



Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(1): 22-39

doi: 10.26559/mersinsbd.1174351

Niğde ilinde üçüncü basamak bir hastaneden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları: Üç yıllık değerlendirme

 Taylan Bozok¹,  Ali Öztürk²

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Niğde, Türkiye

Öz

Amaç: Artan bakteriyel enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç (AMD) halk sağlığını tehdit etmektedir. Bu sorunun yönetiminde sürveyans çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, çeşitli örneklerden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mart 2018- Mart 2021 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlama ve antibiyotik duyarlılık test (ADT) sonuçları retrospektif olarak incelendi. Bakteriyolojik tanımlama ve ADT'ler için Vitek 2 otomatik cihazı kullanıldı. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları EUCAST standartlarına göre değerlendirildi. **Bulgular:** Belirtilen tarih aralığında farklı klinik örneklerden toplam 6392 bakteriyel patojen izole edildi ve 6039 (%94.5) bakteri izolatına ADT yapıldı. Üreme tespit edilen örnek türleri arasında en sık idrar örneği (n=2982; %47.1) olmak üzere sırasıyla kan (n=1492; %23.6), trakeal aspirat (n=871; %13.8), yara (n=476; %7.5), balgam (n=154; %2.4) ve diğer klinik örnekler bunu takip etti. En sık tespit edilen bakteri türünün *Esherichia coli* (%28.4) olduğu görüldü. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitifliği *E. coli* için %22.6 ve *Klebsiella* spp. için %14.8 olarak bulundu. *Staphylococcus aureus* türleri içinde metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oranı %45.6 olarak bulundu. **Sonuç:** Enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede bölgesel bakteriyel etken ve antimikrobiyal direnç profilinin iyi bilinmesi ve sürveyans sistemlerinin doğru işletilmesi gerekmektedir. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. türlerindeki artışa karşı önlem olarak ampirik tedavilerin yeniden gözden geçirilmesi yararlı olacaktır. Yüksek MRSA ve ESBL oranları bölgemizi tehdit edici bir unsur olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik örnekler, antibiyotik direnci, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, çoklu ilaç direnci

Yazının geliş tarihi: 13.09.2022

Yazının kabul tarihi: 23.12.2022

Sorumlu yazar: Taylan BOZOK, Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çiftlikköy Kampüsü, Yenişehir/Mersin, Tel: 0324 3610001, e-posta: taylanbozok@hotmail.com

Species distribution and antibiotic susceptibility of bacteria isolated from a tertiary hospital in Niğde: A three-year evaluation

Abstract

Aim: Increasing bacterial infections and antimicrobial resistance (AMR) threatens public health. Surveillance studies are of great importance in the management of this problem. In this study, it was aimed to determine the species distribution and antibiotic susceptibility of bacteria isolated from various samples. **Method:** Identification and antibiotic susceptibility test (ADT) results of bacteria isolated from clinical specimens sent to Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between March 2018 and March 2021 were analyzed retrospectively. The Vitek 2 automated device was used for bacteriological identification and ADTs. The antibiotic susceptibility of isolates was evaluated according to EUCAST standards. **Results:** A total of 6392 bacterial pathogens were isolated from different clinical specimens during the specified date range and ADT was applied to 6039 (94.5%) bacterial isolates. Among the sample types in which growth was detected, the most common urine sample (n=2982; 47.1%) was blood (n=1492; 23.6%), tracheal aspirate (n=871; 13.8%), wound (n=476; 7.5%), sputum (n=154; 2.4%) and other clinical specimens followed. The most frequently detected bacterial species was *Esherichia coli* (28.4%). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity was 22.6% for *E. coli* and 14.8% for *Klebsiella spp.* The rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among *S. aureus* species was found to be 45.6%. **Conclusion:** In the fight against infectious diseases, the local bacterial agent and antimicrobial resistance profile should be well known and surveillance systems should be operated correctly. It would be useful to reconsider empirical treatments as a precaution against the increase in *E. coli* and *Klebsiella spp.* species. High MRSA and ESBL rates continue to be a threat to our region.

Keywords: Clinical samples, antibiotic resistance, extendeds β -lactamase, multidrug-resistance

Giriş

Son yüzyılda olağanüstü düzeyde artan antimikrobiyal direnç (AMD) problemi nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde büyük zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde uzamış klinik yatışlar ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD) türlerin oluşturduğu enfeksiyonlar mortalite ve morbidite oranlarını arttırmaktadır.^{1,2} Antimikrobiyal direnç nedeniyle yılda 700.000 ölüm rapor edilmektedir. Uygun kontrol ve önleme yöntemleri alınmazsa AMD'nin hastanede yatan veya ayakta tedavi olan hastalar arasında ölüm nedenlerinden biri olacağı tahmin edilmektedir.³

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), karbapenemlere ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı yüksek dirençleri nedeniyle gözetim altında tutulması gereken Gram negatif patojenleri *Esherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia*

spp., *Proteus spp.* ve *Providencia spp.* olarak tanımlamıştır. Bunun yanı sıra metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi Gram pozitif patojenlerin de önemli düzeyde risk oluşturduğunun üstünde durulmuştur.^{4, 5} Bu patojenler hem toplum hem de nozokomiyal enfeksiyonlarda etkin rol oynamaktadır. Özellikle solunum yolu, idrar yolu, kan ve yara yeri enfeksiyonlarında birçok hastanede bu patojenler yaygın olarak bildirilen enfeksiyon etkenleri arasındadır.⁶ Kapsamlı şekilde klinik örneklerin ele alındığı bakteriyel dağılım ve direnç profili açısından değerlendirme yapılan çalışmalar ulusal ve uluslararası sürveyansa katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda elde edilen veriler antimikrobiyal yönetim programlarının oluşturulması yoluyla akılcı antimikrobiyal kullanımı açısından değerli olmaktadır.

Bu çalışmada Niğde ilinde bulunan tek üçüncü basamak hastanede ayaktan ve/veya yatarak takip edilmiş hastalara ait çeşitli

klirik örneklerden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve direnç profillerinin retrospektif olarak üç yıllık bir periyotta değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın tasarımı

Bu çalışmaya 7 Mart 2018-5 Mart 2021 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına kültür için gönderilen klinik hasta örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlama ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları dahil edildi. Herhangi bir nedenle antibiyogram çalışılmamış örnekler için sadece bakteriyel tanımlama sonuçları değerlendirildi. Aynı hastaya ait eş zamanlı aynı etken ve antibiyotik duyarlılık paterni tespit edilen örneklerden sadece bir tanesi çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılan tüm veriler laboratuvarın bağlı bulunduğu hastane bilgi işlem sisteminden alınarak elde edildi.

Bakterilerin izolasyonu

Belirtilen tarihlerde çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen örneklerin türlerine uygun olacak şekilde besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Besiyeri olarak %5 koyun kanlı agar (RTA Laboratuvarları, Türkiye), eosin methylen blue agar (RTA Laboratuvarları, Türkiye), çikolata agar (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ve sabouraud dekstroz agar (RTA Laboratuvarları, Türkiye) besiyerleri kullanılmıştır. Kan örnekleri BD BACTEC™ (Becton, Dickinson and Company) otomatize kan kültürü sistemlerinde çalışılmıştır. İnkübasyonlar $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ de örnek türüne göre yeterli sürelerde devam ettirilmiştir ve üremeler incelenmiştir.

Bakteriyel tanımlama

Bakteriyolojik besiyerlerinde üreyen bakteriyel izolatların tanımlanması için laboratuvarımızda bulunan ve otomatize bir sistem olan Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) cihazı kullanıldı. Cihaz arızası, kit temininde aksaklıklar gibi cihazda tanımlama yapılamayan durumlarda Gram boyama, oksidaz testi ve biyokimyasal testler (Triple

sugar iron agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar ve indol testi gibi) ile bakteriler tanımlandı.⁷

Antibiyotik duyarlılık testi (ADT)

İzole edilen bakteri türlerinin ADT'leri mikrodilüsyon temeli ile çalışan Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize cihazı kullanılarak gerçekleştirildi ve sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) standartlarına göre değerlendirildi.⁸ Etken olarak düşünülen ve Vitek 2 cihazında çalışılabilen izolatlara antibiyogram uygulandı. Şüpheli ve uyumsuz sonuçlar disk diffüzyon metoduyla tekrar edilerek doğrulandı.⁹

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS IBM 20.0 paket programı (IBM, Armonk, ABD) ile yapıldı. Örnek ve bakteriyel izolat dağılımları yüzde/frekans hesaplamasıyla değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmada Pearson ki-kare testi ve Fisher kesinlik testi kullanıldı. $p<0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Etik durum

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/57 protokol numaralı ve 24.06.2021 tarihli kararı ile etik onay almıştır.

Bulgular

Çalışmamızda belirtilen tarih aralığında 6328 örnekte anlamlı üreme tespit edildi ve bunların 64 (%1.0)'ünün çoklu bakteriyel üremeye sahip olduğu görüldü. Klinik örneklerden izole edilen bakteri sayısı 6392 olarak bulundu. Bu bakterilerden 6039 (%94.5) tane izolata ADT yapıldı.

Üreme tespit edilen örnek türleri arasında en sık idrar örneği (n=2982; %47.1) olmak üzere sırasıyla kan (n=1492; %23.6), trakeal aspirat (n=871; %13.8), yara (n=476;

%7.5), balgam (n=154; %2.4) ve diğer klinik örneklerin bunu takip ettiği görüldü (Tablo 1).

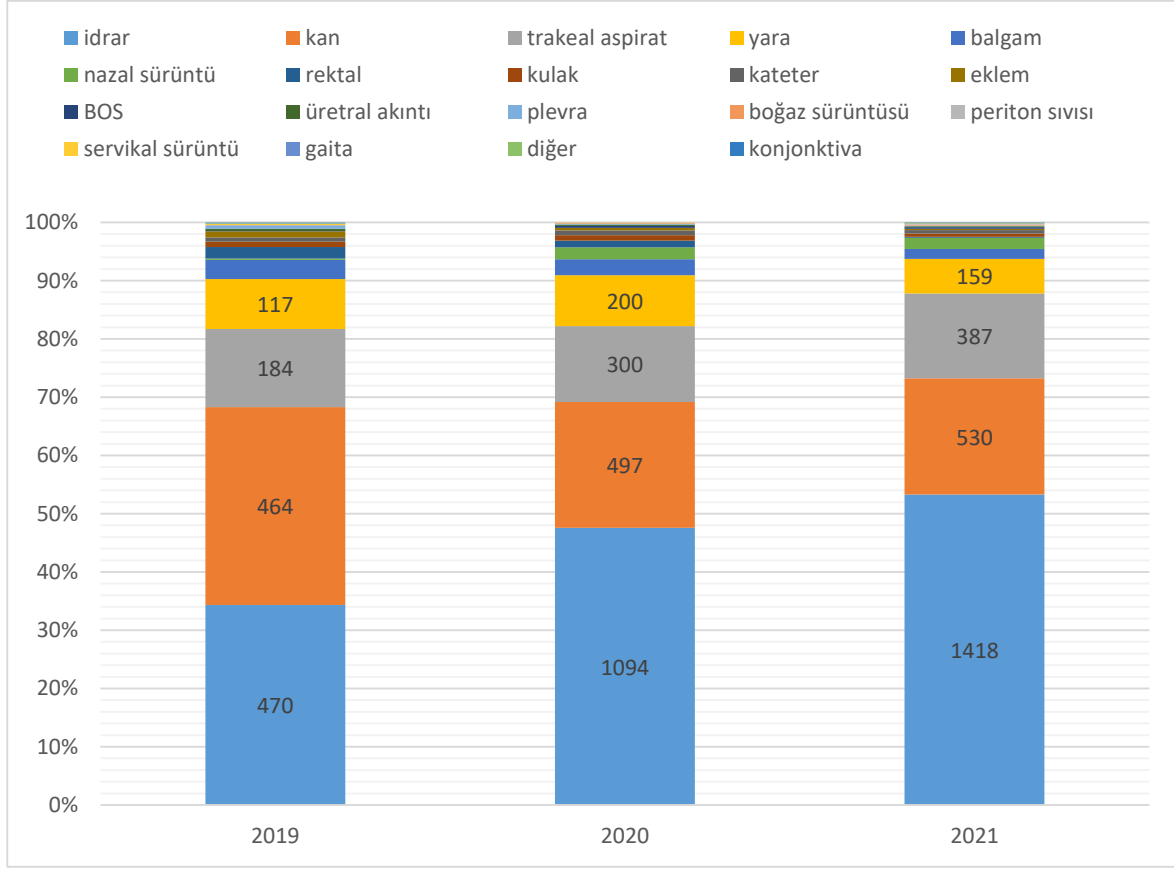
Örnek türlerinin yıllara göre dağılımına baktığımızda idrar örneklerinin sayısında ve yüzdesinde bir artış olduğu gözlemlendi (Sırasıyla 2019, 2020 ve 2021; n=470; %34.4, n=1094; %47.6 ve n=1418; %53.3). Kan örnek sayılarında ise yıllar içinde

önemli bir değişiklik görülmesi de tüm örnekler içinde yüzde dağılım olarak azalma olduğu tespit edildi (Sırasıyla n=464; %33.9, n=497; %21.6) ve n=530; %19.9). Trakeal aspirat örnek sayıları yıl bazında artış gösterdi. Ancak bu artışın yüzde dağılımını etkilemediği görüldü (Sırasıyla; n=184; %13.5, n=300; %13.0 ve n=387; %14.6) (Şekil 1).

Tablo 1. Kültüründe anlamlı bakteri üremesi tespit edilen örneklerin sayısı ve yüzde dağılımı

Örnek Tipi	n	%	CI (%95)
İdrar	2982	47.1	45.9-48.4
Kan	1491	23.6	22.5-24.6
TA	871	13.8	12.9-14.6
Yara	476	7.5	6.9-8.2
Balgam	154	2.4	2.1-2.8
Burun	101	1.6	1.3-1.9
Rektal	58	0.9	0.7-1.2
Kulak	48	0.8	0.6-1
Kateter	45	0.7	0.5-0.9
Eklemler	30	0.5	0.3-0.6
BOS	16	0.3	0.1-0.4
Üretra	15	0.2	0.1-0.4
Plevra	14	0.2	0.1-0.3
Boğaz	9	0.1	0-0.2
Periton	5	0.1	0-0.2
Vajen/Serviks	4	0.1	0-0.1
Diğer	3	0.05	0-0.1
Gaita	3	0.05	0-0.1
Konjonktiva	3	0.05	0-0.1
Toplam	6328		

CI: Confidence interval, TA: Trakeal aspirat, BOS: Beyin omurilik sıvısı



Şekil 1. Yıllara göre örnek türü dağılım grafiği

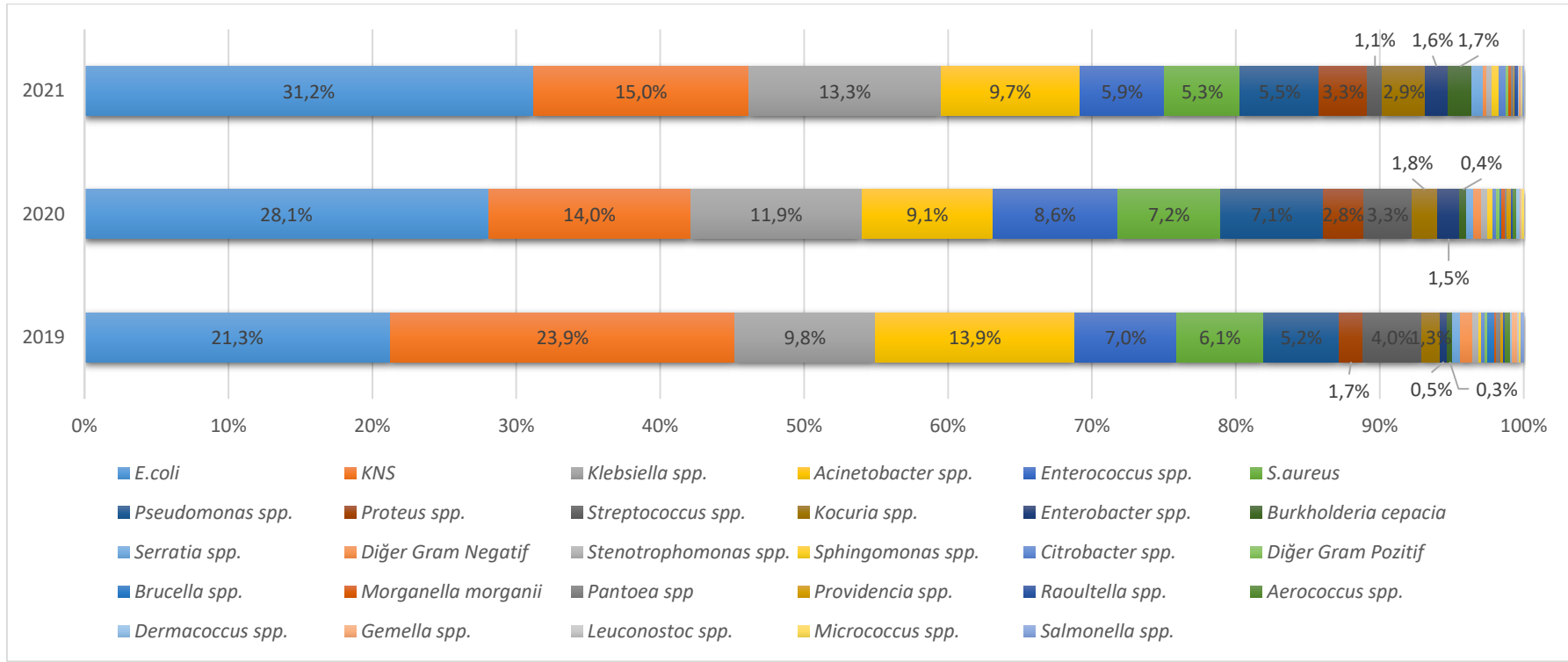
Üç yıllık sürede en sık tespit edilen bakteri türünün *E. coli* (%28.4) olduğu görüldü. Bunu koagülaz negatif stafilokok (KNS) (%16.7), *Klebsiella* (%11.9) ve *Acinetobacter* (%10.4) türleri takip etti (Tablo 2). *E. coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türlerinin tespit oranları yıllar içinde artış gösterirken KNS, *Acinetobacter* ve *Enterococcus* türlerinin azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Koagülaz negatif stafilokokları tür düzeyinde irdelediğimizde en çok *Staphylococcus epidermidis* (*S.*

epidermidis) (%37.4) türünün izole edildiği görüldü. Bunu sırasıyla *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) (%33.2), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) (%15.3) ve *Staphylococcus capitis* (%4.1) türlerinin takip ettiği belirlendi. Yıllara göre KNS'ler içinde *S. hominis* tespit oranlarında belirgin bir değişiklik gözlenmezken *S. epidermidis* oranlarında azalma ve *S. haemolyticus* oranlarında ise bir artış olduğu gözlemlendi (Şekil 3).

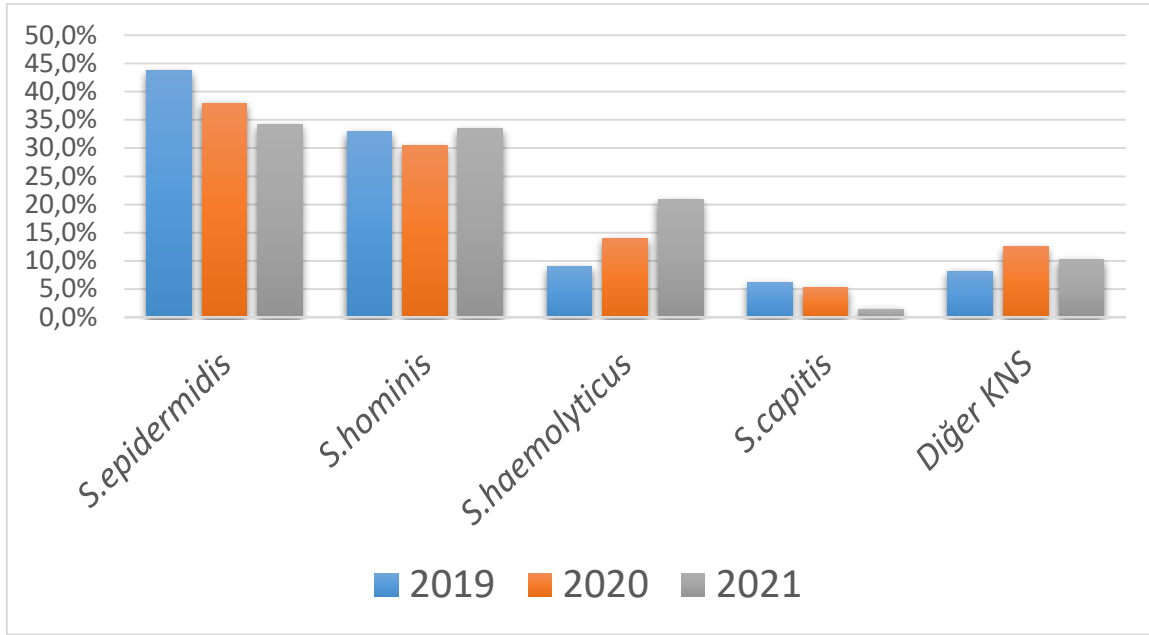
Tablo 2. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların sayısı ve yüzde dağılımı

Mikroorganizma	n	%	CI (%95)
<i>E.coli</i>	1815	28.4	27.3-29.5
KNS	1066	16.7	15.8-17.6
<i>Klebsiella</i> spp.	759	11.9	11.1-12.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	663	10.4	9.6-11.2
<i>Enterococcus</i> spp.	463	7.2	6.6-7.9
<i>S. aureus</i>	397	6.2	5.6-6.8
<i>Pseudomonas</i> spp.	358	5.6	5.1-6.2
<i>Proteus</i> spp.	170	2.7	2.3-3.1
<i>Streptococcus</i> spp.	162	2.5	2.2-2.9
<i>Kocuria</i> spp.	143	2.2	1.9-2.6
<i>Enterobacter</i> spp.	85	1.3	1-1.6
<i>Burkholderia cepacia</i>	58	0.9	0.7-1.1
<i>Serratia</i> spp.	39	0.6	0.4-0.8
Diğer Gram Negatif Bakteriler	32	0.5	0.3-0.7
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	25	0.4	0.3-0.5
<i>Citrobacter</i> spp.	22	0.3	0.2-0.5
<i>Sphingomonas</i> spp.	20	0.3	0.2-0.5
Diğer Gram Pozitif Bakteriler	13	0.2	0.1-0.3
<i>Providencia</i> spp.	12	0.2	0.1-0.3
<i>Raoultella</i> spp.	12	0.2	0.1-0.3
<i>Brucella</i> spp.	11	0.2	0.1-0.3
<i>Dermacoccus</i> spp.	11	0.2	0.1-0.3
<i>Morganella morganii</i>	11	0.2	0.1-0.3
<i>Pantoea</i> spp.	11	0.2	0.1-0.3
<i>Aerococcus</i> spp.	10	0.2	0.1-0.3
<i>Gemella</i> spp.	8	0.1	0-0.2
<i>Leuconostoc</i> spp.	6	0.1	0-0.2
<i>Micrococcus</i> spp.	6	0.1	0-0.2
<i>Salmonella</i> spp.	4	0.1	0-0.1
Toplam	6392		

CI: Confidence interval, KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok



Şekil 2. Yıllara göre bakteri türü dağılım grafiği



Şekil 3. Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) türlerinin yıllara göre yüzde değerleri

Örnek tipine göre tespit edilen bakteri türlerinin sıklıklarına baktığımızda idrar örneklerinde en sık *E. coli* (%51.9), kan örneklerinde en sık KNS'ler (%58.2), alt solunum yolu (ASY) örneklerinde en sık *Acinetobacter* (%39.1) ve yara örneklerinde ikinci sıklıkta tespit edilen *E. coli* (%23.2) ile arasında çok az bir farkla en sık *S. aureus* (%24.1) türlerinin izole edildiği görüldü (Tablo 3).

İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarına baktığımızda *Klebsiella* spp. türlerinde test edilen tüm antibiyotiklere ve *E. coli* izolatlarında ise özellikle sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlılık yüzdelerinin yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi.

Acinetobacter spp. sulfametoksazol/trimetoprim duyarlılığı 2020 yılında diğer yıllara nazaran çok yüksek bulundu (%60.3; $p<0.001$). Diğer en sık izole edilen Gram negatif ve pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarında önemli bir değişiklik gözlenmedi. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitifliği *E. coli* izolatlarında %22.6 ve *Klebsiella* türlerinde ise %14.8 olarak tespit edildi. *S. aureus* izolatları içinde MRSA oranı %45.6 olarak bulundu ve yıllara göre anlamlı bir değişkenlik gözlenmedi (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 3. Çeşitli klinik örneklerden tanımlanan bakteriyel patojenlerin yıllara göre yüzde dağılımı

	Mikroorganizma (%)	2019	2020	2021	Toplam
İdrar	<i>E. coli</i>	49.0	50.0	54.4	51.9
	<i>Klebsiella</i> spp.	13.0	13.5	18.4	15.8
	<i>Enterococcus</i> spp.	11.0	12.1	7.3	9.7
	<i>Proteus</i> spp.	2.9	4.5	5.1	4.5
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4.8	5.4	2.5	3.9
	<i>Streptococcus</i> spp.	6.8	3.9	1.1	3.0
	KNS	1.4	2.2	2.9	2.4
	<i>Acinetobacter</i> spp.	4.1	1.8	1.5	2.0
	<i>Enterobacter</i> spp.	0.8	2.2	2.1	1.9
	<i>S.aureus</i>	2.1	1.2	1.0	1.2
ASY*	<i>Acinetobacter</i> spp.	45.4	36.1	38.4	39.1
	<i>Klebsiella</i> spp.	16.9	18.0	11.5	15.0
	<i>Pseudomonas</i> spp.	13.3	14.6	12.5	13.4
	<i>E. coli</i>	6.4	6.6	4.1	5.5
	<i>S.aureus</i>	4.8	6.8	3.7	5.1
	<i>Kocuria</i> spp.	1.2	3.9	5.3	3.9
	<i>Burkholderia cepacia</i>	2.0	1.0	6.2	3.4
	<i>Streptococcus</i> spp.	1.6	3.9	1.2	2.3
	KNS	1.6	0.5	3.3	1.9
	<i>Proteus</i> spp.	1.2	0.5	3.1	1.7
Kan	KNS	63.7	51.8	59.2	58.2
	<i>Acinetobacter</i> spp.	6.7	7.6	7.7	7.4
	<i>Klebsiella</i> spp.	4.3	8.6	6.6	6.5
	<i>E. coli</i>	5.9	6.7	3.4	5.3
	<i>Enterococcus</i> spp.	3.1	5.0	5.0	4.4
	<i>S.aureus</i>	4.5	4.8	3.4	4.2
	<i>Kocuria</i> spp.	2.2	3.4	6.4	4.1
	<i>Pseudomonas</i> spp.	0.8	2.7	3.9	2.5
	<i>Streptococcus</i> spp.	2.4	1.7	0.9	1.7
	<i>Proteus</i> spp.	0.6	1.0	0.5	0.7
Yara	<i>S.aureus</i>	20.7	29.1	20.0	24.1
	<i>E. coli</i>	18.2	25.7	23.3	23.2
	<i>Pseudomonas</i> spp.	9.1	11.3	15.6	12.2
	<i>Acinetobacter</i> spp.	25.6	4.8	8.3	10.7
	<i>Klebsiella</i> spp.	6.6	5.7	6.7	6.2
	<i>Enterococcus</i> spp.	4.1	5.2	7.2	5.6
	KNS	2.5	5.2	3.9	4.1
	<i>Proteus</i> spp.	2.5	3.9	0.6	2.4
	<i>Kocuria</i> spp.	0.0	0.9	5.6	2.3

KNS: Koagülaz negatif stafilokoklar, ASY: Alt solunum yolu, *ASY örnekleri trakeal aspirat ve balgam örneklerinin toplamı şeklinde analiz edilmiştir.

Tablo 4. İzole edilen Gram negatif bakterilerin yıllara göre duyarlılık profilleri

	Yıl	<i>E.coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Acinetobacter spp.</i>			<i>Pseudomonas spp.</i>			<i>Proteus spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>		
		n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
AK	2019	286	97.9	0.606	89	66.9	<0.001	64	33.3	0.255	40	65.6	0.002	21	95.5	<0.05*	7	100.0	>0.05*
	2020	655	98.8		201	72.6		67	32.1		121	80.1		64	100.0		36	97.3	
	2021	838	98.5		331	95.9		68	26.7		119	87.5		78	92.9		40	97.6	
AMC	2019	124	45.9	0.179	20	17.7	<0.001	-	-	-	-	-	-	10	58.8	0.017	-	-	-
	2020	290	45.7		68	25.7		-	-		-	39		66.1	-		-		
	2021	422	50.4		164	48.7		-	-		-	68		84.0	-		-		
COL	2019	151	97.4	0.214	70	68.6	<0.001	180	96.8	0.093	45	80.4	0.337	-	-	-	5	100.0	>0.05*
	2020	134	98.5		80	63.0		189	94.0		126	87.5		-	-		11	78.6	
	2021	118	100		91	88.3		233	97.9		117	88.0		-	-		16	100.0	
MEM	2019	287	98.0	0.423	65	48.9	<0.001	7	3.6	0.578	44	72.1	0.537	19	86.4	<0.05*	6	85.7	>0.05*
	2020	657	98.9		167	60.3		12	5.8		114	75.5		64	100.0		35	94.6	
	2021	841	98.8		293	84.9		11	4.3		94	69.6		79	94.0		39	95.1	
TPZ	2019	229	78.7	<0.001	42	31.6	<0.001	-	-	0.214	29	48.3	0.127	16	72.7	0.012	4	57.1	>0.05*
	2020	544	82.1		104	37.5		9	5.0		92	60.1		61	95.3		26	72.2	
	2021	745	88.1		224	64.9		7	2.7		67	49.6		74	89.2		25	61.0	
FEP	2019	81	52.3	<0.001	18	17.6	<0.001	-	-	-	32	54.2	0.026	7	46.7	0.292	2	40.0	>0.05*
	2020	43	31.9		26	20.5		-	-		95	66.0		15	71.4		11	84.6	
	2021	72	61.5		41	39.8		-	-		68	50.4		12	66.7		9	56.3	

Tablo 4.'ün devamı: İzole edilen Gram negatif bakterilerin yıllara göre duyarlılık profilleri

	Yıl	<i>E.coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Acinetobacter spp.</i>			<i>Pseudomonas spp.</i>			<i>Proteus spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>		
		n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
CAZ	2019	150	51.4	<0.001	25	18.8	<0.001	7	3.6	0.647	31	50.0	0.014	11	50.0	0.009	2	28.6	>0.05*
	2020	340	51.3		86	31.0		10	4.8		105	70.0		50	78.1		22	59.5	
	2021	563	66.2		180	52.2		8	3.1		80	58.4		68	81.0		16	39.0	
CRO	2019	136	50.6	<0.001	23	20.4	<0.001	-	-	-	-	-	-	10	58.8	0.044	1	33.3	>0.05*
	2020	340	51.8		81	30.3		-	-		-	-		46	71.9		20	55.6	
	2021	551	65.3		179	53.1		-	-		-	-		68	84.0		15	37.5	
CIP	2019	184	62.8	0.011	52	39.1	<0.001	6	3.1	>0.05*	28	45.9	<0.001	14	63.6	0.317	7	100.0	>0.05*
	2020	446	67.1		131	47.3		2	1.0		94	61.4		46	71.9		34	91.9	
	2021	610	71.7		239	69.3		3	1.2		106	77.4		66	78.6		33	80.5	
TGC	2019	154	99.4	<0.05*	72	70.6	<0.001	179	96.2	<0.05*	-	-	-	-	-	-	5	100.0	<0.05*
	2020	136	100		55	43.3		201	100.0		-	-		-	-		5	35.7	
	2021	111	94.1		33	47.8		140	99.3		-	-		-	-		2	13.3	
SXT	2019	173	59.2	0.832	42	31.6	<0.001	11	5.7	<0.001	-	-	-	6	27.3	0.026	7	100.0	>0.05*
	2020	384	57.9		147	53.1		126	60.3		-	-		33	51.6		32	86.5	
	2021	505	59.4		231	67.0		60	23.5		-	-		50	59.5		36	87.8	

AK: Amikasin, AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, COL: Kolistin, MEM: Meropenem, TZP: piperasilin/tazobaktam, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CIP: Siprofloksasin, TGC: Tigesiklin, SXT: Sulfametoksazol/Trimetoprim, *Fischer Exact test ile analiz edilmiştir.

Tablo 5. İzole edilen Gram pozitif bakterilerin yıllara göre duyarlılık profilleri

	Yıl	KNS			<i>Enterococcus spp.</i>			<i>S. aureus</i>			<i>Streptococcus spp.</i>		
		n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
CIP	2019	126	40.5	0.094	37	37.4	0.205	-	-	-	-	-	-
	2020	147	44.3		96	48.2		-	-		-		
	2021	149	36.4		69	44.2		-	-		-		
CRO	2019	-	-	-	-	-	-	68	81.9	0.036	-	-	-
	2020	-	-		-	-		154	91.7		-	-	
	2021	-	-		-	-		131	91.6		-	-	
DA	2019	123	40.1	0.056	-	-	-	69	83.1	0.068	-	-	-
	2020	135	40.5		-	-		121	72.5		-	-	
	2021	134	32.9		-	-		99	69.2		-	-	
GN	2019	189	60.6	0.451	-	-	-	78	94.0	0.826	-	-	-
	2020	217	65.4		-	-		159	95.2		-	-	
	2021	259	63.3		-	-		137	95.8		-	-	
LEV	2019	-	-	-	31	34.4	0.328	-	-	-	9	40.9	>0.05*
	2020	-	-		23	42.6		-	-		21	67.7	
	2021	-	-		-	-		-	-		2	100	
LNZ	2019	301	96.5	0.020	92	92.9	0.018	83	100	>0.05*	26	100	>0.05*
	2020	325	97.9		194	97.5		167	99.4		30	90.4	
	2021	384	93.9		142	90.4		142	99.3		16	94.1	

Tablo 5.'in devamı: İzole edilen Gram pozitif bakterilerin yıllara göre duyarlılık profilleri

	Yıl	KNS			<i>Enterococcus spp.</i>			<i>S. aureus</i>			<i>Streptococcus spp.</i>		
		n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
OX	2019	40	13.8	0.450	-	-	-	39	48.8	0.094	-	-	-
	2020	40	13.7		-	-		85	63.0		-	-	
	2021	45	11.1		-	-		88	61.5		-	-	
PEN	2019	-	-	-	-	-	-	11	13.3	0.343	25	96.2	>0.05*
	2020	-	-		-	-		14	8.4		30	81.1	
	2021	-	-		-	-		11	7.7		16	94.1	
SXT	2019	262	84.0	0.253	66	66.7	0.579	79	95.2	0.759	-	-	-
	2020	277	83.4		145	72.5		163	97.0		-	-	
	2021	326	79.7		110	70.1		137	96.5		-	-	
TGC	2019	304	97.7	0.983	97	98.0	>0.05*	83	100	>0.05*	22	95.7	>0.05*
	2020	325	97.6		199	99.5		167	99.4		34	100	
	2021	399	97.8		148	97.4		142	99.3		16	100	
VA	2019	292	94.2	0.205	65	66.3	0.026	83	100	0.075	21	91.3	>0.05*
	2020	317	95.5		157	80.1		160	95.2		33	91.7	
	2021	375	92.4		122	78.2		134	93.7		16	100	
FOX Tarama Negatif	2019	43	13.7	0.123	-	-	-	37	44.0	0.080	-	-	-
	2020	40	12.2		-	-		99	58.9		-	-	
	2021	36	9.0		-	-		79	55.2		-	-	

KNS: Koagülaz negatif stafilkoklar, CIP: Siprofloksasin, CRO: Seftriakson, DA: Klindamisin, GN: Gentamisin, LEV: Levofloksasin, LNZ: Linezolid, OX: Oksasiklin, PEN: Penisilin, SXT: Sulfametoksazol/Trimetoprim, TGC: Tigesiklin, VA: Vankomisin, FOX: Sefoksitin. *Fischer Exact test ile analiz edilmiştir.

Tartışma

Önemli bir halk sağlığı problemi olan enfeksiyöz hastalıklar geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımındaki artışların yanı sıra COVID-19 pandemisi nedeniyle hastane başvurularının ve yatış sürelerinin uzaması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak toplumu tehdit eden bir durum oluşturmaya devam etmektedir.^{10, 11} Bakteriyel enfeksiyonların epidemiyolojik sürveyansı ve antibiyotiklere direnç oranlarının bilinmesi, bu konuyla ilgili farkındalık oluşturulması, probleme yönelik kontrol önlemlerinin uygulanması ve enfeksiyonlarla mücadelenin etkin yönetimi için gereklidir.¹² Özellikle MRSA, vankomisine dirençli *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, penisiline dirençli *S. pneumoniae*, ESBL üreten ve karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* türlerinin takibi açısından bu sürveyans sistemine katkı sağlayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.¹³ Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen patojen bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının retrospektif analizini gerçekleştirdik. Elde ettiğimiz verilere göre küçük farklılıklar gösterse de, literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Agyepong ve arkadaşlarının yaptığı çeşitli klinik örneklerden izole edilen dirençli Gram negatif bakterileri içeren bir çalışmada en sık *E. coli* (%24.5), *P. aeruginosa* (%19.5) ve *K. pneumoniae* (%19.0) patojenlerini izole etmişlerdir.¹⁴ Özellikle spesifik hastane yataklı birimlerine ait örnekleri veya tek bir örnek türünü içeren çalışmalar da mevcut olup bu çalışmalarda tür dağılımı değişkenlik göstermektedir.^{15, 16} Barış ve arkadaşlarının 2017 yılında yoğun bakım ünitesindeki hastalarda yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak idrar örneklerinde en sık *E. coli* (%22.3), kan örneklerinde en sık KNS (%53.8) ve solunum yolu örneklerinde ise en sık *A. baumannii* (%28) patojenlerini tespit etmişlerdir.¹⁷ Yara örneklerinde izole edilen bakterilere baktığımızda; diyabet, yanık ve cerrahi girişim gibi durumlardan sonra gelişen yara yeri enfeksiyonlarında bizim çalışmamızdan farklı olarak etkenler ve sıklıkları değişkenlik göstermektedir.¹⁸⁻²⁰ Sisay ve arkadaşlarının yara örneklerinde izole edilen bakterilere

yönelik yaptığı bir meta analiz çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık izole edilen türlerin *S. aureus* (%36), *E. coli* (%13) ve *P. aeruginosa* (%9) olduğu belirlenmiştir.²¹

Bizim çalışmamızda bakteri tür dağılımında yıllara göre *E. coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türlerinin artış göstermesi, bu türlerin daha çok üriner patojen olduğu dikkate alınır ise idrar örneklerinin artış göstermesiyle açıklanabilir bir durumdur. Ancak bunun yanında idrar örneklerinde bu patojenlerin oranları da yıllar içinde bir artış göstermiştir. Bu duruma hastane başvurularının artışı, laboratuvar uygulamalarındaki değişiklikler gibi bazı faktörlerin etkili olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda kan ve ASY örneklerindeki patojen dağılımında önemli bir değişiklik gözlenmezken yara örneklerinde *E. coli* ve *Pseudomonas* spp. etkenlerinin artış gösterdiği dikkat çekmiştir. Bu durumu hastanede açılan yeni yataklı servislerin ve takip edilen spesifik hastaların artışı şeklinde açıklayabiliriz. Ancak burada 2019 yılındaki yara örneklerindeki yüksek *Acinetobacter* spp. izolasyonu dikkat çekici bir durumdur. Bu dönemde oluşmuş bir dezenfeksiyon eksikliğini ve hastane kökenli bir bulaş durumunu akla getirmektedir. Literatürde yıllara göre bakteriyel tür dağılımındaki değişkenliklerin analiz edildiği çalışmalara çok rastlamasak da yakın zamanda yapılmış bir çalışmada özellikle çoklu ilaç direnci gösteren *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *S. aureus* suşlarının sıklığındaki artış vurgulanmıştır.²²

Hastane enfeksiyonlarında yaygın bir KNS türü olan ve diğer KNS'lere göre daha dirençli bir profile sahip *S. haemolyticus*'un yıllar içinde artan izolasyon oranları ciddi tehdit oluşturmaktadır.²³ Ayrıca biyofilm oluşturma yetenekleri ve genom yapısı itibarıyla antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeye yatkınlıkları bu patojenin özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sıklıkla karşımıza çıkacağını göstermektedir.^{23, 24} Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada yoğun bakımdaki hastaların idrar örneklerinden izole edilen Gram pozitif bakteriler arasında KNS'lerin oranı %50 olarak tespit edilmiştir.¹⁵ Kan örneklerinden izole edilen bakteri profilini içeren diğer bir çalışmada da KNS oranı %11.1 olarak bulunmuştur.¹⁶

Jain ve arkadaşları tarafından sepsis hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise %32.8 oranında KNS'ler kan kültüründe tespit edilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda da büyük çoğunlukla kan örneklerinde tanımladığımız KNS'lerin içinde *S. haemolyticus* türünün yaygınlığındaki artış dikkate alındığında bu patojene yönelik uygun tanı ve yönetim politikalarının üretilmesinin doğru bir yaklaşım olacağı görüşündeyiz. Ayrıca 2019 yılına göre KNS'lerin izolasyon sıklığında gözlemlediğimiz azalmanın 2020 ve 2021 yılında artan idrar örneklerine bağlı olarak üriner patojen izolasyon artması sonucu oluşan görece bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Enfeksiyon etkenleri arasında Gram negatif mikroorganizmalardan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* türleri çoğu çalışmada sıklıkla izole edilen patojenler arasındadır.^{15, 16, 22, 26} Özellikle başta *K. pneumoniae* türleri olmak üzere ilaç direnç profili giderek genişlemektedir. Yakın zamanda ülkemizde yapılmış bir çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarında %70'lerin üzerinde, *E. coli* izolatlarında ise %50'nin üzerinde üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada karbapenemlere direnç %5-10 olarak bulunmuştur.²⁷ Nijerya'da yapılmış başka bir çalışmada *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarında %40' larda üçüncü kuşak sefalosporin direnci gözlenmiştir. Ancak meropenem direncine rastlanmamıştır.²⁶ Bizim çalışmamızda etken dağılımında *E. coli* ve *Klebsiella* spp. türlerinin yıllar içinde hem sayısal hem oransal anlamda artış göstermesi dikkat edilmesi gereken bir konudur. Duyarlılık profillerindeki yükseliş iyi bir gelişme gibi görünse de çok çabuk gelişebilen gen transferi ve antibakteriyel ajanlara maruziyet sonrası oluşan mutasyonlar ile bu profillerin tekrar dirençli hale dönüşmesi muhtemel bir durumdur.^{28, 29} *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnci yurtiçi ve yurtdışı çalışmalarda genellikle yüksek düzeylerde tespit edilmiştir.^{15, 16, 22, 27} Bizim çalışmamızda da *Acinetobacter* türlerinde yüksek direnç oranları olduğu gözlenmiştir. 2020 yılında tespit edilen Sulfametoksazol/Trimetoprim duyarlılığındaki artış literatürdeki çalışmalarla uyum göstermemektedir.^{16, 22}

Bu konuların üzerinde hassasiyetle durulması ve gerekli tedbirlerin alınması uygun olacaktır.

Tüm örneklerde üreyen *S. aureus* izolatları arasında MRSA oranlarımız (%45.6) yapılmış kapsamlı meta analiz çalışmalar ile benzer nitelikte bulunmuştur. 2018 yılında Kuzey Afrika ve Arap Yarımadası'ndaki "Arap Ligi" ülkelerine yönelik yapılmış bir meta analiz çalışmasında MRSA oranlarının ülkelerde %12 ila %60 arasında değişiklik gösterdiği, en yüksek yüzdenin %60 ile Mısır'da bulunduğu tespit edilmiştir.²² Yine aynı çalışmada ESBL oranlarının %4 ile %25 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da ESBL oranları bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Yakın zamanda ülkemizde yapılmış çalışmalara baktığımızda ESBL oranlarının %19.3 - 83 olarak değişkenlik gösterdiğini söyleyebiliriz.^{30, 31} Yine yakın zamanda ülkemize komşu Bulgaristan'da ESBL'nin fekal taşıyıcılığına yönelik yapılmış bir çalışmada ESBL oranları yatan hastalarda %42.4, ayaktan başvuran hastalarda %24.5 olarak tespit edilmiştir.³² Çalışmalar arasında gözlenen ESBL oranlarındaki farklılıklar çalışmaya dahil edilen örnek tiplerinden, hasta popülasyonundan ve bölgesel etmenlerden kaynaklanabilir. Ülkemizdeki MRSA oranları yakın zamanda yapılmış iki klinik çalışmada %21.9 ve %31.6 olarak tespit edilmiştir.^{33, 34} Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz MRSA oranları ülkemizdeki çalışmalara nazaran daha yüksek olması dikkat çekici bir durumdur. Bu konu ile ilgili bölgede MRSA taşıyıcılığına yönelik taramaların yapılmasının ve gerekli tedbirlerin alınmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek direnç oranları ve üriner patojenlerin sıklığındaki artış dikkat çeken bir husustur. Bu artışa karşı önlem olarak; toplumsal eğitime ağırlık verilmesi ve özellikle kişisel hijyen kurallarının uygulanmasının ön plana çıkarılması etkili olacaktır. Tüm dünyada artan enfeksiyon hastalıkları ve antimikrobiyal direnç nedeniyle, bölgesel ve ülke çapında bakteriyel etken ve antimikrobiyal direnç profilinin iyi bilinmesi ve sürveyans sistemlerinin akılcı bir şekilde işletilmesi gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda yerel sağlık otoriteleri gerekli altyapıyı oluşturmalı ve mevcut yetersizliklerin giderilmesi yönünde adımlar atmalıdır. Bölgesel olarak da sağlık merkezlerinin bu konuda haftalık, aylık ve yıllık sürveyans modellerini oluşturması ve verilerin, uygun platformlarda paylaşılması kontrol ve önleme programlarına katkı sağlayacaktır. Bu çalışma ile Niğde ilinde bulunan üçüncü basamak bir hastanede enfeksiyon etkenlerinin ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçların ampirik tedavi protokollerinin güncellenmesinde ve klinisyenlere akılcı antibiyotik kullanımı konusunda öngörü oluşturmasında yararlı veriler içerdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tespit edilen mikroorganizmaların ADT'leri mikrodilüsyon temeli ile çalışan otomatize bir sistem kullanılarak yapılmıştır. Bazı nadir görülen vankomisin, linezolid, kolistin direnci gibi durumlarda ek yöntemlerle sonuçların doğrulanması, sonucun doğruluğunu yükseltmek açısından daha uygun olabilirdi. Teknik ve maddi imkansızlıklardan kaynaklı ek testlerin uygulanmamasının bu retrospektif değerlendirmede kısıtlılığımız olduğunu söyleyebiliriz.

Yazar katkısı: Taylan Bozok: Fikir oluşturulması, çalışmanın tasarımı, literatür araştırması, verilerin toplanması ve analizi, makale yazımı. Ali Öztürk: Fikir oluşturulması, çalışmanın tasarımı, literatür araştırması, eleştirel inceleme

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince hiçbir kurum veya kuruluşun mali ve maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Singh N, Manchanda V. Control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in low- and middle-income countries-high impact interventions

without much resources. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(4):216-218.

2. Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, et al. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):379-394.
3. Azimi T, Maham S, Fallah F, et al. Evaluating the antimicrobial resistance patterns among major bacterial pathogens isolated from clinical specimens taken from patients in Mofid Children's Hospital, Tehran, Iran: 2013-2018. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2089-2102.
4. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics 2017. <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf> Şubat 2017'de basıldı. 15 Ocak 2022'de erişildi.
5. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-327.
6. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377(9761):228-241.
7. Tille PM, Forbes BA. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology.* 14th Ed., St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 09 2019. <http://www.eucast.org> 10 Ağustos 2020'de erişildi.
9. CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, Fifteenth informational supplement CLSI document M100-S15, Wayne, USA: 2011.

10. Samuel S, Kayode O, Musa O, et al. Nosocomial infections and the challenges of control in developing countries. *Afr J Clin Exper Microbiol.* 2010;11(2):102-110.
11. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):45
12. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 world healthcare-associated infections forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2(1):1-13.
13. Diallo OO, Baron SA, Abat C, et al. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:430-438.
14. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, Essack SY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1):1-8.
15. İgan H, Hancı H. Dört yıllık süreçte yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve izole edilen Gram-negatif bakterilerin antibiyotik dirençleri. *J Turk Soc Intens Care.* 2022;20(1):25-30.
16. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, et al. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2019;76(3):231-242.
17. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *J Turk Soc Intens Care.* 2017;15(1):21-27.
18. Tuon FF, Cieslinski J, Ono AFM, et al. Microbiological profile and susceptibility pattern of surgical site infections related to orthopaedic trauma. *Int Orthop.* 2019;43(6):1309-1313.
19. Gupta M, Naik AK, Singh SK. Bacteriological profile and antimicrobial resistance patterns of burn wound infections in a tertiary care hospital. *Heliyon.* 2019;5(12):e02956.
20. Kavitha Y, Mohan S, Moinuddin SK. Bacteriological profile of diabetic foot infection with special reference to ESBL and MRSA in a coastal tertiary care teaching hospital. *Indian J Microbiol Res.* 2017;4(1):68-73.
21. Sisay M, Worku T, Edessa D. Microbial epidemiology and antimicrobial resistance patterns of wound infection in Ethiopia: a meta-analysis of laboratory-based cross-sectional studies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):1-19.
22. Ahmadkhosravi N, Khosravi AD, Asareh Zadegan Dezfuli A, et al. Study of aerobic and anaerobic bacterial profile of nosocomial infections and their antibiotic resistance in a referral center, Southwest Iran: A three year cross-sectional study. *PLoS One.* 2021;16(11):e0259512.
23. Eltwisy HO, Twisy HO, Hafez MH, Sayed IM, El-Mokhtar MA. Clinical infections, antibiotic resistance, and pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. *Microorganisms.* 2022;10(6):1130.
24. Eltwisy HO, Abdel-Fattah M, Elsis AM, Omar MM, Abdelmoteleb AA, El-Mokhtar MA. Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus* on primary human skin fibroblast cells. *Virulence.* 2020;11(1):1142-1157.
25. Jain P, Galiya A, Luke Philip S, et al. Bacteriological profile and antimicrobial resistance pattern among patients with sepsis: A retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14701.
26. Tobin EA, Samuel SO, Inyang NJ, Adewuyi GM, Nmema EE. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity patterns in clinical isolates from the out-patient departments of a tertiary hospital in Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2021;24(8):1225-1233.
27. Osman O, Aygan A, Çömlekcioglu N, Çelik İS. Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profilleri. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi.* 2022;3(2):11-19.

28. MacKinnon MC, McEwen SA, Pearl DL, et al. Increasing incidence and antimicrobial resistance in Escherichia coli bloodstream infections: a multinational population-based cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):131.
29. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6278.
30. Avcıküçük H, Altın N. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları. *Klimik Dergisi*. 2022;35(2):95-102.
31. Şenol FF, Bahçeci İ, Aytaç Ö, Pinar Ö, Toraman ZA. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram negatif GSBL pozitif bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2021;12(4):451-457.
32. Markovska R, Stankova P, Stoeva T, et al. Fecal carriage and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase/carbapenemases producing enterobacterales isolates in Bulgarian hospitals. *Antibiotics*. 2021;10(6):747.
33. Sığ AK, Duran AÇ, Tuğba K, Nermin Ö, Irmak O, Yazar M. Distribution of clinical Staphylococcus aureus isolates and antibiotic resistance profile: Three-year data. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022;12(6):984-988.
34. Şanlı K, Kömürcü SZM, Kansak N, Adaleti R. Staphylococcus aureus'un onbeş yılda metisilin direnç ve antibiyogram direnç profilinin ve görülme sıklığının değişimi. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2021;51(1):15-22