluenza ve RSV dahil olmak üzere solunum yolu virüslerinin çoğu özellikle yaşlılarda önemli morbidite ve mortaliteye yol açmakta, yaşlıların günlük yaşam görevlerini yerine getirme yeteneğini engelmekte ve

yaşlı bireyler ve aileleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaktadır.⁵⁰ SYE'lere neden olan virüslerin periyodikliği ve mevsimselliği ılıman iklimlerde iyi bilinmektedir. Özellikle influenza tip B ve parainfluenza gibi virüsler genellikle iki yılda bir farklı şiddetlerde salgınlara neden olabilmektedir. Tropikal iklimlerde RSV ağırlıklı olarak yağışlı mevsimde meydana gelirken, influenza aktivitesi yıl boyunca, kurak mevsimde belirgin bir zirve yapar, yağışlı mevsimlerde daha az bir zirve ile meydana gelir.

Küçük çocuklarda akut SYE'lerin nedenleri arasında, en fazla sayıda olgudan sorumlu mikroorganizmalar *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dir; bunların ardından tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşları ve *H. influenzae* tip B (Hib) gelmektedir.⁵¹

Trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen bakterilerden biri *E. coli*'dir. *Enterobacteriaceae* familyasına ait çomak biçimli Gram-negatif bir bakteri olan *E. coli*, ilk olarak 1885 yılında Theodor Escherich tarafından bebek dışkılarından izole edilmiş ve karakterize edilmiştir.⁵² *E. coli*, insan ve hayvanların normal bağırsak mikrobiyotasının üyeleridir. Bu zararsız kommensal organizmalar, ek virülans faktörleri kazandıklarında bağırsak ve bağırsak dışı hastalıklara neden olabilen bir insan patojeni haline dönüşebilmektedir. Şu ana kadar çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklardan idrar yolu enfeksiyonlarına kadar çeşitli hastalıklara neden olan dokuz enterik *E. coli* patotipi tespit edilmiştir. Bunlar; bağırsak bozukluklarından sorumlu olan enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik (EHEC veya Shiga toksini üreten *E. coli*, STEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC veya EAggEC) ve difüz adezyon *E. coli* (DAEC) olmak üzere yedi bağırsak patovarı ve neonatal menenjit (NMEC) ile ilişkili *E. coli* ve üropatojenik *E. coli* (UPEC) olmak üzere iki ekstra-intestinal patovarlardır.⁵³ Bu patotipler, virülans ve patogeneze aracılık etmek için konakçı hücrelerin fonksiyonlarını bozan birçok virülans faktörü ve efektörleri kullanır. Bu bakteri, bağırsak dışında diğer doku ve organlarda sıklıkla tek başına

enfeksiyon yapar ya da enfeksiyonlara iştirak ederler. Ancak *E. coli* kaynaklı solunum yolu enfeksiyonları nadirdir. *E. coli* pnömonisi, daha önce bu organizma ile kolonize olmuş üst solunum yolu salgılarının mikroaspirasyonundan da kaynaklandığı için nozokomiyal pnömoninin bir nedeni olduğu, bununla birlikte, diabetes mellitus, alkolizm, KOAH ve İYE gibi altta yatan hastalığı olanlarda *E. coli* pnömonisi toplum kökenli olabileceği ifade edilmektedir. Ancak *E. coli* pnömonisinin patofizyolojisi hakkında çok az şey bilindiği genel olarak, ekstraintestinal *E. coli* virulansının enfeksiyon bölgesine bağlı olarak kümülatif bir etkiye sahip olan çok sayıda virülans geninin bir kombinasyonuna dayandığı düşünülmektedir.⁵⁴

Trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen bir diğer bakteri olan *A. baumannii* son yıllarda enfeksiyon prevalansında önemli bir artış gösteren Gram-negatif, zorunlu aerob, kokobasil görünümlü, hastane enfeksiyonlarının en yaygın nedenlerinden biri olan fırsatçı bir patojendir. Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve hastanede yatan kritik hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin, DSÖ'nün acilen yeni terapötiklerin gerekli olduğu bir numaralı kritik öncelikli patojen olarak kabul ettiği, önemli bir müdahale olmadan hastane kaynaklı *A. baumannii* enfeksiyonlarının yakında tedavi edilemez hale geleceğine dair endişelerin arttığı ifade edilmektedir.⁵⁵ Bu organizma esas olarak hastane enfeksiyonları ile ilişkili olmasına rağmen, son yıllara gelindiğinde neden olduğu enfeksiyon tipleri değişmiştir. Bugün insan enfeksiyonlarında en sık yer alan bir bakterilerden olan Acinetobakterlerin enfeksiyonlarının çoğu solunum yollarıyla ilişkilidir.⁵⁶

Trakeal aspiratlardan *Pseudomonadaceae* ailesinin üyesi olan *P. aeruginosa* sıklıkla izole edilir. *P. aeruginosa* toprak, su, bitki, böcek gibi farklı habitatlara mükemmel uyum gösteren Gram-negatif, çomak biçimli, oksidaz ve katalaz üreten

zorunlu aerop non-fermantatif bir bakteridir. *P. aeruginosa*, özellikle bağıışıklığı baskılanmış ve hastanede yatan hastalarda inatçı çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlarla yüksek prevalans ve ölüm oranları ile karakterize hastane ve VIP'in önemli bir nedenidir.⁵⁷ Birçok *P. aeruginosa* enfeksiyonunun patogenezi, biyofilm oluşturma yeteneğine, mukozal yüzeyleri kaplayabilme yeteneğine veya hastanın invaziv cihaz kullanımına bağılı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle YBÜ hastaları bu bakteri ile hastane kökenli pnömoniye yakalanma riski altındadır.⁵⁸ Yapılan bir çalışmada VIP olgularında *P. aeruginosa* %31 oranıyla en sık izole edilen bakteri olmuştur.⁵⁹ Beta-laktamlara karşı direnç *P. aeruginosa*'da plazmid aracılığı ile kodlanan TEM-1, LCR-1, NPS-1, OXA-1, OXA-2, OXA-3, OXA-5, OXA-6, CARB-4, PSE-1 (*P. aeruginosa*'da en yaygın tip), PSE-2, PSE-3 ve PSE-4 dâhil en az 13 β-laktamaz tanımlanmıştır.⁶⁰ Bu bakterinin genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten suşları seftazidim, seftriakson, sefotaksime karşı dirençli hale gelen suşlarıdır.⁶¹ Kistik fibroz (KF), KF dışı bronşektazi ve KOAH gibi hastalıklarla ilişkili *Pseudomonas aeruginosa* ile kronik akciğer enfeksiyonları genellikle antibiyotik tedavisine karşı dirençli olduğundan enfeksiyonlarına karşı bakteriyofaj tedavisinin kullanımı ile ilişkili uygulama ve çalışmalar gündeme gelmiştir.⁶²

Trakeal aspirat kültürlerinden sık olarak izole edilen *K. pneumoniae* ilk olarak 1882 yılında Carl Friedlander tarafından pnömoniden ölen hastaların akciğerlerinden izole edilen, su, toprak ve hayvanlar dâhil olmak üzere doğada her yerde bulunan Gram-negatif, kapsüllü bir bakteridir.⁶³ *K. pneumoniae*, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonları ve sepsis gibi hayatı tehdit eden hastalıklara neden olmakta ve özellikle yenidoğanlar, yaşlılar ve bağıışıklığı baskılanmışlarda önemli sorunlar yaratmaktadır. İlk olarak Asya'da tanımlanan hipervirulent *K. pneumoniae* (hvKp), küresel bir patojen olarak yayılmış, klasik *K. pneumoniae*'den daha öldürücü olan ve

genellikle sağlıklı bireylerde toplum kökenli enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. HvKp suşlarının karaciğer apselerine, göz, akciğer ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere uzak bölgelere metastaz yapma kabiliyeti yüksektir.⁶⁴

Patojenik bir Gram pozitif kok biçimli bakteri olan *S. aureus*, insan derisi ve mukoza zarlarında her yerde bulunan bir kommensal bakteri olup trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen bir diğer bakteridir. Sağlıklı bireylerin %80'ine varan oranda mevcut olması nedeniyle hastane ve toplum ortamlarında çeşitli enfeksiyonlardan sorumludur.⁶⁵ Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hem hastane hem de toplum kaynaklı çok çeşitli enfeksiyonlar dahil olmak üzere dünya çapında önde gelen bir enfeksiyon nedeni olup en yaygın olarak bakteriyemi, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve septik artrite neden olmaktadır.⁶⁶ *S. aureus* YBÜ'lerindeki hastalarda VIP'in en önemli etkenlerinden biridir. MRSA risk faktörleri arasında KOAH, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, önceden antibiyotik ya da steroid almak ve önceden bronkoskopi yaptırmış olmak sayılabilir.

S. pneumoniae laktik asit bakterilerinin üyesidir ve trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen Gram-pozitif koklardandır. Streptococcus cinsine ait bakteriler, patojenik veya kommensal organizmalar olarak hayvan konakçılarıyla birlikte yaşar. İnsan patojenleri, *S. pyogenes* (Lancefield grup A) ve *Streptococcus agalactiae* (grup B) gibi beta-hemolitik türleri ve ayrıca insan karyojenik türleri *Streptococcus mutans*'ı içerir. Bazı ortak streptokok türleri bazen fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. *S. pneumoniae*, akut bakteriyel pnömoni ve orta kulak iltihabının başlıca nedenidir. Bu bakteri aynı zamanda insanların boğazını ve üst solunum yollarını kolonize eden geçici bir kommensaldir. *S. pneumoniae* izolatları polisakkarit kapsüllerinde farklılık gösterir ve en az 90 farklı kapsül tipi tanımlanmıştır.⁶⁸ Bakteri polisakkarid kapsülü ile opsonizasyon ve fagositozdan korunur. ÜSY'yi kolonize eder ve orofaringeal sekresyonların

mikroaspirasyonu ile akciğeri invaze eder. Bu patojen toplum-kökenli pnömoninin en sık etkeni olarak bilinir.⁶⁹ Sigara kullanmak, KOAH ve önceden antibiyotik kullanmamış olmak *S. pneumoniae* için önemli risk faktörleridir. Sigara içenler ve KOAH'lı hastalar bakteriyemik olmayan hastalara göre daha uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyduğu rapor edilmiştir.⁷⁰ Dünya çapında yılda yaklaşık 1,1 milyon ölüm, az gelişmiş ülkelerdeki tüm ölümlerin %9'u *S. pneumoniae* enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Ancak *S. pneumoniae* enfeksiyonları gelişmekte olan dünya ile sınırlı olmayıp ABD'de ilk 10 ölüm nedeninden biri olmaya devam etmektedir.⁶⁸ *S. pneumoniae*'nin pnömonideki izolasyon oranları, örnekleme ve tanımlama yöntemine bağlıdır ve gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda oldukça değişkendir.^{71,72} *S. pneumoniae*'ye bağlı tahmini pnömoni insidansı da büyük ölçüde değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yılda 100.000 çocuk başına 18.1'den neredeyse 200'e insidans oranları tanımlanmıştır.^{71,73,74} *S. pneumoniae* 'nin izolasyon sıklığına rağmen, bu organizmaya bağlı pnömoni mortalitesine ilişkin çok az spesifik tahmin vardır. Gelişmiş ülkelerde pnömokok pnömonisi için en yoğun sezon kış mevsimidir.⁷⁵

Fungal etkenler içinde trakeal aspiratlardan en sık izole edilen organizmalar *Candida spp.*'lerdir. *Candida spp.* Ascomycota filumuna, çok çeşitli insan patojenik mantarları içeren Saccharomycotina subphylum'a ait insanlardan en sık izole edilen ökaryotik organizmalardır. *Candida spp.* çoğunluğu asemptomatik olan sağlıklı bireylerin önemli bir kısmının solunum yollarını kolonize edebilmektedir. Tanımlanmış yaklaşık 200 *Candida* türünden sadece 20'si insanlarda hastalık nedeni olarak gösterilmiştir. *Candida* türleri fungal patojenlerinin neden olduğu tüm hastane enfeksiyonlarının %8-10'undan sorumlu tutulmaktadır.⁷⁶ Ancak kandidalar akciğer hastalığı olan ve olmayan insanlardan alınan solunum örneklerinde sıklıkla saptanmasına rağmen, tarihsel olarak düşük virülans potansiyeline sahip organizmalar olarak kabul

edilir. *C. albicans*, cinsin en yaygın olarak tanımlanan patojenik üyesi olmaya devam etmektedir. Kandida türlerinin doğru tanımlanması, erken ve uygun bir antifungal tedaviye olanak sağlayarak prognostik ve terapötik öneme sahip olduğundan büyük önem taşımaktadır.

2.4. Vücut Savunma Sistemleri ve İmmunolojisi

Proksimal ve distal hava yollarındaki ilk savunma hatları, ağırlıklı olarak mekanik engellere ve doğuştan gelen bağışıklık ile ilgili çeşitli mekanizmalara dayanmaktadır. Gündüzleri orta derecede aktif olan ortalama bir kişi, her 24 saatte yaklaşık 20.000 litre hava solumaktadır. Kaçınılmaz olarak, bu hava potansiyel olarak zararlı parçacıklar ve gazlar içerir.⁷⁷ Toz, küf, mantar, bakteri ve virüs gibi parçacıklar hava yolu ve alveolar yüzeylerde birikir. Çevreye maruz kalan muazzam bir epitel yüzeyine sahip, çeşitli çevresel antijenler ve mikroorganizmalarla sürekli temas halinde olan solunum sisteminin kendini temizleyen ve koruyan savunma mekanizmalarına sahip olması bu oluşumların vücuttan atılmasında önemli bir rol oynar. Yalnızca çapı 3 ila 5 mikrondan daha küçük olan aşırı derecede küçük parçacıklar akciğerin derinlerine nüfuz eder. Hava yolunu kaplayan hücreler üzerindeki kirpikler, hava yollarını kaplayan sıvı bir mukus tabakasını ile patojen mikroorganizmaları ve diğer partikülleri yakalayıp akciğerlere ulaşmasını engeller. Solunum sisteminin savunma mekanizmaları arasında, akciğer parankiminin ve hava yollarının savunmasını koruyan ve düzenleyen hücresel ve humoral yanıtlardan oluşan doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklık vardır. Son araştırmalar, hava yolu mukozasında “solunum mikrobiyomu” olarak bilinen bir bakteri popülasyonu olduğunu göstermiştir, ancak bunun immün homeostazdaki davranışı bilinmemektedir.⁷⁸

Mekanik engelleri aşan patojenler veya antijenler interstisyuma ulaşması hâlinde dendritik hücreler bu partikülleri alacak ve antijenik bilgiyi adaptif bir bağışıklığın

oluşturulacağı pulmoner lenf düğümlerine bildirecektir. Akciğerin yerleşik mononükleer fagositleri olan alveolar makrofajlar, alt solunum yollarına ulaşan organizmalara veya partiküllere karşı ilk savunma hattını oluşturur ve istilacı patojenleri nötralize eder. Makrofajların patojenlerle etkileşime girme yeteneği, toksinler, polisakaritler, lipopolisakaritler, tamamlayıcı proteinler ve Ig'ler dahil olmak üzere spesifik ligandlara bağlanabilen yüzey reseptörleri aracılık eder.⁷⁹ Alveolar makrofajlar biriken parçacıkları arar, onlara bağlanır, onları yutar, yaşayanları öldürür ve sindirir.

Solunum yolu epiteli, bu bölgedeki yerleşimi nedeniyle konak savunma sisteminde önemli bir konuma sahiptir. Solunum yolu epiteli, sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptitler gibi araçların üretimini artırarak patojenlere yanıt verir. Bu peptitlerin mikroorganizmaları öldürerek doğal bağışıklığın efektör molekülleri olarak ve aynı zamanda iltihaplanma, bağışıklık ve yara onarımı düzenlemede etkin olurlar.⁸⁰

Solunum yolu, insanın hayatta kalması için gerekli olan gaz değişiminin en kritik işlevini yerine getirir. Bu nedenle solunum yolu ile birlikte bağışıklık sistemi, solunum yollarının her zaman açık kalmasını sağlayan bu kritik işlemle uyum içinde çalışmalıdır.

Özellikle sıcaklık ve kirlenmeler başta olmak üzere dış çevresel faktörler, akciğer hastalığı, yaşlanma ve obezite gibi iç faktörler antimikrobiyal yanıtların cevabını değiştirebilir. Gerçekten de yaş yelpazesinin en uç noktalarındaki kişiler ve obez bireyler SYE'lere diğer kişilerden daha fazla duyarlıdır ve bu koşulların immünolojik işlevleri nasıl değiştirdiğini anlamak, bu risk altındaki kişilerde klinik sonuçları iyileştiren tedavilerin planlanması için hayati önem taşır.^{81,82}

Her hücre tipinin oranı ve ilişkili savunma sistemleri solunum yolu büyüklüğüyle uyumludur. İnsan solunum ağacında, siliyer hücreler ve mukus salgılayan hücreler, daha büyük hava yollarında bariyer savunması gerçekleştirirken, mukus salgılayan hücreler

daha az sıklıkta gerçekleşir ve salgı hücreleri daha küçük hava yollarında daha baskın hale gelir. Alveollerde, alveolar tip 1 hücreler gaz değişimini kolaylaştırırken alveolar tip 2 hücreleri pulmoner yüzey aktif madde salgılar. Bağışıklık savunmaları da solunum yolu boyutuna göre değişkenlik gösterir. Örneğin kalın bir mukus tabakası gibi büyük hava yollarının etkili savunmaları küçük hava yollarında yardımcı olmaktan çok zararlı olabileceğinden bağışıklık savunmaları hava yolu boyutuna göre koordine edilir. Mukoza hücre metaplazisi, zararlı saldırılara yanıt olarak indüklenir ve solunum yolunu toksik maddelerden ve hücresel kalıntılardan temizlemek için ön korumayı sağlar. Kronik solunum yolu hastalıklarında mukus metaplazisi devam eder ve solunum yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır ve morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur.⁸³

2.5. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavisi

Alerjiler ve viral enfeksiyonların yanı sıra sigara ve hava kaynaklı çevresel kirleticilerin etkileri üst solunum yolunu bakteri enfeksiyonlarına duyarlı hale getirebilmektedir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *Mycobacterium tuberculosis* üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında en sık görülen bakteriyel patojenlerdir. *S. pyogenes*, farenjit ve tonsillitte baskın bakteriyel patojendir. Bütün bu bakteriyel patojenler hasta morbiditesini, hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini ve mortalite oranlarını artırarak ciddi sağlık ve ekonomik sonuçlara neden olabilmektedir. Mukoza zarlarına yapışarak kolonize olan ve ardından enfeksiyonu başlatan bu bakteriyel patojenlerin tedavisi antibiyotiklerle yapılmaktadır. Uygun antibiyotikleri seçmek için ampirik bilgi, en olası enfeksiyon yapan organizmaların tedavi edilmesi için kullanılmaktadır. Geçmişte, ampirik tedavi enfeksiyonlarda sık gözlenen Gram-negatif patojenlere karşı aktiviteye sahip antibiyotiklerin seçilmesiyle uygulanıyordu. Günümüzde, *S. aureus*, *S. epidermidis* ve enterokoklar gibi Gram-pozitif patojenlerin

sorumlu olduğu enfeksiyonlar giderek daha fazla tespit edilmeye başlanmıştır.⁸⁴ Antimikrobiyal tedavi istilacı organizmaların enfeksiyonun ilerlemesini durdurmazsa, hasta tekrarlayan veya kronik hastalık geliştirebilir. *S. pneumoniae* ve bir zamanlar penisiline ve diğerk antibiyotiklere duyarlı olan diğerk patojenler artık dirençli hale gelmektedir. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle bakteri direnci gelişmiş ve yayılmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antimikrobiyallere karşı bakteriyel direncin başlıca mekanizmaları arasında enzimatik inhibisyon, membran geçirgenliği, hedef enzimlerin değiştirilmesi, antibiyotikten aktif pompalama ve ribozomal hedefin değiştirilmesi yer alır.⁸⁵

Antibiyotik direnci, beta-laktamazlarla ya da antibiyotiklerin hedeflediği bölgenin değişikliğe uğraması, antibiyotiğin aktif olarak dışarı atılması ve plazmidler ile kromozomların aracılık ettiği mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Penisilin grubu antibiyotiklere direnç sağlayan β-laktamazlar gibi bazı direnç mekanizmaları iyi karakterize edilmiştir ve klinik izolatlarda yaygındır. Colistin direnç geni mcr-1 dahil olmak üzere yeni tanımlanan diğerk belirleyiciler, dünya çapında hızla yayılmakta ve çoklu ilaca direnci gösteren organizmaların son çare tedavilerini tehdit etmektedir.⁸⁶ Antibiyotik direnci, bakteriler arasında, genellikle mobil genetik elementler üzerinde aktarılabilir; çevreden edinilebilir veya ilaçların kendilerinin seçici baskıları nedeniyle mutasyon yoluyla ortaya çıkar. İlacın bakteri hücresinden aktif olarak dışarı atılması, hücre zarının geçirgenliğinin azalması, ilacın bakteri hücresi içindeki hedefinin değiştirilmesi ve antibiyotiğin modifikasyonu veya yok edilmesi dahil olmak üzere direnç stratejileri vardır.⁸⁶ Küresel bir sorun haline gelen direnç, Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığıyla görülmektedir. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yaygın olarak bulunabilen bu enzimlerin yaygınlığı ve hızla yayılımı tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmektedir.

Toplumdan edinilmiş SYE'ler için başlangıç antibiyotik tedavisinin reçete edilmesi öncelikle ampiriktir, ayaktan tedavi gören toplum kökenli pnömoni için oral antibiyotiklerin etkinliği üzerindeki direncin etkisi ve ampirik reçetelemede bir değişikliğe yol açması gereken direnç seviyesi ile ilgilidir. SYE'lerin modern antibiyotik tedavisi klinik deneylere ve çok merkezli analizlere dayanmaktadır. Antibiyotik seçimi antibiyotiğin minimum inhibitör konsantrasyonu ve solunum yollarına ve pulmoner dokuya penetrasyon derecesi gibi özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır.

Antibiyotik direnci dünyanın her yerinde meydana gelmekte, enfeksiyon hastalıklarının tedavisini tehlikeye atmakta ve önemli bir sağlık sorununa neden olmaktadır.

3. MATERİYAL VE METOT

Mikroorganizmaların izolasyonu, tanısı ve antibiyotiklere direnç profilleri rutin yöntemler veya otomatize tanı sistemleriyle elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar Erzurum Şehir Hastanesi otomasyon sisteminden alınmıştır. Bu retrospektif çalışmada, 2016 yılı başlangıç tarihi itibarıyla Aralık 2020 sonunu kapsayan beş yıllık sürede Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen ve üreme olan 16.133 trakeal aspirat örnekleri değerlendirilmiştir. Dosya kayıtları eksik olan, klinik ve laboratuvar tetkiklerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Kùltürlerde etken mikroorganizma üremesi olmayan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta bilgileri ve laboratuvar verileri Sisoft Sağlık Bilgi Sistemleri kullanılarak bilgisayar ortamından aktarılmıştır.

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakùltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.03.2021 tarih ve 13 sayılı karar ile onay almıştır.

3.1. Trakeal Aspirat Örneklerinin Alınması ve Gönderilmesi

Hastanemizde YBÜ'lerinde tedavi gören yetişkin ve çocuklar hastalardan standart kùltür tüplerinde toplanan trakeal aspirat örnekleri ile ilgili servislerde hasta sırtüstü yatar pozisyondayken ve boynu ekstansiyondayken ince bir kateterle burundan nazofarinkse ulaşarak şırıngayla 2-3 mL alınarak vida kapaklı steril tüplere aktararak laboratuvarımıza ulaştırılmıştır. Laboratuvarımızda biriktirilmiş ya da kapağı açık şekilde gelen örnekler kùltür için uygun olmadığından kabul edilmemiştir.

3.2. Trakeal Aspirat Örneklerinin Kùltürü

Kalibre edilmiş (standart) halka öze ile trakeal aspirat örneğine daldırılarak ayrı ayrı alınan yaklaşık 0.01 mL örnek EMB (Eosin Methylene Blue) agar, kanlı agar ve

ikolatamsı agar plaklarına çizgi ekim yapılmıştır. Ekim işleminde plağın çapı boyunca örneğin içeren ze düz bir çizgi halinde sürülerek yayılması sağlanmış; daha sonra bu çizgiye dik bir şekilde düz çizgi boyunca yüzeye ekim işlemi tamamlanmıştır. Ekimi yapılan EMB ve Kanlı agar plakları etüvde 35-37°C 18-24 saatlik bir inkübasyona tabi tutulmuştur.

3.3. Kültürde remelerin Değerlendirilmesi

İnkübasyon bitiminde üreme olup olmadığı kontrol edilmiş ve pozitif kültürlerde üreyen mikroorganizmaların kolonileri sayılmıştır. Kantitatif kültür eşiği $\geq 10^5$ cfu/ml anlamlı olarak kabul edilmiştir. Eşiğin altındaki herhangi bir organizmanın üremesi kolonizasyon veya kontaminasyon kaynaklı olarak değerlendirilmiştir. Besiyeri plaklarında üreyen her bir koloni, ml'de 100 koloniyi gösterdiği için trakeal aspiratlarında 1000 koloni ve daha fazlası ($\geq 10^5$ cfu/ml) remenin saptanması kültür pozitif olarak rapor edilmiştir.^{87,88} Pozitiflik sınırına ulaşan kültürler üreyen bakteri türü dikkate alınarak antibiyogram işlemine geçilmiştir. Laboratuvarımızda yetersiz üremeler ve kontaminasyon olasılığı Tablo 2.1. dikkate alınarak tespit edilmiştir.

3.4. Mikroorganizmaların Tanısı

Kontaminasyon tespit edilemeyen kültürlerde $\geq 10^5$ cfu/ml ya da daha fazla üreyen bütün mikroorganizmaların tür ya da cins seviyesinde tanısı koloni morfolojileri; gram boyama özellikleri; katalaz, oksidaz, koagülaz enzim aktiviteleri sonuçlarına göre rutin yöntemlerle konulmuştur. Bakterilerin tanısında BD Phoenix™ 100 cihazında otomatize tanı ve duyarlılık test sistemi cihazlarından da yararlanılmıştır.

3.5. 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) kriterlerine uygun olarak değerlendirilmiştir. Bu sistemde colistin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmaktadır.

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 gerçekleştirildi. Antibiyogram işlemi için üreme pozitif EMB veya kanlı agar plaklarından öze yardımıyla alınan koloniler Phoenix™ Broth ID 4.5 mL içerisine aktarıldı ve vorteks yardımıyla karıştırma işlemi gerçekleştirildi. MacFarland 0.5’e ayarlanmış 0.25 ml’lik numune, pipetle Phoenix™ Broth AST 8 mL şişesine aktarıldı. Daha sonra BD Phoenix™ AST Indicator Solution’dan 1 damla olacak şekilde Phoenix™ Broth AST 8 mL şişesine içine damlatıldı. Bu işlemi takiben test panelinin BD Phoenix™ Broth ID ve Phoenix™ Broth AST 8 mL kısımlarına şişelerin içerisindeki numuneler döküldü. Bu işlem Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin her ikisi içinde kendi uygun test paneli ile gerçekleştirildi. Kapakları kapatılan test paneli BD Phoenix™ 100 cihazına yüklendi. Cihazdan, 24 saat sonuna doğru bakteri tür tanısı ve antibiyogram sonucu alındı.

3.6. İstatistiksel Analizler

Hasta bilgileri ve laboratuvar sonuçları Microsoft Office 2020 Excel programına girilerek; tablo ve grafikler bu program kullanılarak oluşturulmuştur. Değişkenler arasındaki ilişki SPSS 25.0 programında χ^2 (Ki-Kare) testi ile araştırılmış ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2016-Aralık 2020'i kapsayan beş yıllık süreçte 16.133 üreme pozitif trakeal aspirat örneğinin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 4.1'de verilmiştir. Olguların 10.454'ü kadın; 5.679'u ise erkek hastalardan oluşmuştur. Hastaların %94.5'i 18 ve üzeri yaşlarındaydı. SYE kuşkulu olguların hastaneye başvuru oranlarında yaş ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak kadınların; çocuklara göre 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin lehine anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir (SD = 4, N = 13.137, $\chi^2 = 310.087$, $P < 0.00001$).

Tablo 4.1. Trakeal Aspirat Örneklerinin Yaş ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Yaş grupları (yıl)	N	Kadın Sayı (%) *	Erkek Sayı (%) *	χ^2	P değeri
0-5	405 (3.1)	169 (1.9)	236 (5.6)	310.087	< 0.00001
6-17	114 (0.9)	102 (1.1)	12 (0.3)		
18-44	3461 (26.3)	2532 (28.5)	929 (21.9)		
45-64	4799 (36.5)	3422 (38.5)	1377 (32.4)		
65 ve üzeri	4358 (33.2)	2666 (30.0)	1692 (39.8)		
Toplam	13137 (100.0)	8891 (67.7)	4246 (32.3)		

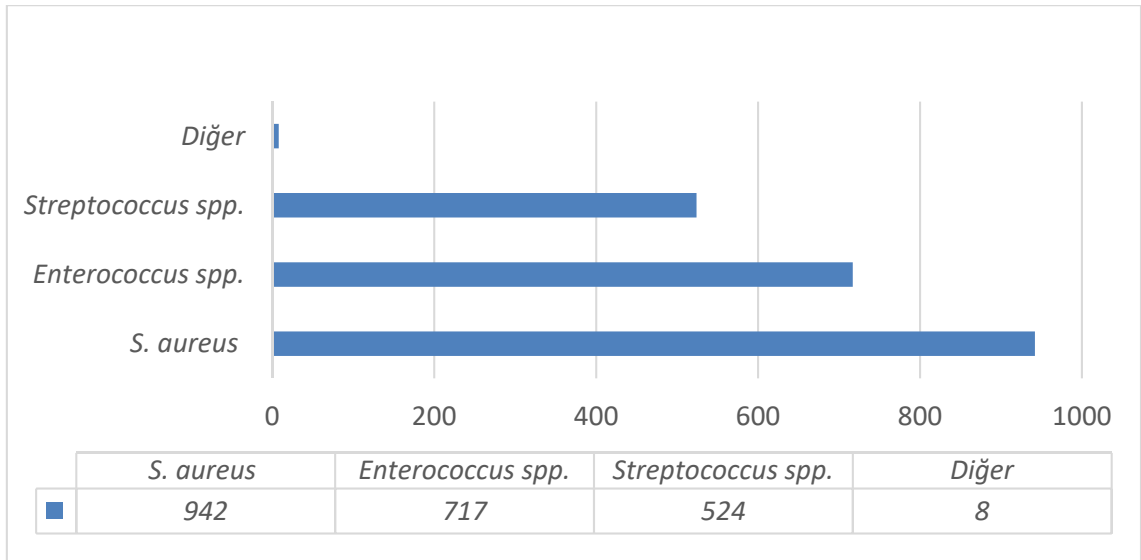
* Yüzdelere toplam örnek sayısı (13.137) dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Örneklerin gönderildikleri servislere ve cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 4.2.'de verilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı üzere, trakeal aspiratlar en fazla Dâhili YBÜ'den, en az da Beyin Cerrahi YBÜ'den gönderilmiştir. YBÜ'lerde yatan ve trakeal aspirat kültürü istenen kadın hastaların sayısı erkek hastalara oranla yüksek olduğu görüldü.

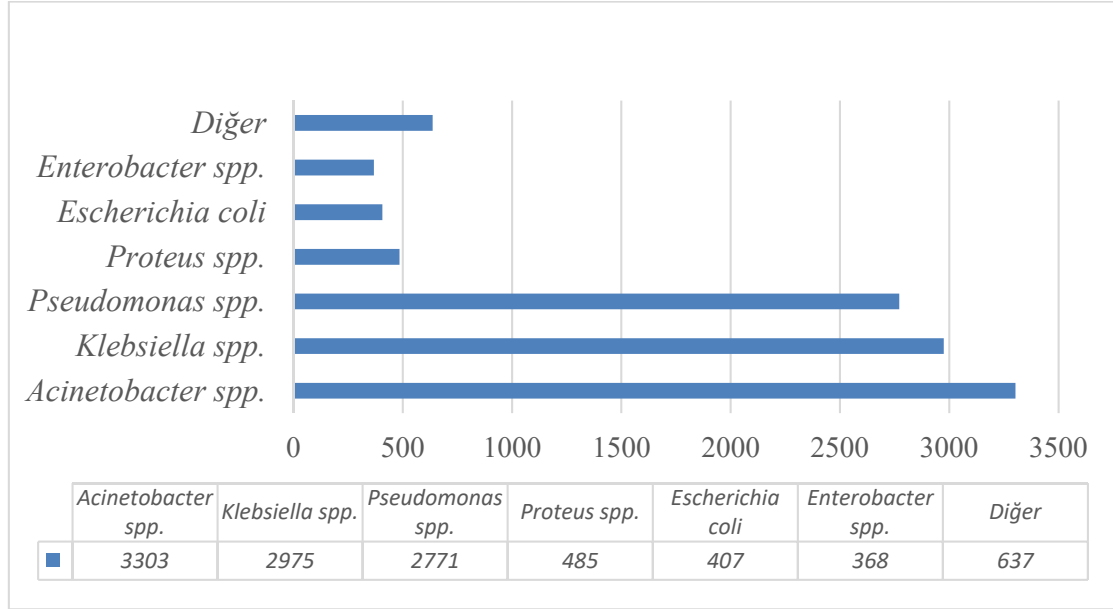
Tablo 4.2. Trakeal Aspirat Örneklerinin YBÜ ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

YBÜ'leri	N	Kadın	Erkek
		Sayı (%)	Sayı (%)
Dâhili YBÜ	4168	2887 (22.0)	1281 (9.8)
Anesteziyoloji YBÜ	3558	2153 (16.4)	1405 (10.7)
Enfeksiyon YBÜ	3268	2493 (19.0)	775 (5.9)
Cerrahi YBÜ	849	525 (4.0)	324 (2.5)
Pediyatri YBÜ	519	271 (2.1)	248 (1.9)
KVC YBÜ	669	505 (3.8)	164 (1.2)
Beyin Cerrahi YBÜ	106	57 (0.4)	49 (0.4)

Örneklerden izole edilen Gram-pozitif bakterilerin dağılımı Şekil 4.1'de grafik olarak gösterilmiştir. Bu grup içinde en çok *S. aureus* ve *Enterococcus spp.* üremiştir.

**Şekil 4.1.** Trakeal aspiratlarda üreyen Gram-pozitif bakteriler

Trakeal aspiratlardan izole edilen Gram-negatif bakteriler Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Bu grupta ise en çok *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşları üremiştir.



Şekil 4.2. Trakeal aspiratlarda üreyen Gram-negatif bakteriler

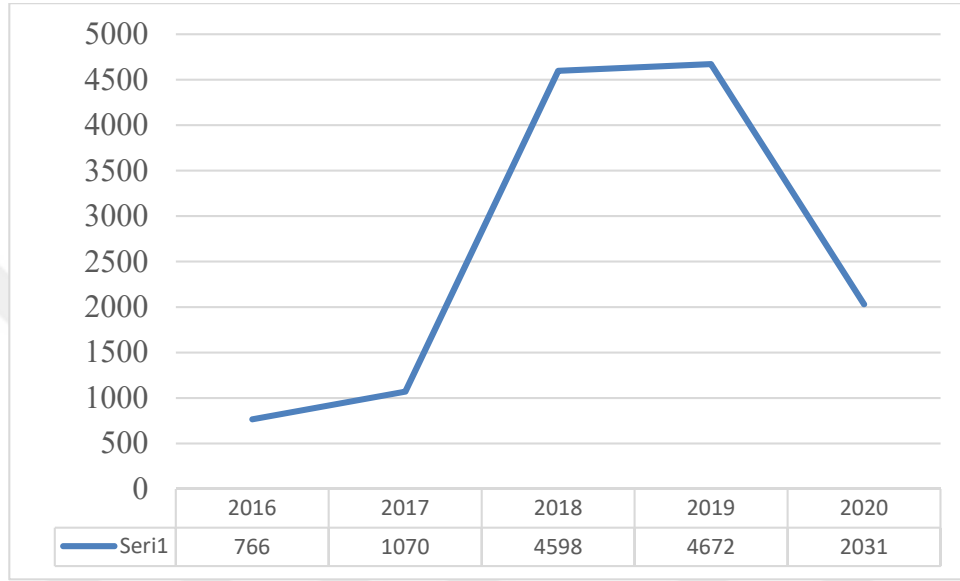
Trakeal aspiratlardan izole edilen bakteriler Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Beş yıllık süreçte toplam 5.187 (%32.2) Gram-pozitif, 10.946 (67.8) Gram-negatif bakteri izole edilmiştir. Gram-pozitif bakteriler içinde en çok üreyen bakteri *S. aureus*; Gram-negatiflerden ise *Acinetobacter spp.* olmuştur. Tablo’da az sayıda üreyen çok sayıda bakteri türü “Diğer Gram-pozitifler” ve “Diğer Gram-negatifler” içinde verilmiştir. Trakeal aspirattan Toplam 942 adet izole edilen *S. aureus* suşlarının 130’u MRSA, 470’i MSSA olarak tespit edilmiş 342’sinin metisilin direnci belirtilmemiştir.

Tablo 4.3. Trakeal Aspiratlarında Üreyen Bakteriler

Bakterier	N	%
Gram-pozitif bakteriler	5187	16.7
<i>S. aureus</i>	942	43.0
<i>Enterococcus spp.</i>	717	32.7
<i>Streptococcus spp.</i>	524	23.9
Diğer Gram-pozitifler	8	0.4
Gram-negatif bakteriler	10946	83.3
<i>Acinetobacter spp.</i>	3303	25.1
<i>Klebsiella spp.</i>	2975	22.6
<i>Pseudomonas spp.</i>	2771	21.1
<i>Proteus spp.</i>	485	3.7
<i>Escherichia coli</i>	407	3.1
<i>Enterobacter spp.</i>	368	2.8
Diğer Gram-negatifler*	637	4.8

* Gram-negatif çomak (328); *Citrobacter spp* (80); *Morganella morganii* (65); *Stenotrophomonas maltophilia* (59); *Burkholderia spp* (48); *Serratia marcescens* (25); *Providencia rettgeri* (14); *Cedecea lapagei* (6); *Alcaligenes faecalis* (4); *Providencia stuartii* (3); *Pantoea agglomerans* (2); *Aeromonas caviae* (1); *Elizabethkingia meningoseptica* (1) *Serratia liquefaciens* (1)

Tablo 3.4’de gösterilen bakterilerin yıllara göre dağılımları Şekil 4.3’te grafik olarak gösterilmiştir. Trakeal aspirat kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların sayısı 2016 yılından 2019 yılına kadar artış gösterdiği 2020 yılında ise önemli bir düşüşe geçtiği görülmüştür.



Şekil 4.3 Trakeal aspiratlarda üreyen bakterilerin yıllara göre dağılımı

MRSA suşlarının antimikrobiyal direnç sonuçları Tablo 4.4 gösterilmiştir. Bütün yıllar dikkate alındığında MRSA suşlarında en yüksek direnç sırasıyla penisilin, eritromisin, klindamisin ve TMP-SMX’e karşı görülmüştür. Vankomisin, linezolid ve teikoplanin dışında en etkili antimikrobikler siprofloksasin, fusidik asit ve levofloksasin olmuştur. MRSA suşlarının eritromisin ve penisilin dışında kalan antimikrobiklerin 2020 yılına gelindiğinde dirençlerinde bir artış eğilimi gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.4. MRSA suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2018	2019	2020	Toplam
Vankomisin	R/S*	0/24	0/58	0/45	0/127
	%	0.0	0.0	0.0	0.0
Linezolid	R/S	0/24	0/57	1/45	1/126
	%	0.0	0.0	2.2	3.1
Teikoplanin	R/S	0/24	0/58	4/42	4/124
	%	0.0	0.0	8.7	3.1
Siprofloksasin	R/S	3/22	10/48	15/28	28/98
	%	12.0	17.2	34.9	22.2
Fusidik Asit	R/S	2/22	6/52	18/28	29/99
	%	8.3	10.3	39.1	22.7
Levofloxacin	R/S	3/21	10/47	16/30	29/98
	%	12.5	17.2	34.8	22.8
Gentamicin	R/S	3/22	12/45	19/27	34/94
	%	12.0	21.1	41.3	26.6
Tetrasiklin	R/S	8/17	17/40	23/23	48/80
	%	32.0	29.8	50.0	37.5
TMP-SMX	R/S	5/16	22/32	18/24	45/72
	%	19.0	40.7	42.9	38.5
Klindamycin	R/S	12/13	10/48	27/19	49/80
	%	48.0	44.9	59.4	47.5
Eritromisin	R/S	13/12	28/30	24/22	65/64
	%	52.0	48.3	50.0	50.4
Penisilin	R/S	25/0	57/1	45/1	127/2
	%	100.0	98.3	97.8	98.4

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

Tablo 4.5’de MSSA suşlarının antimikrobiyal direnç sonuçları verilmiştir. Bütün yıllar dikkate alındığında MRSA suşlarında en yüksek direnç sırasıyla penisilin, TMP-SMX, Eritromisin ve klindamisinine karşı görülmüştür. Vankomisin, linezolid ve teikoplanin dışında en etkili antimikrobikler fusidik asit, levofloksasin, siprofloksasin, gentamisin ve tetrasiklin olmuştur. MRSA suşlarının bu antimikrobiklere karşı direnç oranı % 6.6’nın altında olduğu ve dirençlerinin 2020 yılına gelindiğinde genel olarak bir artış eğilimi gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.5. MSSA Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2018	2019	2020	Toplam
Vankomisin	R/S*	0/117	0/231	0/121	0/466
	%	0.0	0.0	0.0	0.0
Linezolid	R/S	1/120	1/230	1/116	3/466
	%	0.8	0.4	0.9	0.6
Teikoplanin	R/S	3/118	5/226	1/116	9/460
	%	2.5	2.2	0.9	1.9
Fusidik asit	R/S	5/116	11/220	4/113	20/449
	%	4.1	4.8	3.4	4.3
Levofloxacin	R/S	4/117	11/220	7/110	22/447
	%	3.3	4.8	6.0	4.7
Siprofloksasin	R/S	4/117	11/220	7/110	22/447
	%	3.3	4.8	6.0	4.7
Gentamicin	R/S	6/115	16/215	6/111	28/441
	%	5.0	6.9	5.1	6.0
Tetrasiklin	R/S	4/117	14/217	13/104	31/438
	%	3.0	6.1	11.1	6.6
Klindamisin	R/S	10/111	26/205	14/102	50/418
	%	8.3	11.3	12.1	10.7
Eritromisin	R/S	12/109	24/207	19/98	55/414
	%	9.9	10.4	16.2	11.7
TMP-SMX	R/S	30/88	78/182	36/81	144/351
	%	25.4	30.0	30.8	29.1
Penisilin	R/S	97/7	205/3	104/1	406/11
	%	92.4	98.6	99.0	97.4

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

Gram-pozitiflerden *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) suşlarının antimikrobiyal direnç sonuçları Tablo 4.6’da gösterilmiştir. *E. faecium* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci TMP-SMX’e ve ardından da sırasıyla amoksosilin, ampicilin ve streptomisine karşı olmuştur. Vankomisin, linezolid, teikoplanin, gentamisinine karşı *E. faecium* direncinin 2020 yılında önceki 2018 ve 2019 yıllarına göre artış eğilimi gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.6. *E. faecium* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2018	2019	2020	Toplam
Vankomisin	R/S	1/119	3/140	8/66	12/325
	%	0.8	2.1	10.8	3.6
Linezolid	R/S	11/325	5/138	4/70	20/533
	%	3.3	3.5	5.4	3.6
Teikoplanin	R/S	3/117	6/137	5/69	14/323
	%	2.5	4.2	6.8	4.2
Gentamicin	R/S*	61/52	68/75	49/25	192/475
	%	54.0	47.6	66.2	28.5
Levofloxacin	R/S	176/44	32/5	56/15	278/387
	%	80.0	86.5	78.9	41.8
Siprofloksasin	R/S	178/41	31/5	56/15	279/384
	%	81.3	86.1	78.9	42.1
Streptomisin	R/S	71/42	87/54	34/40	206/136
	%	62.8	61.7	45.9	60.2
Ampisilin	R/S	109/11	129/13	63/10	315/34
	%	90.9	86.3	90.8	89.9
Amoksosilin	R/S	103/10	128/13	64/9	309/32
	%	91.2	90.8	87.7	90.6
TMP-SMX	R/S	119/0	128/3	-	261/3
	%	100.0	97.7	-	98.9

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

Bir diğer Gram-pozitif bakteri olan *Streptococcus spp.* suşlarının antimikrobiyal direnç profillerinin yıllara göre değişim Tablo 4.7’de görülmektedir. Streptokoklar en yüksek direnci sırasıyla tetrasiklin, klindamisin, eritromisine karşı göstermiştir. *Streptococcus spp.* suşlarının penisilin direnci %15.7 olarak tespit edilmiştir. *Streptococcus spp.* suşlarına en etkili antimikrobikler sırasıyla Teikoplanin, Linezolid, Vankomisin, Siprofloksasin, TMP-SMX, Oksasilin ve Levoflaksasin olmuş; bu bakterinin yıllar içinde antimikrobiyal dirençlerinde önemli bir değişim gösterdiğini söylemek mümkün olmamıştır.

Tablo 4.7. *Streptococcus spp.* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
Teikoplanin	R/S	0/4	0/1	0/38	0/20	0/8	0/71
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Linezolid	R/S	1/61	0/85	1/71	0/39	0/27	2/283
	%	1.6	0.0	1.4	0.0	0.0	0.7
Vankomisin	R/S	5/57	3/83	3/88	0/61	0/36	11/325
	%	8.1	3.5	3.3	0.0	0.0	3.3
Siprofloksasin	R/S*	-	-	2/33	2/26	0/6	4/65
	%	-	-	5.7	7.7	0.0	5.8
TMP-SMX	R/S	-	-	8/76	5/102	-	13/178
	%	-	-	9.5	4.7	-	6.8
Oksasilin	R/S	-	-	6/13	0/39	1/3	7/55
	%	-	-	31.6	0.0	25.0	11.3
Levofloxacin	R/S	-	-	10/50	9/67	1/13	20/130
	%	-	-	16.7	11.8	7.1	13.3
Penisilin	R/S	17/46	12/73	20/111	17/124	9/50	75/404
	%	27.0	14.1	15.3	12.1	15.3	15.7
Eritromisin	R/S	13/38	33/53	27/93	19/116	10/53	102/353
	%	25.5	38.4	22.5	14.1	15.9	22.4
Klindamisin	R/S	21/31	36/50	29/74	14/116	9/54	109/325
	%	40.0	41.9	28.2	10.8	14.3	25.1
Tetrasiklin	R/S	-	-	12/26	9/4	2/2	23/32
	%	-	-	31.6	69.2	50.0	41.8

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

Gram-negatif bakterilerden *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir. *A. baumannii* suşları en yüksek direnci amoksosilin/klavulonat, TMP-SMX, piperasilin, levofloxacin’e karşı göstermiş; 2020 yılında önceki yıllara doğru amikasin, imipenem, seftriakson, seftazidim, meropenem, sefuroksim, siprofloksasin, levofloxacin, ve TMP-SMX’e karşı yükselen bir direnç profili göstermiştir.

Tablo 4.8. *A. baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
Fosfomisin	R/S	1/9	0/13	0/249	2/309	6/146	9/726
	%	10.0	0.0	0.0	0.6	3.9	1.2
Colistin	R/S	1/24	0/33	7/666	13/491	3/176	24/1390
	%	4.0	0.0	1.0	2.6	1.7	1.7
Amikasin	R/S*	31/467	22/589	118/730	177/628	99/233	444/2647
	%	6.2	3.6	13.9	22.0	29.8	14.4
İmipenem	R/S	2/421	1/580	142/704	200/601	113/212	458/2518
	%	0.5	0.2	16.8	25.0	34.8	15.4
Cefotaksim	R/S	96/331	102/449	45/135	67/280	25/108	335/1303
	%	22.5	18.5	25.0	19.3	18.8	20.5
Sefepim	R/S	80/342	107/356	140/519	71/232	16/49	414/1498
	%	19.0	23.1	21.2	23.4	24.6	21.7
Nitrofurantoin	R/S	198/310	146/530	35/190	5/56	9/147	393/1233
	%	39.0	21.6	15.6	8.2	5.8	24.2
Seftriakson	R/S	94/318	107/356	160/532	166/422	64/146	591/1787
	%	22.8	23.1	23.1	28.8	30.5	24.9
Seftazidim	R/S	51/140	78/299	113/540	153/273	63/57	458/1309
	%	26.7	20.7	17.3	35.9	52.5	25.9
Meropenem	R/S	1/30	1/40	154/538	208/577	120/199	484/1384
	%	3.2	2.4	22.3	26.5	37.9	25.9
Sefuroksim	R/S	74/299	78/334	190/484	114/203	30/44	486/1364
	%	19.8	18.9	28.2	36.0	40.5	26.3
Siprofloksasin	R/S	98/404	123/557	242/643	273/537	139/191	875/2332
	%	19.5	18.1	27.3	33.7	42.1	27.3
Levofloxacin	R/S	6/12	5/18	10/56	218/415	141/185	380/686
	%	33.3	21.7	15.2	34.4	43.3	35.6
Piperasilin	R/S	86/92	119/143	331/288	110/467	21/183	667/1173
	%	48.3	45.4	53.5	19.1	10.3	36.3
TMP-SMX	R/S	188/295	192/428	359/537	300/510	146/185	1185/1985
	%	38.9	31.0	40.1	37.0	44.1	37.7
Amoksisilin/Klavulonat	R/S	187/197	227/272	272/355	197/326	68/116	951/1362
	%	48.7	50.0	43.4	37.7	37.0	41.1

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

K. pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnç durumu Tablo 4.9’da gösterilmiştir. *K. pneumoniae* suşlarının en yüksek direnci sırasıyla amoksisilin/klavulonat, piperasilin, sefuroksim, seftazidim, seftriakson, sefepim,

levoflaksasin, TMP-SMX ve siprofloksasine karşı göstermiş; 2020 yılında önceki yıllara doğru tüm antimikrobiklere karşı yükselen bir direnç profili göstermiştir.

Tablo 4.9. *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
Colistin	R/S	-	-	8/686	8/993	31/115	47/1794
	%	-	-	1.2	0.8	21.2	2.6
Amikasin	R/S*	2/28	1/12	27/711	64/1431	27/173	121/2355
	%	6.7	7.7	3.7	4.3	13.5	4.9
İmipenem	R/S	0/20	0/12	21/721	49/1444	55/143	125/2340
	%	0.0	0.0	2.8	3.3	27.8	5.1
Fosfomisin	R/S	-	-	4/23	22/361	6/43	32/427
	%	-	-	14.8	5.7	12.2	7.0
Meropenem	R/S	-	-	34/654	74/1236	73/112	181/2002
	%	-	-	4.9	5.6	39.5	8.3
Siprofloksasin	R/S	3/27	3/11	177/564	421/1087	109/91	713/1780
	%	10.0	21.4	23.9	27.9	54.5	28.6
TMP-SMX	R/S	11/16	5/6	268/481	498/1023	96/103	878/1629
	%	40.7	45.5	35.8	32.7	48.2	35.0
Levofloxacin	R/S	-	-	17/31	284/601	107/85	408/717
	%	-	-	35.4	32.1	55.7	36.3
Sefepim	R/S	1/19	2/10	252/473	382/768	122/34	759/1304
	%	5.0	16.7	34.8	33.2	78.2	36.8
Seftriakson	R/S	2/18	2/7	277/455	488/982	136/61	905/1523
	%	10.0	22.2	37.8	33.2	69.0	37.3
Seftazidim	R/S	-	-	234/501	461/823	137/35	832/1359
	%	-	-	31.8	35.9	79.7	38.0
Sefuroksim	R/S	7/23	3/7	313/408	509/651	136/20	968/1109
	%	23.3	30.0	43.4	43.9	87.2	46.6
Piperasilin	R/S	-	-	453/268	508/873	122/67	1083/1208
	%	-	-	62.8	36.8	64.6	47.3
Amoksisilin/Klavulonat	R/S	12/5	7/3	336/323	548/769	139/50	1042/1150
	%	70.6	70.0	51.0	41.6	73.5	47.5

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

P. aeruginosa suşlarının antimikrobiyallere direnç değişimi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. *P. aeruginosa* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci piperasilin,

amoksisilin/klavulonat ve seftazidime karşı gözlenmiş, Colistin, imipenem ve sefepime karşı 2020 yılında önceki yıllara oranla daha yüksek bir direnç saptanmıştır.

Tablo 4.10. *P. aeruginosa* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Profilleri

Antibiyotik		2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
Colistin	R/S	-	-	9/1294	9/268	3/110	21/1672
	%	-	-	0.7	3.2	2.7	1.2
Fosfomisin	R/S	-	-	4/90	5/411	1/140	10/641
	%	-	-	4.3	1.2	0.7	1.5
İmipenem	R/S	0/6	1/8	37/1513	21/769	15/280	74/2576
	%	0.0	11.1	2.4	2.7	5.1	2.8
Meropenem	R/S	-	-	62/1240	32/641	19/333	113/2214
	%	-	-	4.8	4.8	5.4	4.9
Piperasilin/tazobaktam	R/S	0/7	1/9	26/269	4/106	0/44	31/435
	%	0.0	10.0	8.8	3.6	0.0	6.7
Nitrofurantoin	R/S	-	-	53/251	29/168	15/175	97/594
	%	-	-	17.4	14.7	7.9	14.0
Cefotaxim	R/S	-	-	40/199	12/89	1/31	53/319
	%	-	-	16.7	11.9	3.1	14.2
Amikasin	R/S*	1/6	1/9	47/1503	19/759	11/285	79/2562
	%	14.3	10.0	3.0	2.4	3.7	14.3
Sefepim	R/S	2/4	4/5	321/1166	117/248	44/102	488/1525
	%	33.3	44.4	21.6	32.1	30.1	24.2
Ceftriaxon	R/S	-	-	354/1080	173/494	61/175	588/1749
	%	-	-	24.7	25.9	25.8	25.2
Siprofloksasin	R/S	2/5	5/4	388/1202	225/579	74/230	694/2020
	%	28.6	55.6	24.4	28.0	24.3	25.6
Levofloxacin	R/S	-	-	33/98	216/444	80/174	329/716
	%	-	-	25.2	32.7	31.5	31.5
TMP-SMX	R/S	-	-	494/999	218/491	68/189	780/1679
	%	-	-	33.1	30.7	26.5	31.7
Sefuroksim	R/S	-	-	419/971	127/166	40/75	586/1212
	%	-	-	30.1	43.3	34.8	32.6
Seftazidim	R/S	0/4	3/5	281/616	198/322	71/112	553/1059
	%	0.0	37.5	31.3	38.1	38.8	34.3
Amoksosillin/Klavulonat	R/S	-	-	502/758	201/398	61/155	764/1311
	%	-	-	39.8	33.6	28.2	36.8
Piperasilin	R/S	2/2	4/4	795/638	104/604	39/214	944/1462
	%	50.0	50.0	55.5	14.7	15.4	39.2

R/S* = dirençli suş sayısı/duyarlı suş sayısı

5. TARTIŞMA

Önemli sağlık sorunlarından olan hastane enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Hastane enfeksiyonlarının en sık gözlemlendiği servislerden biri olan YBÜ üniteleri ise mortalite oranının en yüksek olduğu birimlerdir.¹ Trakeal aspirat örneklerinin alındığı olgularımızın tümü farklı kliniklerin YBÜ'lerindeki enfeksiyon riski altındaki hastalardan oluşmaktaydı.

Hastane kökenli pnömoninin, hastanelerdeki tüm enfeksiyonların yaklaşık %15-20'sine neden olduğu ve üçte ikisinden fazlasının mekanik ventilasyon kullanmayan hastalardan oluştuğu ventilasyonsuz hastane kökenli pnömoni insidansının arttığı ve hastanede daha uzun kalış süresine, YBÜ'de yatışlara ve mekanik ventilasyon kullanımı ihtiyacına neden olduğu bildirilmektedir. Bunlara bağlı olarak, hastane kökenli pnömonilerin daha yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmesi doğal bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.⁸⁹ Ventilatör ilişkili pnömoninin mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %28'inde görüldüğü ve görülme oranının mekanik ventilasyonun süresine göre değiştiği belirtilmektedir.⁹⁰ Olgularımızın ne kadarına mekanik ventilasyon uygulandığı konusunda herhangi bir bilgiye sahip değiliz. Ancak solunum güçlüğü çeken YBÜ hasalarının önemli bir bölümünün bu invaziv işleme tabi tutulduğu bilinen bir durumdur. Bu uygulama sonucu gelişen enfeksiyonların mümkün olduğunca erken tanımlanması acil tedavinin uygulanması açısından önemlidir.

Hastanemizde Trakeal aspiratlardan mikrobiyal üreme 2016 yılından 2019 yılına kadar artış gösterdiği ancak 2020 yılında önemli bir düşüşe geçtiği görülmüştür. Bu azalmada, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde Kasım 2019 tarihinde karşılaşılan ve ülkemizde de Mart 2020'de görülen Koronavirüs (COVID-19) pandemisinin büyük ölçüde rol oynadığını söylemek mümkündür. Bu dönem içinde hastanemiz, COVID-19

hastanesine dönüştürülmüş ve önceliğini bu hastaların tedavisine vermiştir. Buna bağlı olarak da trakeal aspirat kültür istemi önemli ölçüde azalmıştır.

Günümüzden onlarca yıl öncesinde yapılan çalışmalarda, Hastanede yatan özellikle yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, bağışıklığı baskılananlar ve antimikrobiyal ajan kullananlarda hastane kaynaklı patojenlerle orofaringeal kolonizasyon olduğu belirtilmektedir. Hastane kökenli bu patojenler arasında *S. aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* gibi bakterilerin bulunduğu bildirilmektedir.⁹¹ Bugüne gelindiğinde çok fazla bir değişimin olmadığı, hâlâ bu patojenlerin her iki cinsiyette ve her yaş grubunda sorun olmaya devam ettiği ancak patojen spektrumuna yeni türlerin de katıldığı görülmektedir. Çalışmamızda trakeal aspirat örneklerinde kültür pozitifliği kadınlarda erkeklere oranla anlamlı derece yüksek bulunmuştur. YBÜ’lerde tedavi gören hastaların %94.5’i yetişkinken sadece %5.5’i 18 yaşından küçük çocuklardan oluşmaktaydı. Erzurum’da, YBÜ’lerinden gönderilen 16.133 trakeal aspirat örneğinde çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiş; bu sonuçlara göre hastalarda yaş gruplarına göre patojen pozitifliğinde anlamlı farklılıklar elde edilmiş 0-5 yaş grubundaki çocuklarda %4.7 daha düşükken 65 yaş ve üzeri yaşlı grupta %34.8 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır. Trakeal aspiratların en sık gönderildiği YBÜ’ler sırasıyla dâhiliye, anesteziyoloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniklerine aitti. Retrospektif çalışmadan aldığımız sonuçlar göstermiştir ki Erzurum yöresinde solunum yolu enfeksiyonlarında en sık gözlenen bakteriler Gram-negatif grubundandı. Beş yılı kapsayan süreçte Erzurum yöresindeki olguların trakeal aspiratlarından en sık üreyen organizmalar sırasıyla Gram-negatif bakterilerden *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* olmuş bunları Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* izlemiştir. Bu retrospektif çalışmada izole edilen bakterilerin yaklaşık beş katı kadarı Gram-negatif bakteri grubundandı. İzole edilen diğer bakteriler izolasyon sıklığı sırasına göre *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus*

spp., *Escherichia coli* ve *Enterobacter spp.* şeklinde sıralanmıştır. Bu bakterilerin yanısıra cins tanısı konulamamış Gram-pozitif ve Gram-negatif çomaklar ile suş sayısı düşük olan türler izole edilmiştir. Bu bakteriler; *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia spp.*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Cedecea lapagei*, *Alcaligenes faecalis*, *Providencia stuartii*, *Pantoea agglomerans*, *Aeromonas caviae*, *Elizabethkingia meningoseptica* ve *Serratia liquefaciens* olarak tanımlanmışlardır. Görüldüğü gibi hastanemizde yatmakta olan hastaların trakeal aspiratlardan izole edilen bakteri spektrumu oldukça geniştir.

Ülkemizin diğer yörelerinde ve diğer ülkelerde trakeal aspiratlardan en sık izole edilen bakteriler farklı oranlarda elde edilmiş olsalar da genellikle benzer bir bakteri profili sergilemişlerdir. Daha önce yurdumuzda yapılan diğer çalışmalara baktığımızda Uğur ve ark.⁹² Giresun'da YBÜ'lerindeki hastaların trakeal aspiratlarında en sık olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarını izole ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı şekilde Caskurlu ve ark.⁹³ 2020 yılında İstanbul'da sırasıyla *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* suşlarının trakeal aspiratlardan en yaygın üreyen bakteriler olduğunu rapor etmişlerdir. Uluğ ve ark.⁹⁴ ise Diyarbakır'da 2011 yılında endotrakeal aspirat örneklerinde en sık saptanan etkenin *P. aeruginosa* olduğunu, bunu *S. aureus* ve *Acinetobacter spp.* suşlarının izlediğini bildirmişlerdir. Diğer ülkelerde de trakeal aspiratlardan üreyen bakteri spektrumunun büyük ölçüde benzer olduğu görülmüştür. Örneğin Ahmed ve ark.⁹⁵ 2015 yılında yayınlanan çalışmasında Pakistan'da trakeal aspirat örneklerinde *Acinetobacter spp.* suşlarının en sık ürediğini bildirmişlerdir. Bir yıl sonra 2016 yılı kayıtlı Pakistan'da yapılan bir diğer çalışmada Ejaz ve ark.⁹⁶ trakeal aspirat örneklerinden sırasıyla *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'yi en sık olarak izole etmişlerdir. Gram-negatif bakteriler içerisinde en yüksek sıklıkta yine *Acinetobacter spp.*'nin ürediği Sharma ve ark.⁹⁷ tarafından Kuzey Hindistan'dan 2019

yılında bildirilmiştir. Daha önce 2014 yılında yine Hindistan’da yapılan bir çalışmada Vadivoo ve ark;⁹⁸ trakeal aspirat örneklerinden en sık izole edilen bakteri sıralamasında bu kez ilk sırayı *Klebsiella spp.*, ikinci sırayı ise *Acinetobacter spp* almış ve bunları *Pseudomonas spp* izlemiştir. Romanya’da 2019 yılında Golli ve ark;⁹⁹, Mısır’da 2017’de Mohsen ve ark;¹⁰⁰ ve İran’da 2020’de Nouri ve ark.¹⁰¹ *Klebsiella spp.*’nin ilk sırada tespit edildiğini bildiren diğer yazarlardır. Gerek ülkemizden gerek diğer ülkelerde yapılan benzer çalışmalardan bildirilen bakteri spektrumunun büyük ölçüde benzer olduğu görülmüştür.

Trakeal aspiratlardan izole ettiğimiz bakterilerin antibiyotiklere karşı oldukça dirençli olduğu ve 2020 yılı sonuçları dikkate alındığında birçoğuna karşı direnç gelişimi içinde oldukları anlaşılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçları Gram-pozitif ve Gram negatifler olarak ayırarak irdelenecek olursak:

Çalışmamızda, Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* suşlarından metisiline direnci olanlar Vankomisin, linezolid ve teikoplanin dışında diğer tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda dirençli olduğu; en fazla direncin penisilin, eritromisin ve klindamisine karşı olduğu görülmüştür. Vankomisin, linezolid ve teikoplanin dışında en etkili antimikrobikler siprofloksasin, fusidik asit ve levofloksasin olmuştur. MRSA suşlarının eritromisin ve penisilin dışında kalan antimikrobiklerin dirençlerinde 2020 yılına gelindiğinde bir artış eğilimi gösterdiği görülmüştür. MSSA en yüksek direnç sırasıyla penisilin, TMP-SMX, Eritromisin ve klindamisine karşı görülmüştür. Vankomisin, linezolid ve teikoplanin dışında en etkili antimikrobikler fusidik asit, levofloksasin, siprofloksasin, gentamisin ve tetrasiklin olmuştur. MSSA suşlarının bu antimikrobiklere karşı direnç oranlarının % 6.6’nın altında olması sevindirici olarak karşılanmış ancak dirençlerinin 2020 yılına gelindiğinde genel olarak bir artış eğilimi gösterdiği görülmüştür. Gram pozitiflerden *E. faecium* suşlarında da streptomisin, ampicilin,

amoksosilin ve TMP-SMX dışında kalan vankomisin, linezolid, teikoplanin, gentamisin, levofloxacin ve siprofloksasine 2020 yılına gelindiğinde bir direnç artışı tespit edilmiştir. Gram pozitiflerden *Streptococcus spp* suşlarında teikoplanin direnci tüm yıllarda tespit edilememiş; penisilin direnci %15.7 olarak tespit edilmiştir. Streptokoklarda en yüksek direnç sırasıyla tetrasiklin, klindamisin, eritromisine karşı tespit edilmiştir. Bu bakterinin yıllar içinde antimikrobiyal direnç görüntüsünde 2020 yılına gelindiğinde önemli bir değişim gösterdiğini söylemek mümkün olmamıştır.

Gram-negatif bakterilerde de diğer tüm yılların ortalaması ile karşılaştırıldığında antibiyotiklerin çoğuna karşı 2020 yılında bir direnç artışı görülmüştür. *A. baumannii* suşları en yüksek direnci amoksosilin/klavulonat, TMP-SMX, piperasilin, levofloxacin karşı göstermiş; 2020 yılında önceki yıllara doğru amikasin, imipenem, seftriakson, seftazidim, meropenem, sefuroksim, siprofloksasin, levoflaksasin ve TMP-SMX'e karşı artan bir direnç profili göstermiştir. Acinetobakterler 2020 yılında diğer yılların ortalamasına göre fosfomisine 3.25 kat imipenem, amikasin ve seftazidime ise iki kattan daha fazla direnç geliştiği gözlenmiştir. *K. pneumoniae* suşları en yüksek direnci sırasıyla amoksisilin/klavulonat, piperasilin, sefuroksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, levoflaksasin, TMP-SMX ve siprofloksasine karşı göstermiş; 2020 yılında önceki yılların tüm antimikrobiklerinin ortalama direnci ile karşılaştırıldığında önemli ölçülerde yükselen bir direnç profili ile karşılaşmıştır. Colistine 8.2 kat, imipeneme 5.5 kat ve meropeneme 4.8 kat gibi gözlenen yüksek direnç oranlarının 2020 yılında dirençleri araştırılan suş sayısının önceki yıllara oranla daha az olmasından kaynaklı olarak ortaya çıkmış olma ihtimali yüksektir. Ancak bu bakterinin antimikrobiyal direnç gelişiminin dikkatle takip edilmesi gerektiği ortadadır. Diğer bir Gram-negatif basil olan *P. aeruginosa* için en yüksek antibiyotik direnci piperasilin, amoxocillin/klavulonat ve

seftazidime karşı gözlenmiş; Colistin ve imipeneme karşı 2020 yılında önceki yıllara oranla yüksek bir direnç oranına sahip olduğu görülmüştür.

Erzurum'daki YBÜ hastalarında trakeal aspirat kaynaklı patojenlerin antibiyotiklere karşı gösterdiği yüksek direnç ve bu dirençlerindeki artış eğilimi önemli boyutlardadır. Ülkemizde ve diğer ülkelerde trakeal aspiratlardan izole edilen patojenlerin direnç profillerine baktığımızda benzer sorunların başka yörelerde de güncel bir sorun olduğu kanatine varıyoruz.

Uğur ve ark;⁹² Giresun'da YBÜ'lerdeki hastaların trakeal aspiratlarından izole ettikleri *A. baumannii* suşlarının üç yıllık ortalama direncini Colistin için %0.5; amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, seftazidim, piperasilin/tazobaktam %79-99 arasında bulmuşlardır. Aynı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa*'nın ise üç yıllık ortalama direncin Colistin için %5; amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, siprofloksasin, seftazidim, piperasilin/tazobaktam için %21-53 arasında olduğu; *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında en etkili antibiyotiklerin sırasıyla Colistin ve amikasin olduğu bildirilmiştir. Caskurlu ve ark;⁹³ İstanbul'da *A. baumannii*'ye karşı en etkili antimikrobiyal ajanlar Colistin, tigesiklin, amikasin ve gentamisin olduğunu bildirmiş; beş yıl içerisinde meropenem direnç oranlarının *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.⁹⁴ Diyarbakır'da Gram-negatif bakterilerden en sık *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, ve *Escherichia coli*; Gram-pozitif bakterilerden ise metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izole edilmiş ve izole edilen stafilocok suşlarının tamamının metisiline dirençli, vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada Enterokok suşlarında da vankomisin direnci bildirilirken Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* suşlarının en fazla imipenem, amikasin ve siprofloksasine duyarlı oldukları bildirilmiştir. Aydemir

ve ark;¹⁰² 2016 yılında YBÜ’de yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinde üreyen *Acinetobacter spp.* izolatları için karbapenem direncini %93.3 oranında saptamışlar ve en etkili antibiyotiklerin Colistin ve tigesiklin olduğunu bildirmişlerdir. Zer Y ve ark;¹⁰³ 2001de, YBÜ hastalarında en sık *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *S. aureus*’u tespit etmiş, *P. aeruginosa*’ya amikasin, *A. baumannii*’ye siprofloksasin, *S. aureus*’a ise glikopeptitlerin daha etkili olduğunu ve ayrıca imipenem direncini *P. aeruginosa*’da %30, *A. baumannii*’de %20, *S. aureus*’da ise %76,5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise Colistin bu iki bakteriye ve aynı zamanda *K. pneumoniae* suşlarına karşı en etkili antibiyotik olmuş, bunu fosfomisin, imipenem, amikasin ve meropenem takip etmiştir.

Diğer ülkelerde de trakeal aspiratlardan üreyen bakterilerin antibiyotik direncini araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ahmed ve arkadaşlarının Pakistan’da trakeal aspirat örneklerinde üreyen *Acinetobacter spp.* suşlarının seftriakson, imipenem, meropenem, ofloksasin ve siprofloksasin dâhil olmak üzere yaygın olarak kullanılan tüm antibiyotiklere karşı yüksek direnç gösterdiği bildirmişlerdir. Ejaz ve ark.⁹⁶ Pakistan’da Gram-negatif izolatların en yüksek direnci colistine Gram-pozitif izotların ise en yüksek direnci vancomycin, teicoplanin ve linezolidde gösterdiğini rapor etmişlerdir. Sharma ve ark.⁹⁷ Kuzey Hindistan’da en yüksek direnç oranlarının *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* için %88.54-%95.12 sefoperazon-sulbaktam, *E. coli* ve *Klebsiella spp.* sırasıyla % 87.5- %81.5 meropenem, *S. aureus*, *Streptococcus spp.* *Enterococcus spp.* içinse vankomisin, linezolid ve kloramfenikola gösterdiği bildirilmişlerdir. Hindistan’da diğer bir çalışmada Vadivoo ve ark;⁹⁸ trakeal aspirat örneklerindenden izole edilen *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarının en yüksek direnci imipeneme gösterdiği en düşük direnci ise *Klebsiella spp.* suşlarının seftazidime; *Acinetobacter spp.* suşlarının siprofloksasin, seftazidim ve gentamisine; *Pseudomonas spp.* suşlarının da siprofloksasine gösterdiğini bildirmişlerdir. Golli ve ark;⁹⁹ Romanya’da

Klebsiella spp. için en yüksek direncin sefazoline en düşük direncin ise imipeneme gösterdiğini bildirilmişlerdir. Mısır'da 2017'de Mohsen ve ark.¹⁰⁰ Gram-negatif organizmaların en yüksek direnci Ampisilin, sefalosporinler ve piperasilin-tazobaktama karşı olduğunu belirtirken Gram pozitif izolatların en düşük direncin vankomisine olduğunu bildirmişlerdir. İran'da Nouri ve ark.¹⁰¹ en yüksek antibiyotik direncinin *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* için seftazidime; *P. aeruginosa* için sefepime, *S. aureus* için siprofloksasine, *S. epidermidis* için seftazidime karşı gösterdikleri belirtilmiştir.

Patojen bakterilerle savaşta kullanılan en önemli silah antibiyotiklerdir. Antibiyotikler ilk keşfedildiklerinde ve piyasaya sürüldüklerinde son derece etkili olan ancak ne yazık ki zamanla etkisini yitiren kemoterapötik maddelerdir. Bu maddelerin etkisiz kalmalarında başat rolü, onlara karşı kendini savunmak zorunda olan bakteri savunma sistemleri oynar. Başta *P. aeruginosa*'ya suşları olmak üzere Gram-negatiflerde karbapenem direncinin görülmesi çoklu antibiyotik direncinin bir göstergesi olabileceğini unutmamak gerekir. Antibakteriyel direnç enfeksiyonların tedavisinde en temel sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Gün geçtikçe bakteriyel patojenlerin prevalansının artmaktadır.¹⁰⁴ Dirençli bakterilerle ortaya çıkan enfeksiyonlar bu hastaların genellikle uzun süreli hastanede kalışına ve daha yüksek risk altında olmasına ve sonuçta da daha kapsamlı bir bakıma ekonomik kayıplara neden olmaktadır.¹⁰⁵

Solunum yolu enfeksiyonu semptomları olanlarda ve özellikle okul öncesi çocuklarda akciğerlerdeki bakteri yükünü en aza indirmek, doğru antibiyotik tedavisini başlatmak için kesin etkenin ortaya konulması önemlidir.¹⁰⁶ Bilindiği gibi küçük yaşlardaki çocuklarda antibiyotik tedavisine rehberlik edecek uygun solunum örneklerinin elde edilmesi zordur. Okul öncesi çocuklarda üst solunum yolu örnekleri ve indüklenmiş balgam örneklerinin bronşektazili küçük çocuklarda alt solunum yolu mikrobiyolojisini çalışmada güvenilir değildir. Bronkoalveolar lavaj, alt solunum yolu

örneklerinin toplanmasını sağlasa da invaziv bir işlem olması ve tedaviyi başarısızlığa uğratması söz konusu olabilmektedir. Hasta hayatını tehdit eden toplum kökenli pnömonilerin başarılı tedavisi, uygun ampirik antibiyotik kullanımını gerektirir. Ancak geleneksel tanı teknikleri kullanılarak genellikle mikrobiyolojik bir tanıya ulaşılmasından söz edilemez. Ancak, trakeal aspiratların mikrobiyolojisi, pnömoni patojenlerini tanımlamak ve hedeflenen antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmede önemli bir foksiyonu yerine getirdiği böylece hedefe yönelik tedavide, düşük maliyetlerin sağlanmasında, daha düşük mortalitenin gerçekleşmesinde ve önemli ölçüde gereksiz antibiyotik toksisitesine maruz kalmamada önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁷ Bu nedenler dikkate alınarak YBÜ ünitelerindeki enfeksiyonların tanısında trakeal aspirat kültürlerinin tercih edilmesi ve mikrobiyoloji laboratuvarlarından bu yönde talepte bulunmaktadırlar. Kontaminasyonlara açık olması nedeniyle sınırlı bir duyarlılığa ve düşük özgüllüğe sahip olduğu düşünülen trakeal aspiratlarda çalışmamızda üreyen bakteri sayısının $\geq 10^5$ cfu/ml olması halinde kültür pozitif olarak kabul edilmiştir. Bildirdiğimiz sonuçların büyük oranda yetersiz üremeler ve kontaminasyonlardan arındırılmış olduğunu söyleyebiliriz.

Hastanemizde YBÜ’lerde tedavi gören hastaların trakeal aspirat 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. Bu ciddi bir sorun olup, klinisyenlerin dikkatinin çekilmesine ve toplumun antimikrobiyal dirençleri ve antibiyotiklerin bilinçli kullanılmaları konularında bilgilendirilmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışma ile Erzurum yöresinde solunum yolu şikâyetleri ile YBÜ’lerde tedavi gören olguların trakeal aspirat kültürlerinde üreyen mikroorganima spektrumu belirlenmiş; trakeal aspiratlardan sıklıkla izole edilen patojenlerin antibiyotik direnç profilleri tanımlanmış olup belirlediğimiz hedeflere ulaştığımızı düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erzurum'da 2016-2020 yıllarını kapsayan beş yıllık trakeal aspirat kültür sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. YBÜ'lerinde tedavi gören kadın hastaların erkek hastalara oranı neredeyse iki kata yaklaşan bir oranda (1.84 kat) fazla olduğu görülmüştür.
2. Trakeal aspirat kültür pozitifliği 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde 0-17 yaşlarındaki çocuklara göre anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir
3. Trakeal aspiratlardan Gram-negatif bakteriler, Gram-pozitiflerden 2.1 kattan daha fazla oranda izole edilmiştir.
4. Hastaların trakeal aspirat kültürlerinde en çok izole edilen bakterilerden ilk sırayı *Acinetobacter baumannii*, ikinci sırayı koagülaz-negatif stafilocoklar üçüncü sırayı *Klebsiella spp.* olmuş bunları *Pseudomonas spp* ve *S. aureus* almıştır.
5. MRSA suşlarında 2016-2020 ortalamasına göre en yüksek antibiyotik direnci penisilin ve eritromisin'e karşı, MSSA suşlarında ise penisilin ve TMP-SMX'e karşı görülmüştür. *S. aureus* suşlarına en etkili antimikrobikler vankomisin, linezolid, teikoplanin dışında siprofloksasin, levofloksasin fusidik asit ve gentamisin olmuştur.,
6. *E. faecium* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci 2016-2020 ortalamasına göre TMP-SMX, amoksosilin, ampicilin ve streptomisine gözlenmiştir. Vankomisin, linezolid, teikoplanin ve gentamisin bu bakteri suşlarına en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur.
7. *Streptococcus spp.* suşlarında 2016-2020 ortalamasına göre en yüksek antibiyotik direnci sırasıyla tetrasiklin, klindamisin, eritromisin ve penisiline karşı görülmüş; en

etkili antimikrobikler ise sırasıyla teikoplanin, linezolid, vankomisin, siprofloksasin ve TMP-SMX olmuştur.

8. Gram-negatif bakterilerden *A. baumannii* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci 2016-2020 ortalamasına göre amoksisilin/klavulonat, TMP/SMX, piperasilin ve levofloksasin'e karşı gözlenmiştir; en etkili antimikrobikler sırasıyla fosfomisin, Colistin, amikasin ve imipenem olmuştur.
9. *K. pneumoniae* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci 2016-2020 ortalamasına göre amoksisilin/klavulonat, piperasilin, sefuroksim ve seftazidime karşı gözlenmiştir; en etkili antimikrobikler sırasıyla Colistin, amikasin, imipenem, fosfomisin ve meropenem olmuştur.
10. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında en yüksek antibiyotik direnci 2016-2020 ortalamasına göre sırasıyla piperasilin, amoksisilin/klavulonat, seftazidim, sefuroksim ve TMP-SMX'e karşı gözlenmiştir; en etkili antimikrobikler sırasıyla Colistin, fosfomisin, imipenem meropenem ve piperasilin/tazobaktam olmuştur.
11. Erzurum'da trakeal aspiratlardan izole edilen Gram-pozitif bakterilere karşı en etkili antibiyotikler vankomisin, linezolid, teikoplanin, tetrasiklin ve gentamisin olmuş buna karşın penisilin, eritromisin, TMP-SMX, Ampisilin ve oksasiline karşı yüksek oranlarda direnç saptanmıştır.
12. Gram-negatif bakteriler için en etkili antibiyotiklerin Colistin, fosfomisin, amikasin, imipenem ve meropenem olduğu görülmüş buna karşın amoksisilin/klavulonat, piperasilin, TMP/SMX, sefuroksim ve seftazidime bu gruptaki bakterilerin oldukça dirençli oldukları tespit edilmiştir.
13. Yukarıda izole edilen bakteriler için bildirilen antimikrobiyal direnç profilleri YBÜ'lerde enfeksiyon tespit edilen hastalarda etken ve duyarlılığı tespit edilinceye

kadar amprik tedavide kullanılabilecek antimikrobikler için bir seçenek fırsatı sunmaktadır.

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. Bunun ciddi bir sorun olduğu bilincinde olarak antibiyotik tedavisini yönlendiren klinisyenlerin konu hakkındaki duyarlılığı önem arz etmektedir. Bu konuda klinisyenlere, diğer sağlık personeline ve sağlık politikaları uygulayıcılarına düşen öncelikli görev; toplumu antimikrobiyal dirençleri ve antibiyotiklerin bilinçli kullanılmaları konularında bilgilendirmektir.

7. KAYNAKLAR

1. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen nonfermentatif negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012; 26(1): 7–44.
2. Knobbe RB, Diallo A, Fall A, Gueye AD, Dieng A, van Immerzeel TD, Ba A, Diop A, Diop A, Niang M, Boye CS. Pathogens causing respiratory tract infections in children less than 5 years of age in Senegal. *Microbiol Insights*. 2019, 12, 1178636119890885.
3. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1), e1003057.
4. MacIntyre, C.R., Chughtai, A.A., Zhang, Y., Seale, H., Yang, P., Chen, J., Pan, Y., Zhang, D., Wang, Q. Viral and bacterial upper respiratory tract infection in hospital health care workers over time and association with symptoms. *BMC Infect. Dis*, 2017, 17 (1), 1–9.
5. Lloyd-Price J., Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*, 2016, 8, 51.
6. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 481-504.
7. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal Disease. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4: 144–154.
8. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(5):259-270.

9. Bäumler A, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 2016, 535, 85–93.
10. Gaur DS, Thapliyal NC, Kishore S, Pathak VPEfficacy of broncho-alveolar lavage and bronchial brush cytology in diagnosing lung cancers. *J Cytol*, 2007, 24(2):73-77.
11. 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),132-150.
12. 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-S99.
13. 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):660-665.
14. Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thorac Surg Clin*, 2007, 17(4):571-585
15. Brand-Saberi BEM, Schäfer T. Trachea: anatomy and physiology. *Thorac Surg Clinics*, 2014, 24(1):1-5.
16. Furlow PW, Mathisen, DJ. Surgical anatomy of the trachea. *Ann Cardiothorac Surgery*, 2018, 7(2), 255–260.
17. van Meel ER, Jaddoe VWV, Bønnelykke K, de Jongste JC, Duijts L. The role of respiratory tract infections and the microbiome in the development of asthma: A narrative review. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(10),1363-1370.

18. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
19. Si Y, Zhang T, Chen N, Cheng Y, Wang L, Yuan J, Li G, Zong M, Sui G, Fan L. A LAMP-based system for rapid detection of eight common pathogens causing lower respiratory tract infections. *J Microbiol Methods*, 2021, 190:106339.
20. Noviello S. ve Huang DB. The basics and the advancements in diagnosis of bacterial lower respiratory tract infections. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(2):37.
21. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11):1191-1210.
22. Zhang P, Peng P, Wang L, Kang Y. G-scores: a method for identifying disease-causing pathogens with application to lower respiratory tract infections. *Stat Med*, 2014, 33(16), 2814-2829.
23. Demissie BW, Amele EA, Yitayew YA, Yalew ZM. Acute lower respiratory tract infections and associated factors among under-five children visiting Wolaita Sodo University Teaching and Referral Hospital, Wolaita Sodo, Ethiopia. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1), 413.
24. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract*, 2007, 57(540):555-60.

25. Duan N, Du J, Huang C, Li H. Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit. *Front Microbiol*, 2020,11:1480.
26. Musher DM, Abers MS. ve Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10):1736-1744.
27. Feldman C, Dlamini SK, Madhi SA, Meiring S, von Gottberg A, de Beer JC, de Necker M, Stander MP. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0227945.
28. Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 24;11:1265-1271.
29. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, Hymas WC, Stockmann C, Bramley AM, Schneider E, Erdman D, Finelli L, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*, 2016, 15;213(4):584-91.
30. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med*, 2015, 30, 373(5):415-427.

31. Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* using the Quellung reaction. *J Vis Exp*, 2014, 24(84): e51208.
32. Torres A. Community-acquired pneumonia: Changing paradigms about mortality. *Community Acquir Infect*, 2014,1(1):1-3.
33. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(4):293-298.
34. Shahan B, Barstow C, Mahowald M. Respiratory Conditions: Upper Respiratory Tract Infections. *FP Essent*, 2019, 486:11-18.
35. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med*, 1985, 78(6B):32-37.
36. Van Eyk AD. Treatment of bacterial respiratory infections. *S Afr Fam Pract*, 2019; 61(2):8-15.
37. Asher MI, Grant CC. Infections of the Upper Respiratory Tract. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2008;453-480.
38. Manjarrez-Zavala ME, Rosete-Olvera DP, Gutiérrez-González LH, Ocadiz-Delgado R, Cabello-Gutiérrez C. Pathogenesis of viral respiratory infection. In: Vats M (ed.). *Respiratory Disease and Infection: A New Insight*. Chapter 1, 2013, pp: 3-32, doi:10.5772/54287.
39. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*, 2009, 374(9700):1543-1556.
40. Michaud CM. Global Burden of Infectious Diseases. *Encyclopedia of Microbiology*, 2009, 444-454.
41. Avendaño Carvajal L, Perret Pérez C. Epidemiology of Respiratory Infections. *Pediatric Respiratory Diseases*, 2020,263-272.

42. GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Lower Respiratory Infections Collaborators. Burden of lower respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region between 1990 and 2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int J Public Health*, 2018, 63(Suppl 1):97-108.
43. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses*, 2018, 10(8):392.
44. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections, *Adv Exp Med Biol*, 2015, 857:25-38.
45. Baron S, Fons M, Albrecht T. Viral Pathogenesis. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8149/>. 25 Haziran 2022.
46. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*, 2020, 29;7(1):83-101.
47. Russell E, Yang A, Tardrew S, Ison MG. Parainfluenza virus in hospitalized adults: A 7-Year Retrospective Study. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(2):298-305.
48. McLean HQ, Peterson SH, King JP, Meece JK, Belongia EA. School absenteeism among school-aged children with medically attended acute viral respiratory illness during three influenza seasons, 2012-2013 through 2014-2015. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(3):220–229.
49. Sung CC, Chi H, Chiu NC, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(3):184-190.

50. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15:1753466621995050.
51. Pattemore PK, Jennings LC. Epidemiology of respiratory infections. *Pediatric Respiratory Medicine*, 2008, 435-452.
52. Pakbin B, Brück WM, Rossen JWA. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: a review. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9922.
53. Salhi I, Bessalah S, Snoun D, Khorchani T, Hammadi M. Construction of a nanobodies phage display library from an *Escherichia coli* immunized dromedary. *Iran J Biotechnol*, 2020, 1;18(1): e2247.
54. Phillips-Houlbracq M, Ricard JD, Foucrier A, Yoder-Himes D, Gaudry S, Bex J, Messika J, Margetis D, Chatel J, Dobrindt U, Denamur E, Roux D. Pathophysiology of *Escherichia coli* pneumonia: Respective contribution of pathogenicity islands to virulence. *Int J Med Microbiol*, 2018, 308(2):290-296.
55. Morris FC, Dexter C, Kostoulas X, Uddin MI, Peleg AY. The Mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*, 2019, 10:1601.
56. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(11):868-73.
57. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: host response and clinical implications in lung infections. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(4):428-439.
58. Wałaszek M, Kosiarska A, Gniadek A, Kołpa M, Wolak Z, Dobroś W, Siadek J. The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przegl Epidemiol*, 2016, 70(1):15-20, 107-110.

59. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, Durocher A. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest*, 2005, 128(3):1650-1656.
60. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(Suppl 1): S93-99.
61. Ali F, Niaz Z, Shah PT, Shakeela Q, Uzma B, Ahmed S. Antibigram of ESBL and MBL producing *Pseudomonas aeruginosa* among the population of Hazara division, KPK, Pakistan. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(11):1979-1984.
62. Waters EM, Neill DR, Kaman B, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*, 2017, 72(7):666-667.
63. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*, 2019, 43(2):123-144.
64. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae - clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*, 2020, 287(3):283-300.
65. Subramanian A, Chitalia VK, Bangera K, et al. Evaluation of Hiaureus™ Coagulase Confirmation Kit in identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): DC08-DC13.
66. Chalmers SJ, Wylam ME. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infection and treatment options. *Methods Mol Biol*, 2020, 2069:229-251.
67. He H, Wunderink RG. *Staphylococcus aureus* pneumonia in the community. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41(4):470-479.
68. Hoskins J, Alborn WE Jr, Arnold J, Blaszcak LC, Burgett S, DeHoff BS, Estrem ST, Fritz L, Fu DJ, Fuller W, Geringer C, Gilmour R, Glass JS, Khoja H, Kraft AR,

- Lagace RE, LeBlanc DJ, Lee LN, Lefkowitz EJ, Lu J, Matsushima P, McAhren SM, McHenney M, McLeaster K, Mundy CW, Nicas TI, Norris FH, O'Gara M, Peery RB, Robertson GT, Rockey P, Sun PM, Winkler ME, Yang Y, Young-Bellido M, Zhao G, Zook CA, Baltz RH, Jaskunas SR, Rosteck PR Jr, Skatrud PL, Glass JI. Genome of the bacterium *Streptococcus pneumoniae* strain R6. *J Bacteriol*, 2001, 183(19):5709-17.
69. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(4):801-807.
 70. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martínez S, Cañizares R, de la Tabla VO, Martín C, Roig P, Merino J. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med*, 2008, 19(1):15-21.
 71. Cashat-Cruz M, Morales-Aguirre JJ, Mendoza-Azpiri M. Respiratory tract infections in children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005, 16(2):84-92.
 72. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev*, 2000, 1(1):4-7.
 73. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka O, Greenwood B. Pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(5):431-7.
 74. Usen S, Adegbola R, Mulholland K, Jaffar S, Hilton S, Oparaugo A, Omosigho C, Lahai G, Corrah T, Palmer A, Schneider G, Weber M, Greenwood B. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Western Region, The Gambia. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(1):23-8.
 75. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Seasonality of invasive pneumococcal disease:

- temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med*, 2005, 118(3):285-91.
76. Pendleton KM, Huffnagle GB, Dickson RP. The significance of *Candida* in the human respiratory tract: our evolving understanding. *Pathog Dis*, 2017, 75(3):ftx029.
 77. Sai LV, Mukhopadhyay D, Dudhraj V, Supriya K, Lakshmi AVR. A review on biological and co-morbidity as potential factors for COVID 19 heavy morbidity and mortality among the elderly and their implications on public health scenario in India. *Ijppr Human*, 2020; Vol. 18 (2): 537-546.
 78. Schachter AB, Matamala PM. Immunological Defense Mechanisms of the Respiratory System. In: Bertrand P, Sánchez, I. (eds) *Pediatric Respiratory Diseases*. Springer, Cham, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-26961-6_62020.
 79. Nicod LP. Lung defences: an overview. *European Respiratory Review*, 2005, 14: 45-50.
 80. Bals R. ve Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J*, 2004, 23(2):327-33.
 81. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P, Belay B, Jain S, Cox C, Kamimoto L, Fiore A, Finelli L, Olsen SJ, Fry AM. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*, 2010, 15;5(3).
 82. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 2003, 8;289(2):179-86.

83. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(3):268-75.
84. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med*, 1994, 20 Suppl 4:S2-S6.
85. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(3):268-275.
86. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial resistance and respiratory infections. *Chest*, 2018, 154(5):1202-1212.
87. 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. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2008, 72(8): 5099-5105.
88. Çelik D, Şahin-Yıldız T, Ilgazlı A, et al. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında bronkoskopik ve bronkoskopik olmayan yöntemlerin tanısal etkinliklerinin karşılaştırılması. *Solunum*, 2006; 8: 95-101.
89. 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.
90. Indrawati R, Kaur CP. Evidence based guidelines for prevention of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit staff nurses. *International Journal of Advances in Nursing Management*, 2019, 7(4): 301-4.
91. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 737- 42.

92. Uğur M, Genç S. Three-year resistance profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains Isolated from intensive care units. *Turk J Intensive Care*, 2019, 17:130-7.
93. Caskurlu H, Davarci I, Kocoglu M, Cag, Y. Examination of blood and tracheal aspirate culture results in intensive care patients: 5-year analysis. *Medeniyet Medical Journal*, 2020, 35(2), 128–135.
94. Uluğ M, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C. The evaluation of cultures of endotracheal aspirates and isolated bacteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia, *Düzce Tıp Dergisi*, 2011, 13(1): 21-5.
95. Ahmed AI, Zeb M, Jilani M, Tanvir SB, Shariq A, Farooqi BJ. Susceptibility pattern of *Acinetobacter* isolates in quantitative tracheal aspirates. *European Journal of Biotechnology and Bioscience*, 2015, 3(8): 22-7.
96. 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.
97. 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): 2562-2567.
98. Vadivoo NS, Santharam P, Sudha K, Kalaiselvi G, Padmavathi BK, Usha B, Kumar A, Jaiswal NK. Dynamic bacterial profile of endotracheal aspirates and its sensitivity pattern –a cause of concern. *Int J Cur Res Rev*, 2014, 06(10):112-9.
99. Golli AL, Nițu FM, Bălăsoiu M, Lungu MA, Dragomirescu C, Olteanu M, Nemeș RM, Țânțu MM, Olteanu M. 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.

100. Mohsen L, Ramy N, Saied D, Akmal D, Salama N, Abdel Haleim MM, Aly H. Emerging antimicrobial resistance in early and late-onset neonatal sepsis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017, 6: 63.
101. Nouri F, Karami P, Zarei O, Kosari F, Alikhani MY, Zandkarimi E, Rezazadeh Zarandi E, Taheri M. Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13, 2365–2374.
102. 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.
103. Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *İnfeksiyon Derg*, 2001, 15(3):307-310.
104. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 2004, 10(Suppl): S122-9.
105. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(3):252-275.
106. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*, 2018, 392(10150):866–879.
107. McCauley LM, Webb BJ, Sorensen J, Dean NC. Use of Tracheal Aspirate Culture in Newly Intubated Patients with Community-Onset Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(3):376-81.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Elanur DELİGÖZ
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Medeni Hali:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
Faks:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	
Lisans:	
Yüksek lisans:	
Yabancı Dil Bilgisi	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Elanur DELİGÖZ
Öğrencinin Numarası	18024402013
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 5	% 15
II. Genel Bilgiler	% 7	% 35
III. Materyal ve Metod	% 16	% 35
IV. Bulgular	% 1	% 15
V. Tartışma	% 6	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5 'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
18.7.2022	18.7.2022
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Osman AKTAŞ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Trakeal Aspirat Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 01 Karar No: 13	Tarih: 04.03.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	