

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



СЕЗОНСКИ ВАРИЈАЦИИ НА ЕНДЕМСКА ЕКО-ФЛОРА ВО
ХИРУРШКА ИНТЕНЗИВНА ЕДИНИЦА И НИВНА ГЕНОТИПСКА
КОНФИРМАЦИЈА

- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -

Кандидат:

д-р Бранка Петровска Басовска

Ментор:

Проф. д-р Каќа Поповска

Скопје, 2020

Изјава на авторот

Јас, Бранка Петровска Басовска, изјавувам дека докторската дисертација под наслов: „Сезонски варијации на ендемска еко-флора во хируршка интензивна единица и нивна генотипска конфирмација”, изработена под менторство на проф. д-р Каќа Поповска, е мој авторски труд. Користената литература во оваа докторска теза е соодветно означена со референци и библиографија. Свесна сум дека секој вид плагијат може да влијае на овој труд и звањето произлезено од неговата одбрана.

Бранка Петровска Басовска

АПСТРАКТ

Вовед: Нозокомијалните инфекции се со најчеста застапеност во единиците за интензивна нега и имаат најтежок тек и исход во споредба со сите други инфекции. Најмалку половината од сите интрахоспитални инфекции во одделенијата за интензивна нега се поврзани со употребата на медицински уреди. Нивната колонизација со микроорганизми претставува предуслов за болничка инфекција. Грам-негативните бактерии: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, бактериите од фамилијата *Enterobacteriaceae*, како и Грам-позитивните MRSA соеви се најчести колонизатори. Инциденцијата на *Acinetobacter* spp., изолиран од интубирани хируршки пациенти од Клиниката за анестезиологија, реанимација и интензивно лекување (КАРИЛ), во последните две децении беше 29-40%, со тенденција на растење на неговата застапеност, што го истакнува овој микроорганизам како најважен интрахоспитален патоген.

Цели: Истражувањето имаше за цел да укаже на бактериската колонизација на ендотрахеалните тубуси и назални канили кај пациентите од КАРИЛ, да ги детектира најчестите интрахоспитални микроорганизми и да укаже на нивната сезонска специфика и потребната превенција.

Материјал и методи: Истражувањето претставуваше ретроспективна, аналитичка студија на пресек, која опфати период од осум години (2010 – 2017). Студијата обработуваше рутински добиени материјали од ендотрахеалните тубуси и назални канили, на пациенти од КАРИЛ, испратени за микробиолошка анализа на Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” во Скопје. Лабораториските податоци беа добиени со метод на компјутерско пребарување преку лабораторискиот софтвер за дневна рутинска работа (LabIS-Codex) на Институтот за микробиологија и паразитологија. Изолационата стапка беше споредена со два климатски параметри: просечната влажност и просечна температурата на воздухот. Официјалните податоци за климатските параметри беа добиени од Управата за хидрометеоролошки работи. Присуството на одреден генотип на *Acinetobacter* spp. беше одреден со молекуларна метода за генотипизација - реп-ПВР (репетитивна полимеразна верижна реакција) со DiversiLab системот.

Резултати: Најзастапени бактерии од микрофлората на неживата средина во КАРИЛ беа: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и MRSA. Очекувано, најголема застапеност имаа соевите на *Acinetobacter* spp. (36,96%), со ендемично присуство на два генотипа. *Acinetobacter* spp. беше сигнификантно повеќе застапен во тубус во однос на канила ($p=0,0001$). *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,0001$) и *Klebsiella* spp. ($p=0,0091$) се сигнификантно позастапени во канила, отколку во тубус. Додека развојната тенденција на застапеност на *Acinetobacter* spp. расте, линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella* spp. во целиот примерок – опаѓа. Сезонските индекси на *Acinetobacter* spp. и на *Pseudomonas aeruginosa*,

говорот за вредности над 100% (над месечниот просек) највисоки во ноември, декември и февруари и за двете бактерии (месеци со највисока влажност на воздухот). Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемува и застапеноста на *Klebsiella* spp. ($p=0,0281$) и MRSA ($p=0,0767$) во целиот примерок. Иста така, со растењето на влажноста на воздухот се зголемува застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* во изолатите од тубус и канила, а согласно сезонските варијации, месец март е најкритичен за развој на трите бактерии.

Заклучоци: Детекцијата на *Acinetobacter* spp. и другата најчестата микрофлора во КАРИП може да се искориси за превенција, дијагностицирање, емпириска терапија и намалување на интрахоспиталните инфекции предизвикани од најчесто детектираните бактерии. Дополнително, одредувањето на сезонските варијации на најчестите бактерии од хоспиталната средина овозможува преземање на посилни глобални и сезонски специфични мерки на претпазливост во болниците во критичните сезони.

Клучни зборови: интрахоспитална инфекција, единица за интензивна нега, микрофлора, сезонски варијации, бактерија

SUMMARY

Introduction: Nosocomial infections are the most common in intensive care units and have the most severe course and outcome compared to all other infections. At least half of all intrahospital infections in intensive care units are related with the use of medical devices. Their colonization with microorganisms is a precondition for nosocomial infection. Gram-negative bacteria: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, bacteria of the *Enterobacteriaceae* family and Gram-positive MRSA strains are the most common colonizers. The incidence of *Acinetobacter* spp., isolated from intubated surgical patients from the Clinic of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (CARIC) has been 29-40% in the last two decades, with a tendency to increase its prevalence, highlighting this microorganism as the most important intrahospital pathogen.

Objectives: The aim of the study was to specify bacterial colonization of endotracheal tubes and nasal cannulas in CARIC patients, to detect the most common intrahospital microorganisms and to indicate their seasonal specificity and necessary prevention.

Material and methods: This research was a retrospective, analytical cross-sectional study, for a period of eight years (2010 - 2017). The study processed routinely obtained materials from endotracheal tubes and nasal cannulas of CARIC patients sent for microbiological analysis to the Institute of Microbiology and Parasitology at the Medical Faculty, "Ss. Cyril and Methodius" University in Skopje. The laboratory data were obtained by a computer search method through the laboratory software for daily routine work (LabIS-Codex) at the Institute of Microbiology and Parasitology. The isolation rate was compared with two climatic parameters: average humidity and average air temperature. The official data on climate parameters were obtained from the Hydrometeorological Service. The presence of a certain genotype of *Acinetobacter* spp. was determined by a molecular method of genotyping with rep-PCR (repetitive polymerase chain reaction), performed with the DiversiLab system.

Results: The most common bacteria from the micro flora of the inanimate environment in CARIC were: *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. and MRSA. As expected, most commonly isolated were the *Acinetobacter* spp. strains (36,96%), with endemic presence of two genotypes. *Acinetobacter* spp. was significantly more present in the tubes than in the cannulas ($p=0,0001$). *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,0001$) and *Klebsiella* spp. ($p=0,0091$) are more significantly represented in the cannula than in the tube. While the developing tendency of presence of *Acinetobacter* spp. grows, the trends of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* spp. in the whole sample - decrease. The seasonal index of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*, state values above 100% (above the monthly average) were highest in November, December and February for both bacteria (months with the highest humidity). As the humidity increases, so does the presence of *Klebsiella* spp.

($p=0,0281$) and MRSA strains ($p=0,0767$) throughout the sample. The isolation of *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. and *Escherichia coli* also increases with the increased humidity in tubes and cannulas isolates, and according to seasonal variations, March is the most critical for the development of these three bacteria.

Conclusions: The detection of *Acinetobacter* spp. and the other most common inanimate micro flora in CARIC can be used to prevent, diagnose, predict empirical therapy and reduce intrahospital infections caused by most commonly detected bacteria. Determining the seasonal variation of the most common bacteria in the hospital environment contributes for a stronger global and seasonally specific preventive measures in hospitals in the critical seasons.

Keywords: intrahospital infection, intensive care unit, microflora, seasonal variation, bacterium

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	12
1.1 Историјат	13
1.2 Болнички инфекции, контаминација и колонизација – дефиниција, епидемиологија и значење.....	14
1.3 Механизам на настанување на интрахоспитална инфекција.....	16
1.4 Интрахоспитални инфекции во единици за интензивна нега.....	18
1.5 Интрахоспитални инфекции и употреба на медицински уреди	19
1.6. Сезонски варијации на бактериите	21
1.6.1. <i>Acinetobacter</i> spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации.....	22
1.6.2. <i>Pseudomonas</i> spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации	28
1.6.3. <i>Escherichia coli</i> – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации.....	30
1.6.4. <i>Klebsiella</i> spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации.....	32
1.6.5. <i>Staphylococcus aureus</i> – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации	34
1.6.6. <i>Enterococcus</i> spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации	36
2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО	38
3. ЦЕЛИ.....	40
3.1. Генерална цел.....	40
3.2. Специфични цели.....	40
4. ХИПОТЕЗИ	41
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	42
5.1. Дизајн на истражувањето.....	42
5.2. Примерок на истражувањето	42
5.2.1. Карактеристики на примерокот.....	45
5.2.2. Критериуми за селекција.....	46
5.3. Инструмент на истражувањето	47
5.3.1. Застапеност и сезонски варијации	47
5.3.2. Молекуларна метода	47
5.4. Етички аспекти	49
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	50
7. РЕЗУЛТАТИ.....	52
7.1 Генерални карактеристики на примерокот.....	52
7.1.1. Анализа на примерок на позитивни изолати	55
7.1.1.1. Бактериски причинители во позитивни изолати.....	57
7.1.2. Климатски параметри.....	61
7.1.2.1. Просечна температура на воздухот	61
7.1.2.2. Просечна релативна влажност на воздухот	62
7.2. Карактеристики на бактериски изолати	64

7.2.1. Карактеристики на <i>Acinetobacter</i> spp.....	64
7.2.1.1. Месечни варијации на <i>Acinetobacter</i> spp.....	68
7.2.1.2. Сезонски варијации на <i>Acinetobacter</i> spp.....	73
7.2.1.3. Поврзаност на застапеноста на <i>Acinetobacter</i> spp. со температурата и влажноста на воздухот.....	75
7.2.1.4 Молекуларна анализа на <i>Acinetobacter</i> spp.....	76
7.2.2. Карактеристики на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76
7.2.2.1. Месечни варијации на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80
7.2.2.2. Сезонски варијации на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	84
7.2.2.3. Поврзаност на застапеноста на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> со температурата и влажноста на воздухот	87
7.2.3. Карактеристики на <i>Klebsiella</i> spp.....	88
7.2.3.1. Месечни варијации на <i>Klebsiella</i> spp.....	91
7.2.3.2. Сезонски варијации на <i>Klebsiella</i> spp.	95
7.2.3.3. Поврзаност на застапеноста на <i>Klebsiella</i> spp. со температурата и влажноста на воздухот.....	98
7.2.4. Карактеристики на MRSA	99
7.2.4.1. Месечни варијации на MRSA	101
7.2.4.2. Сезонски варијации на MRSA	105
7.2.4.3. Поврзаност на застапеноста на MRSA со температурата и влажноста на воздухот.....	108
7.2.5. Карактеристики на други најчесто застапени бактериски изолати	109
7.2.5.1. Сезонски варијации на <i>Enterobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., и <i>Escherichia coli</i>	113
7.2.5.2. Поврзаност на застапеноста на други бактериски изолати со температурата и влажноста на воздухот	115
8. ДИСКУСИЈА	118
9. ЗАКЛУЧОЦИ	130
10. ЛИТЕРАТУРА	135
ПРИЛОГ	152

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

КАРИЛ – Клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување (**CARIC** - Clinic of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care)

ESBL - Extended spectrum beta lactamases (**ЕСБЛ** - бета лактамази со проширен спектар)

MRSA - Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (**МРСА** - метицилин резистентен *Staphylococcus aureus*)

VRE - Vancomycin resistant *Enterococcus* (**ВРЕ** - ванкомицин резистентен *Enterococcus*)

САД – Соединети Американски Држави

ВАП – Вентилатор асоцирана пневмонија

ПВР – Полимераза верижна реакција

ВОВЕД

1. ВОВЕД

Интрахоспиталните инфекции и антибиотската резистенција се најчести јавно здравствени проблеми во развиените земји и земјите во развој. (1, 2) Нозокомијалните инфекции се стекнати и развиени во болничка средина и други здравствени институции. За да се дефинира една инфекција како интрахоспитална, пациентот треба да е примен во здравствената установа заради здравствена причина, која што не е испитуваната инфекција. Главно, болничките инфекции стануваат клинички манифестни за време на хоспитализацијата и тоа најчесто во периодот од 48 до 72 часа од приемот. Нозокомијалните инфекции се значајни бидејќи афектираат 5-10% од хоспитализираните пациенти, а во единиците за интензивна нега се јавуваат кај 50% од пациентите. Овие инфекции се на петтото место како причина за смрт кај луѓето (25% од пациентите). Процентот е највисок, доколку се зафатат долните дишни патишта (особени при пролонгирана употреба на респираторни уреди), со што тој процент е највисок во одделенијата за интензивна нега и лекување. Смртноста во единиците за интензивна нега е највисока заради имунокомпромитураноста на пациентите, примената на инвазивни процедури и медицински средства (респиратори, ендотрахеални тубуси, назални канили, дренажи, централни и периферни венски катетери и уринарни катетери.) Во овие одделенија има масовна примена на антибиотска терапија, а со тоа и брз развој на бактериска резистенција. Овој процес допринесува и за развој на панрезистентни родови на бактерии кои можат да ја колонизираат хоспиталната средина. Најчести болнички инфекции се уринарните инфекции, инфекциите на хируршки рани, инфекциите на долните дишни патишта и бактериемијата. Застапеноста на овие инфекции зависи од земјата и периодот во кој се работени. Интрахоспиталните инфекции, освен компликација на основната болест, го пролонгираат периодот на хоспитализација (бројот на болнични денови) и зголемување на цената на болничките трошоци. (2-5)

Колонизацијата со микроорганизми во болничкиот еко-систем им претходи на интрахоспиталните инфекции и е од основно и круцијално значење во текот и следењето на болничките инфекции, па затоа е цел на оваа докторска дисертација.

1.1. Историјат

Микроорганизмите во болничката средина и интрахоспиталните инфекции се стари колку и првите леčiliшта, но првите регистрирани пишани податоци за нив датираат од средината на деветнаесетиот век. Како првенци во оваа област се спомуваат: Џозеф Лорд Листер, Тиндал, Лидвел, Семелвајс, Бристов, Холмс и Џон Симон. Овие научници даваат директна поврзаност на болничките инфекции со неживата средина.

Во 1858 година Флоренс Најтингел, како основач на модерното сестринство, ги промовира болничките реформи со постулатот дека прв услов на болницата е: “да лечи, а не да им нанесува зло на пациентите”. Таа се посветува на личната хигиена на здравствените работници, хигиената на болничката опрема и средина и се залага за единствен став, дека лечењето зависи од чистотата на здравствениот био-систем. Подоцна, “таткото на антисепсата” - Џозеф Листер, докажува дека во хируршкиот третман на раните помага употребата на карболичен спреј и заштитување на раните со памучна или волнена прекривка. Исто така, Тиндал, укажува дека прекривката на раните делува како филтер кој ги задржува честичките од воздухот. Лидвел пак, прв ја забележува поврзаноста на микробиолошката контаминација на воздухот од салите и стапката на сепса, како последица од контаминацијата. Следат низа пронајдоци меѓу кои и тврдењето на Семелвајс, за круцијалното значење за правилното хигиенско миеење раце (кое претходно го започнува Флоренс Најтингел), како превенција на пуерперална сепса. Подоцна, Бристов, Холмс и Џон Симон потврдуваат дека

сите фактори во болницата можат да влијаат врз инфекциите стекнати во болничка средина, почнувајќи од начинот на кој се градени болниците се до нивното чистење. Овие откритија го означуваат почетокот на “бактериолошката ера” и бележат триумфи со реформите во болниците. Со новите сознанија, се чинело дека се ближи последната победа над болничките инфекции. Сепак, победата била краткотрајна. Наскоро било сфатено дека инфекциите се случуваат не само кај акушерските и хируршките пациенти, туку и кај останатите пациенти во лекувалиштата и болниците. (4-6)

1.2. Болнички инфекции, контаминација и колонизација – дефиниција, епидемиологија и значење

Интрахоспиталните инфекции стануваат клинички манифестни по 48-72 часа од приемот, за време на хоспитализацијата. Инфекциите кои би се јавиле во првите 48-72 часа по влезот на пациентот во болницата, не се сметаат за стекнати во болницата, туку стекнати меѓу општата популација или перзистираат од некоја претходна медицинска интервенција. Овие пациенти се потенцијален извор на инфекции за други пациенти, персонал, волонтери, специјализанти, студенти, курири, посетители и било кои други лица кои имале контакт со болницата. Многу е важно да се напомене дека овие пациенти се извор на микроорганизми, кои можат да ја контаминираат неживата болничка средина. Болничките инфекции можат да дадат клиничка експресија и по напуштање на болницата, ако се смета дека пациентот бил колонизиран или инфициран за време на болничкиот престој. Овие инфекции често остануваат нерегистрирани и не може точно да се одреди нивната стапка на јавување. Такви се 25% од инфекциите на постоперативните рани, инфекциите кај новороденчиња и инфекциите со Hepatitis B. (4)

Во развиените земји, бројот на пациенти третирани во болничка средина и просечната должина на престој во болница се намалени, но во текот на

последните неколку децении, зголемена е стапката на интрахоспитални инфекции. (2, 3)

Настанувањето на инфекција е мултифакториелно. Таа е резултат на интеракција (трансмисија) на инфективниот агенс и домаќинот, како последица од нивниот контакт.

Колонизацијата со микроорганизмот и претходи на инфекцијата, меѓу тоа, инфекцијата може да изостане, а колонизацијата да перзистира.

Ризик факторите за развој на интрахоспитална инфекција може да бидат “intrinsic” (внатрешни) и “extrinsic” (надворешни фактори). Внатрешните фактори потекнуваат од самиот пациент - пад на имунолошкиот одговор, заради основната болест. Подлабока имунокомпромитираност може да дадат и сите дополнителни коморбидитети, зависности и/или физиолошки состојби- новороденчиња, трудници и геријатриска популација. Надворешните фактори се фактори кои потекнуваат од болничката средина (контаминирана нежива средина како последица на неадекватно чистење, дезинфекција или стерилизација или пак последица од нечисти раце). Во болницата може да има резервоари на микроорганизми, а изворот да се пациентите, персоналот или неживата средина и медицинската опрема. Медицинската опрема може да се категоризира според ризикот да предизвика инфекција. Категоризацијата е дадена од Центарот за контрола на болест во три ризични групи и тоа: некритична опрема (стетоскопи, перниче за мерење притисок) – каде ризикот од трансмисија е мал, но може да биде причина за вкрстена-трансмисија; семикритична (оперма која доаѓа во контакт со кожа и мукози – ларингоскопи, бронхоскопи) и критична оперма – која е предмет на ова истражување. Критичната опрема доаѓа во контакт со стерилни ткива (хируршки инструменти, ендоскопи), како и медицински уреди кои можат да се задржат подолго во телото на пациентот и да бидат колонизирани (васкуларни, уринарни катетери, канили, дренажи). Од овде хируршките пациенти, особено оние кои продолжуваат на нега и лекување во

интензивните единици, се најподложни на контаминација со микроорганизми и развој на болничка инфекција.

Според потеклото на микроорганизите, кои предизвучуваат интрахоспитална колонизација и/или инфекција се делат на ендогени и егзогени. Ендогените инфекции се предизвикани од сопствената микрофлора на пациентот која си ја носи сам во болницата (резидуална) или ја стекнува во болницата (колонирачка). Егзогените инфекции се предизвикани од микроорганизми кои се пренесени од друго лице (вкрстена-контаминација) – пациент, здравствен персонал или од неживата средина, односно микроорганизми кои имаат резервоар/извор во неживата болничка средина. (3-28)

1.3. Механизам на настанување на интрахоспитална инфекција

Веригата на нозокомијалната инфекција содржи три фактори (Гордонов тријас) кои што се во меѓусебна релација: **инфективниот агент** (микроорганизам), **болницата** (средината во која се случува трансмисијата на инфективниот агент) и **домаќинот** (човек).

Првиот фактор за настанување на болничка инфекција е инфективниот агент – микроорганизам, чии што особини (патогеност, инфективна доза, специфичност спрема домаќинот, антигенскиот дрифт/шифт и др.) предодредуваат дали ќе предизвика инфекција. Најактуелни бактерии од посебно значење во интрахоспиталните инфекции се мултирезистентните Грам-негативни бактерии (*Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas* spp.), *Enterobacteriaceae* со ESBL - Extended spectrum beta lactamases (ЕСБЛ – бета лактамази со проширен спектар) и мултирезистентните Грам - позитивни бактерии: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA (метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* – МРСА) и Vancomycin resistant *Enterococcus* – VRE (ванкомицин резистентен *Enterococcus* - ВРЕ).

Бактериите сеуште се најважен интрахоспитален патоген со кои се соочуваат тимовите за контрола на болничките инфекции.

Втор фактор е болницата, односно местото, во кое се создаваат услови за формирање на резервоари во просторот и нивна трансмисија. Во институцијата, заради поставување на дијагноза и лечење на пациентот се превземаат редица инвазивни постапки со кои што се нарушува интегритетот на кожата и слузокожите. Исто така, болницата преставува затворен колектив, каде што целата болничка популација (пациентите и вработените) доаѓаат во блиски меѓусебни контакти со што се создаваат олеснети услови за контактен и аерогено-капков пренос на микроорганизмите. Од особено значење се медицинските помагала (катетери, тубуси), кои се категоризирани како критична опрема за настанување на инфекција. Присуството на туѓо тело значително олеснува настанување на инфекција. Ова ги истакнува единиците за интензивно лекување, како најкритична зона за развој на интрахоспитални инфекции заради инвазивниот и долготраен тек на болничкиот третман во тие одделенија.

Третиот фактор е домаќинот (пациент, персонал, студенти, посетители).

Пациентите се најризична категорија на домаќини, заради нивната имунокомпромитураност. Колку е подлабока имуносупримираноста од основната болест или долготрајноста на терапијата, толку се поголеми и шансите за нозокомијална инфекција. Друг исто така круцијален фактор е и колонизацијата со микроорганизми која и претходи на интрахоспиталната инфекција. Нормалната флора на пациентот после 3 – 5 денови поминати во болница, се заменува со болничка колонизирачка микрофлора. Оваа колонизирачка микрофлора започнува со инвазија на усната шуплина и ждрелото на пациентот, а од тука се проширува во трахеобронхијалното стебло. Оваа колонизирачка микрофлора е составена пред сè од Грам-негативни бактерии (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и Extended spectrum beta lactamases – *Enterobacteriaceae*) и Грам - позитивната

бактерија: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA. Колонизирачката флора е сочинета пред сè од доминантно антибиотик-резистентни бактерии. Присуството на овие резистентни микроорганизми и нивното ширење низ болницата се последица на нерационалната употреба на антибиотици и грешките во мерките на контрола на болничките пациенти. (4-28)

Инфекциите дополнително предизвикани од панрезистентни бактерии го пролонгираат периодот на хоспитализација и зголемување на цената на болничките трошоци, како и зголемување на леталитетот. (29-33)

1.4. Интрахоспитални инфекции во единици за интензивна нега

Иако одделенијата за интензивна нега учествуваат со помалку од 10% од вкупниот број на легла во болниците, повеќе од 20% од сите болнички инфекции се стекнати на овие одделенија. Се смета дека интрахоспиталните инфекции во единиците за интензивна нега се застапени 2 до 5 пати повеќе отколку на другите одделенија во болниците. Според одредени автори кои укажуваат на статистиката направена во болниците во Соединетите Американски Држави (САД), стапката на смртност во единиците за интензивна нега е за четири пати поголема кај пациенти кои имале нозокомијална инфекција во споредба со пациенти кои не развиле болничка инфекција. Најмалку половина од сите интрахоспитални инфекции во единиците за интензивна нега се поврзани со употребата на медицинска опрема. Ова се должи на фактот дека на овие одделенија, со оглед на состојбата на пациентите, употребата на медицински уреди е најголема. (2, 34-36) Болничкиот третман во центрите за интензивна нега генерално опфаќа централна и периферна венска катетеризација, уринарна катетеризација, механичка вентилација, ендотрахеална интубација, трахеостома, назогастрична инсерција итн. Сето ова наметнува потреба од

употреба на апаратура за механичка вентилација (респиратори), како и интравенозни и уринарни катетри кои базично вршат механичка депресија на веќе ослабените одбранбени механизми на пациентите, со што се допринесува за полесен развој на инфекцијата. Понекогаш и покрај ниската вирулентност на колонизирачките микроорганизми, одбранбените механизми на пациентите не се во состојба да спречат инфекција, дури и кога домаќинот е целосно имунокомпетентен. Дополнителни фактори на ризик вклучуваат старост, парентерална исхрана, политрауматизам и изгореници. Нозокомнијалните инфекции најчесто се јавуваат спорадично, но во одредени околности и не ретко можат да имаат и епидемски карактер. (1, 37-58)

1.5. Интрахоспитални инфекции и употреба на медицински уреди

Вентилатор асоцираната пневмонија (ВАП) е инфекција поврзана со употреба на тубуси (ендотрахеални, назотрахеални, трахеостомски) и назални канили е најчеста стекната болничка инфекција во центрите за интензивна нега. Инциденцијата на ВАП како болничка инфекција се движи од 9% до 70% (во просек 20-45%). Овој вид на пневмонија се развива во рок од 48 часа од поставување на пациентот на механички респираторен уред. (34-36, 59-63) Главни причинители за настанување на ВАП се микроорганизми кои ги колонизираат интубационите помагала. Тие потекнуваат од назофарингеалната и орофарингеалната ендогена флора на пациентите или пак се егзогено стекнати микроорганизми од болничката средина - контаминиран респираторен прибор, рацете на персоналот или воздухот во средината (Слика 1). (63-70)



Слика 1. Интубиран пациент со интрахоспитална инфекција

Колонизација настанува прво во усната шуплина и ждрелото, а потоа во трахеобронхијалното стебло. Колонизацијата на трахеобронхијалното стебло е претстадиум на инфекција на долните респираторни патишта. (71, 72) Во единиците за интензивна нега, лекувањето е најчесто базирано на примена на антибиотици со широк спектар. Како резултат на несаканите ефекти од ова терапија, нормалната орална микрофлора на пациентите драматично се менува и при тоа доаѓа до доминација на мултирезистентни Грам - негативни бацили и *Staphylococcus aureus*. Во овие одделенија, често се користат и инхибитори на протонската пумпа, од кои гастричната содржина станува алкализирана и претставува резервоар на Грам - негативни бацили. Најчесто изолирани патогени причинители на нозокомијални инфекции се токму овие Грам - негативните бактерии. Овие бактерии најчесто се од ендогено потекло (може да се последица на наведената алкализација или резултат на феко-орална трансмисија) или може да се стекнати по егзоген пат од рацете на персоналот или контаминиран респираторен прибор. (72-74)

Голем број на студии, кои ги проучуваат нозокомијалните инфекции предизвикани од употребата на медицински апарати, покажуваат резултати кои укажуваат на доминантно присуство на мултирезистентни бактерии. (75)

Согласно многу автори, доминира изолацијата на:

а) мултирезистентни соеви на *Acinetobacter* spp. (панрезистентни соеви, кои се осетливи само на колистин); б) соеви на *Pseudomonas* spp. - резистентни на цефалоспорини и флуорокинолони, како и в) соеви на *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* и други групи на бактерии од фамилијата *Enterobacteriaceae* со ESBL (Extended spectrum beta lactamases). Кај Грам - позитивните бактерии била забележана најчеста изолација на метицилин - резистентен *Staphylococcus aureus* и ванкомицин – резистентен *Enterococcus*. (74-79)

Во единиците за хируршко интензивно лекување, во периодот од 1994 до 2008 година, *Staphylococcus aureus* и тоа MRSA соевите биле најчесто изолирани и тоа со застапеност од 50% до преку 80%. Во периодот од 2006 до 2007 година доаѓа до нагла промена во еко-системот, заради зголемена стапка на изолација на *Acinetobacter* spp. при што изолационата стапка на MRSA соевите опаѓа. Од тогаш па сè до денеска *Acinetobacter* spp. е најчесто изоларан патоген од ендотрахеални тубуси и назални канили и тоа со застапеност од 29% до преку 40%. Кај бактериите од овој род постои сезонска тенденција. (80)

1.6. Сезонски варијации на бактериите

Сезонските варијации на инфекциите стекнати во пошироката средина, се јасно дефинирани. (81) Истовремено, малку се знае за сезонското јавување на инфекциите предизвикани во болничка средина. Во последната деценија, публикациите на многу автори укажуваат и на сезонското јавување на болничките инфекции. Авторите потенцираат дека, сезонските осцилации се посебно карактеристични за интрахоспиталните инфекции предизвикани од Грам - негативните бактерии. (81, 82)

Сезонската варијација на микроорганизмите е дефинирана како периодичен пораст во инциденцијата на изолација, кој кореспондира со одредени сезони или други календарски периоди. Појавата на сезонските варијации кај бактериите е поврзана со одредени метеоролошки параметри и климатски промени на животната средина. (81)

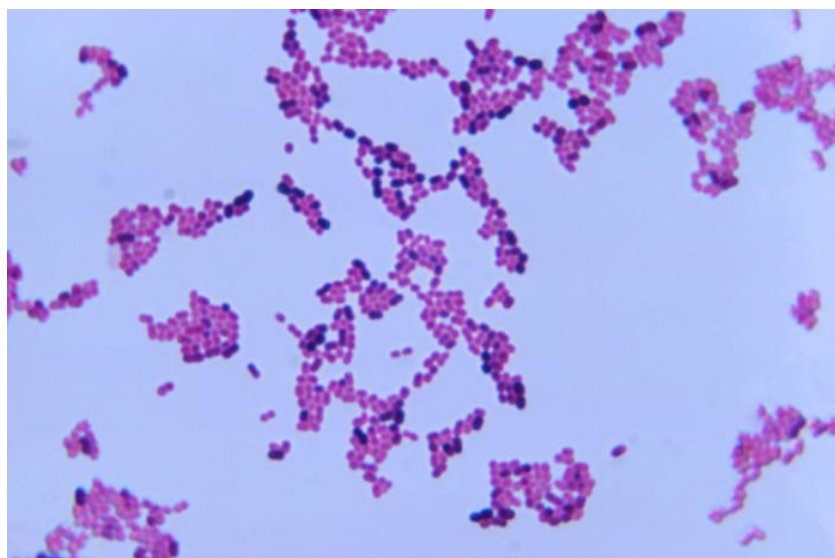
Инфекциите со *Acinetobacter* spp. најдобро ги прикажуваат сезонските варијации. (83)

1.6.1. *Acinetobacter* spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Во текот на последните три децении, инфекциите предизвикани од *Acinetobacter* прераснаа од ограничен проблем на лимитиран број на пациенти до главна причина за болнички инфекции ширум светот. Клинички најзначаен патоген е *Acinetobacter baumannii* заради брзината со која развива антимикробна отпорност (вклучително и соеви отпорни на сите комерцијално достапни антибиотици) и можноста на некои соеви да преживеат на површините на болничките установи и на медицинската опрема со недели. Родот *Acinetobacter* може да предизвика широк спектар клинички манифестации, доминантно, инфекции на респираторниот тракт, но и бактеримија, инфекции на кожата и меките ткива, инфекции на уринарниот тракт, остеомиелитис и интракранијални инфекции. Смртноста поврзана со инфекции предизвикани од *Acinetobacter baumannii* во единици за интензивна нега (ЕИЛ) може да стигне и до 40%. Ове е резултат на ограничените терапевтски опции за третман на мултирезистентни соеви на *Acinetobacter*. Превенцијата на интрахоспиталните инфекции предизвикани од *Acinetobacter baumannii* во здравствените установи е клучна за да се намали морбидитетот од овој вид инфекции. Исто така, постои итна потреба да се развијат нови

терапевтски агенси, кои би биле антимикробно активни против соевите отпорни на досега познатите лекови за сузбивање на овие бактерии.

Идентификувањето на родот *Acinetobacter* се заснова главно на отсуство на карактеристики вообичаени за другите Грам-негативни бактерии. Овој род има тенденција да расте добро на рутински цврсти медиуми, како што е крвниот агар на 37°C. Колониите се со дијаметар од 1 до 2 mm, заоблени, мукоидни и непигментирани. *Acinetobacter* spp. се аеробни, каталаза-позитивни, оксидаза-негативни, неподвижни бактерии. Според боењето по Грам, се идентификуваат најчесто како Грам-негативни кокобацили кои формираат саќе во микроскопското поле. Сепак, ацинетобактерот е познат по варијабилната морфологија. Организмот обично е во форма на прачка (бацил) за време на брзиот раст, но формира кокобацили за време на неподвижна фаза. Често овие бактерии имаат поголем афинитет да ја "примат" кристално виолетовата боја при боењето по Грам и затоа организмите понекогаш погрешно се класифицирани како Грам-позитивни коки (Слика 2).

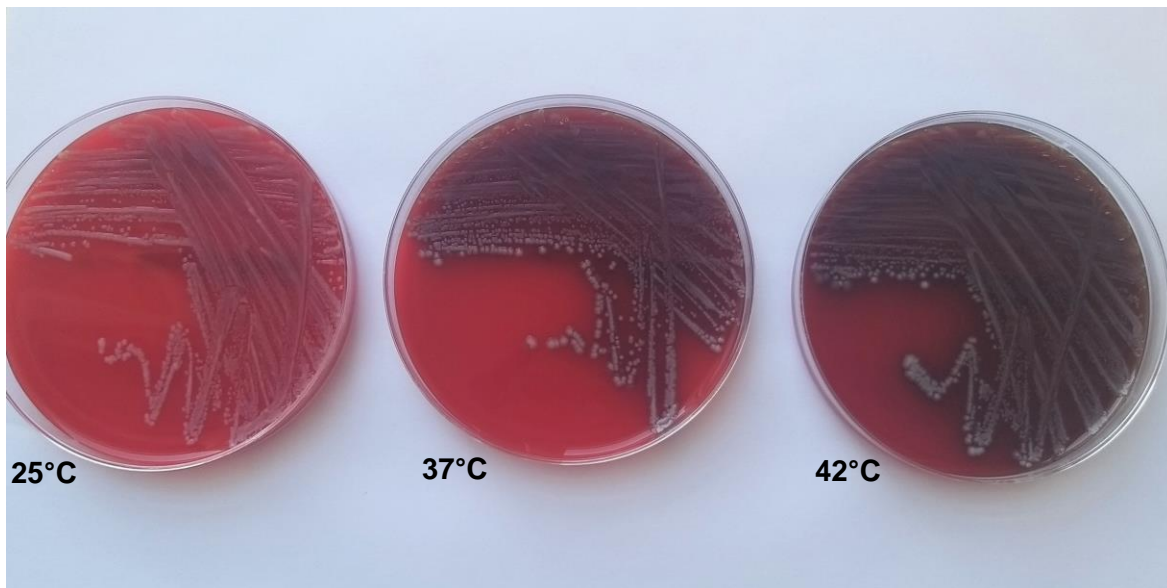


Слика 2. Микроскопски приказ на *Acinetobacter* spp.¹

¹ <https://phil.cdc.gov/>

Природниот резервоар на *Acinetobacter* spp. останува да се утврди. Општо, бактериите од родот *Acinetobacter* се уникатни во нивната способност да користат различни метаболички патеки и извори на јаглерод, па на тој начин можат да преживеат во различни био-системи, вклучително живи околина и неживи површини. Многу членови на родот се присутни во почвата и водата, кои можат да ја колонизираат човечката кожа и често се наоѓаат на болничките површини и кожата и мукозите на хоспитализирани пациенти. Носителството на кожата на *Acinetobacter* кај луѓето е причина за нозокомијални појава на инфекција и колонизација на болничката средина. Сепак, важна епидемиолошка студија открила дека повеќето луѓе обично се колонизираат со видови на *Acinetobacter* spp, освен *Acinetobacter baumannii*. Во оваа студија, биле добиени примероци од кожата и мукозните мембрани на 40 хоспитализирани пациенти и 40 здрави особи, како контролна група од заедницата. *Acinetobacter* spp, бил изолиран од 43% од општата популација и 75% од хоспитализирани пациенти, особено од оние со подолг период на хоспитализација. *Acinetobacter baumannii* бил изолиран во само 1% од примероците на кожата од хоспитализираните пациенти и 3% од здравите особи од заедницата.

Родот *Acinetobacter* spp. е безопасен колонизатор на кожата на здрави лица додека во единиците за интензивна нега е најчесто изолиран нозокомијален патоген. Во болничка средина, *Acinetobacter* spp. може да преживее и до неколку недели. Способноста за долготрајно одржување во услови на висока влажност, како и во сува средина му дава голема важност како нозокомијален патоген (Слика 3). Кај бактериите од овој род постои тенденција за одомаќинување и ендемичност, како и брзо развивање на мултиантимикробна резистенција.



Слика 3. Раст на *Acinetobacter* spp. сој (инкубиран на 25°C, 37°C и 42°C)

Од особена важност се соевите резистентни на карбапеними и панрезистентните соеви. Не постои стандардна дефиниција за мултирезистентни соеви на *Acinetobacter* spp., иако во литературата често се дефинирани како соеви кои се отпорни кон три или пет класи на антибиотици кои би биле терапија на избор (флуорокинолони, аминогликозиди, цефалоспорини, карбапеними ампицилин со β -лактамски инхибитор). Пан-отпорните соеви, покрај своето име, подразбираат отпорност на сите познати класи лекови, со исклучок на полимиксините и тигециклинот.

Бактериите од родот *Acinetobacter* spp., обично се поврзуваат со инфекции поврзани со хоспиталната средина, но и инфекциите стекнати во заедницата кои се добро опишани во стручната литература, особено агресивната и честопати фатална пневмонија предизвикана од *Acinetobacter* spp. Овој тип на пневмонија стекната во заедницата најчесто е пријавена во тропска Австралија и Азија и обично влијае на возрасните со компромитирана имунолошка функција (дијабетес, бубрежна инсуфициенција, зависности) за време на сезоната на дождови. Болеста се карактеризира со фулминантен клинички тек, а секундарните инфекции на крвотокот и стапката на смртност

се движи од 40% до 60%. Меѓутоа, најголемиот број на случаи на инфекции со *Acinetobacter* се јавуваат кај хоспитализирани пациенти. Во истражувањето и контролата врз патогени од епидемиолошка важност, ширум САД, спроведена помеѓу 1995 и 2002 година, *Acinetobacter baumannii* бил десеттиот најчест организам изолиран и одговорен за 1,3% од сите мономикробни нозокомијални крвни инфекции. Факторите на ризик за нозокомијална инфекција вклучуваат должина на престој во болница, операција, третман со антибиотици со широк спектар, употреба на индуктивни централни интравенски или уринарни катетри, прием во единица за изгореници, механичка вентилација и прекршувања во практиките за контрола на инфекција. Толкувањето на изолатите на *Acinetobacter baumannii* од кожата, фарингсот, гастроинтестиналниот тракт, уретрата, конјунктивата и вагината мора да се земат во предвид со големо внимание, бидејќи овие организми можат да ги колонизираат и здравите ткива и да ги девитализираат. Повеќето инфекции се јавуваат во ткива со висока содржина на течности, како што се респираторниот тракт, перитонеалната течност и уринарниот тракт. Пласираните катетри исто така ја зголемуваат можноста за изолација, а со тоа и поголеми шанси за инфекција и/или колонизација. Најчестата локација за инфекција со *Acinetobacter* е респираторниот тракт и најчестите клинички манифестации на инфекција се пневмонии предизвикани од респираторни уреди и инфекциите на крвотокот. (84-104)

Според доказите од студиите дека кожноста колонизација со *Acinetobacter* е почеста кај особи кои живеат во климатски подрачја со умерена клима во однос на оние кои живеат на територија со постудена клима се совпаѓа со националните студии на сезонска варијација на инфекции со *Acinetobacter* во Соединетите Американски Држави. Во две научни студии за сезонското јавување на инфекциите предизвикани од *Acinetobacter*, направени за периодот од 1974 до 1977 година и од 1987 до 1996 година, опфатени се случаи пријавени во Националниот систем за следење на нозокомијалните

инфекции на САД. Во нив е прикажано дека стапката на инфекција со *Acinetobacter spp.* е за два пати поголема во лето, отколку во зима и има највисока стапка на изолација кон крајот на летото и почетокот на есента (периодот од јули до октомври). (105) Слични резултати презентира и истражување направено во Хонг Конг, Народна Република Кина за периодот од 1990 до 1993, кое презентира најголема изолација на *Acinetobacter spp.* во доцните летни месеци. (106)

Податоци за сезонски варијации на *Acinetobacter spp.* во единица за интензивна нега постојат и во публикации за Нотингхам, Велика Британија, каде зимата и пролетта се посочуваат како критични сезони за развој на *Acinetobacter spp.* Согласно резултатите, во овие сезони почесто се хоспитализираат пациенти со хронична белодробна болест, на кои им е потребна механичка вентилација. (107)

Инциденцијата на изолирани соеви на *Acinetobacter spp.* од интубирани хируршки пациенти од Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување - КАРИЛ, Скопје, Република Северна Македонија, во последните две децении е 29-40%. Високиот процент на изолација го карактеризира овој организам, како најважен болнички патоген во единицата за интензивна нега. (108)

Во Република Северна Македонија постои недостаток на податоци за сезонските варијации на бактериите – предизвикувачи на интрахоспитални инфекции.

Податоците од Република Северна Македонија за сезонските варијации на *Acinetobacter baumannii* изолиран од интубирани пациенти од КАРИЛ, за период од три години (2010-2012), говорат за највисока стапка на негова изолација за време на пролетните месеци (март до јуни) и зимските месеци (декември, јануари и февруари). Овие сезони имаат највисока влажност која корелира со екологијата на *Acinetobacter spp.* и на ова се должи способноста на бактеријата да се шири брзо во влажни услови на животната средина.

Истовремено, соевите на *Acinetobacter* spp., изолирани во истражуваниот период покажуваат различни сезонски варијации во текот на секоја година. Во 2010 година, најголем број на изолати е забележан во текот на зимските месеци, рана пролет и рана есен. Соевите на *Acinetobacter* spp., најчесто биле изолирани во пролет и зима, во 2011 година, додека во 2012 година изолацијата била најчеста во лето и зима. (80, 90) Според литературните податоци, сезонски варијации се забележани и кај други Грам - негативни бактерии како на пример *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp и други. (82, 109-110)

1.6.2. *Pseudomonas* spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Бацилите од родот *Pseudomonas* spp. се едни од најчестите нозокомијални патогени кои често предизвикуваат животно - загрозувачки инфекции. Најчесто изолиран претставник од родот е *Pseudomonas aeruginosa*, кој е најчест предизвикувач на интрахоспитални долно респираторни инфекции и е докажан како ендемски микроорганизам во одделенија за интензивна нега во 17 земји во светот. (2-5)

Pseudomonas aeruginosa е капсулиран, оксидаза, каталаза и цитрат позитивен, подвижен Грам-негативен бацил, кој може да преживува во аеробни и факултативно анаеробни услови. Родот *Pseudomonas* spp. предизвикува болести кај растенијата и животните, вклучително и кај луѓето. *Pseudomonas aeruginosa* е вид со значителна медицинска важност бидејќи е убиквитарен патоген, кој е отпорен на повеќе групи на лекови (заради внатрешните напреднати механизми за развивање отпорност кон антибиотици) и неговата поврзаност со сериозни заболувања - болнички стекнати инфекции како пневмонија - поврзана со употреба на респираторни уреди. Овој микроорганизам се смета за опортунистички, бидејќи се јавува и

предизвикува инфекција за време на постојни заболувања или состојби (пример при цистична фиброза или масивни трауматски изгореници). Генерално, е одговорен за инфекции кај имунокомпромитирани особи, но може да предизвика и заболувања и кај имунокомпетентни пациенти и да предизвика воспаленија и девитализација на здрави ткива. *Pseudomonas aeruginosa* има афинитет кон ткива со зголемена влажност, како што се респираторниот и генитоуринарниот тракт. Бидејќи напредува на влажни површини, оваа бактерија може да се најде и на/во медицинската опрема, вклучувајќи респиратори и катетри, предизвикувајќи вкрстени инфекции во хоспиталната средина. Третманот на инфекции со псеудомонас може да биде тежок и долг заради неговата природна отпорност на антибиотици. Кога се потребни понапредни режими на лечење, може да резултираат со неповолни ефекти, особено заради способноста да формира траен биофилм.

Како и останатите псеудомонади, *Pseudomonas* spp. има афинитет кон влажна средина, што овозможува ширење во болничките еко-системи. Климатските параметри интерферираат со стапката на изолација на *Pseudomonas* spp., односно услови на покачена температура и влажност на воздухот влијаат позитивно на развојот на оваа бактерија. Во седумогодишна студија направена во Соединетите Американски Држави, кај деца со цистична фиброза забележена е респираторна инвазија со *Pseudomonas aeruginosa* во тек на летните месеци и есен, со пониска изолација во пролет, во споредба со зимските месеци. Во општата имунокомпетентна популација во Англија исто така се зголемува бројот на инфекции на надворешно уво (отитис екстерна) со *Pseudomonas aeruginosa* во тек на летото и рана есен (од август до октомври), односно во период кога има зголемен контакт со вода (во најтоплите месеци во периодот на одмори и период на зголемени врнежи). Во хоспитална средина, во период на зголемена влажност, оваа бактерија го зголемува бројот на инфекции на респираторниот тракт (особено кај лицата приклучени на механичка вентилација). (111-116)

1.6.3. *Escherichia coli* – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Escherichia coli е една од најдобро проучените Грам - негативни бактерии во микробиологијата. Таа е дел од нормалната флора на човековиот гастроинтестинален тракт и е круцијална во функцијата на дигестивниот систем. Овие бактерии можат да придонесат за нивните домаќини со создавањето на витаминот K₂ во цревата или преку спречувањето на создавање на патогени бактерии преку пат на конкуренција во дигестивниот тракт. Ешерихиите често се безопасни, но некои можат да предизвикаат сериозно труење со храна (феко-орална трансмисија) кај луѓето (особено *E. coli* O157:H7). Видовите од родот *Escherichia* имаат способност за преживување надвор од животинско тело (присутни се во долно-дигестивниот дел на сите топлокрвни животни) и ги прави идеални индикаторни организми за тестирање на околината за контаминација од фекално потекло (колиформни организми).

Escherichia coli е Грам-негативна, аеробна (факултативно анаеробна) стапчеста бактерија (бацил), која расте на основни медиуми за култивирање на 37°C (некои лабораториски соеви растат и на 49°C). Тие се оксидаза-негативни, каталаза-позитивни, мотилни бактерии (поседуваат флагела). Таа е една од најчесто изолираните Грам - негативни бактерии, кои предизвикуваат најголем број на инфекции на уринарниот тракт, како во заедницата, така и во болниците. Хоспиталните видови, кои се окарактеризирани како повирulentни соеви на *Escherichia coli*. Исто така, овие соеви се најчесто со зголемена отпорност кон антибиотици (ESBL (Extended spectrum beta lactamases) – соеви на *Escherichia coli*, а во последно време и карбапенем резистентни ешерихии), што е значаен јавно-здравствен проблем. Покрај урогенитални инфекции, одредени вирулентни видови може да предизвикаат пневмонија, менингитис кај новороденчиња, гастроентеритис, хеморагичен колитис, холециститис, холангитис,

бактериемија и Кронова болест. Одредени видови на *Escherichia coli* можат да создадат потенцијално смртоносни токсини, што може да предизвикаат животни-загрозувачки компликации.

Консумација на контаминирана храна е лесен и вообичаен начин на кој луѓето се стекнуваат со инфекција со *Escherichia coli*, во заедниците, но и во хоспитална средина. Хигиенски неисправната храна е најчесто последица на контаминацијата на месото и салатите во процесот на подготовка, како и при консумација на непастеризирано млеко и хигиенски неисправни млечни производи. Оралното-фекалното пренесување е главна причина за болнички инфекции со *Escherichia coli*. Недоволната хигиена на раце во болнички услови може да доведе до поголема зачестеност на нозокомијални инфекции со *Escherichia coli*, особено кај имунокомпромитирани или возрасни пациенти. Контаминацијата на медицинските уреди (катетери, респиратори) со *Escherichia coli* може да “обезбеди” влез за инфекција во крвотокот, генитоуринарниот тракт или респираторниот систем.

Сезонскиот тренд на инфекциите со *Escherichia coli* е опишан во литературата. (117-119) Резултати од многубројни студии, укажуваат на најголема изолација на *Escherichia coli*, како предизвикувач на мономикробни нозокомијални крвни инфекции, за време на четирите најтопли месеци од годината (јуни до септември). Стапката на изолација била дуplo повисока во двата најтопли месеци во годината, во споредба со останатите 10 месеци. (120-122)

1.6.4. *Klebsiella* spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Бактериите од родот *Klebsiella* spp. се убиквитарни во природата, додека кај луѓето се сапрофити кои живеат во интестиналниот тракт и назофаринксот. Од таму, резервоари на овие Грам - негативни бактерии се дигестивниот тракт на пациентите и рацете на персоналот. Застапеноста на *Klebsiella* spp. во примероците од фецес се движи од 5 до 38% од примероците, додека во назофаринксот е застапена од 1 до 6% во примероците од општата популација. Бидејќи Грам-негативните бактерии не наоѓаат добри услови за раст на човечката кожа, соеви на *Klebsiella* spp. ретко се наоѓаат таму и се сметаат како привремени членови на флората (транзиторна флора). Овие стапки на застапеност драстично се менуваат во болничко опкружување, каде што стапките на колонизација се зголемуваат со должината на престојот. Дури и вработените во болниците имаат зголемени стапки на носителство на *Klebsiella* spp. Пријавените стапки на присуство на овие бактерии кај хоспитализирани пациенти се: 77% во столицата, 19% во фаринксот и 42% на рацете на пациентите. Високата стапка на нозокомијална колонизација се смета дека е поврзана со употреба на антибиотици, а пак честата употреба на антибиотици допринесува за развој и ширење на резистентни соеви во средината. Сè почесто се присутни ESBL (Extended spectrum beta lactamases) – соеви на *Klebsiella* spp., а во последно време имаме појава и на карбапенем резистентни клебсиели во хоспиталните изолати. Се смета дека двонеделен престој ја зголемува колонизацијата со *Klebsiella* spp. за два до четири пати, особено при примена на антибиотици со широк спектар. Преставниците на родот *Klebsiella* spp. вршат брза инвазија на болничката животната средина, па преку колонизираните медицински уреди често предизвикуваат болнички инфекции на уринарниот тракт, пневмонии, септикемии и инфекции на меките ткива. Епидемии на интрахоспитални инфекции со *Klebsiella* spp. особено се забележани во единици за неонатална интензивна нега. (123-127)

Бактериите од родот на *Klebsiella* spp. се идентификуваат и диференцираат според нивните биохемиски реакции. Родот е дефиниран како Грам-негативни, неподвижни, оксидаза-негативни, каталаза – позитивни, капсулирани бактерии во форма на прачка (бацилус) од фамилијата *Enterobacteriaceae*. Тие можат да се најдат како поединечни бацили, во парови, во синџири или поврзани со краевите. Клебсиелите добро раснат во обични, цврсти или течни лабораториски медиуми и немаат посебни барања за раст, како и другите членови на *Enterobacteriaceae*. Тие се аеробни бактерии, но факултативно можат да раснат и во анаеробни услови. Нивната идеална температура за раст е од 35° до 37° C, додека нивното идеално ниво на pH е околу 7,2.

Сезонските варијации, се регистрирани и кај родот *Klebsiella* spp. Направена е голема студија на четири континенти (Европа, Австралија, Северна Америка и Азија), за да се утврдат сезонските варијации на инфекциите на крвотокот предизвикани од *Klebsiella* во периодот од 2001 до 2006 година. Стапката на инциденција на изолирана *Klebsiella* spp. покажала варијација помеѓу институциите. Сепак, највисока инциденција е регистрирана за време на најтоплите четири месеци од годината (во однос на географската положба на институциите). Резултатите од студијата покажале дека летните месеци се најкритични за инфекција предизвикана од *Klebsiella* spp. Во друга студија, која мониторираше бактериите во тек на пет годишен период, во Индија, со цел да ја се согледа застапеноста на *Klebsiella pneumoniae* во најтоплите 4 месеци во годината (јуни до септември) во споредба со другите месеци, утврдила дека инфекциите се за 1,6 пати зголемени во текот на тие месеци. (128-131)

Освен кај четирите горенаведени родови бактерии, сезонски варијации во болничката средина се забележани и кај други Грам-негативни

ентеробактерии како родовите: *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. и *Morganella* spp. (131-138)

1.6.5. *Staphylococcus aureus* – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Staphylococcus aureus (познат во литературата и како златен стафилокок) е широко распространет во животната средина и може да биде дел од нормалната микрофлора на човековото тело. Кај човекот, често може да се најде во респираторниот систем (особено во носот), на кожата и слузниците, како и во дигестивниот и гениталниот тракт. Околу 20% до 30% од општата популација се носители на оваа бактерија. *Staphylococcus aureus* е аеробна (факултативно анаеробна), Грам-позитивна топчеста бактерија (кока/сoccus), позитивна на каталаза, ДНА-за и коагулаза реакција (која го идентификува од другите стафилококи). Оваа бактерија не е секогаш патогена (најчесто е комензал), но е честа причина за инфекции на кожата (акни, фоликулити, карбункулити, имептиго па сè до ексфолијативен дерматитис и апсцеси), респираторни инфекции (синусити, пневмонии), менингит, остеомиелит, артрит, ендокардит, инфекции на генитоуринарниот систем и крвта, како и труења со храна. Патогените соеви на овој микроорганизам произведуваат егзотоксини кои се одговорни за токсичниот шок синдром и труењата со храна (ентеротоксини). Појавата на антибиотик-резистентни соеви на *Staphylococcus aureus*, како метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) е светски проблем во клиничката медицина. Овие соеви не се резистентни само на метицилинот туку и на други антибиотици, затоа во светски рамки се размислува да го добие името мултирезистентен - *Staphylococcus aureus*. Покрај брзо прогредирачкиот развој на резистенција кај овој микроорганизам, оваа бактерија го оневозможува нејзиното искоренување преку создавање на биофилм. Овој механизам е особено важен во ширењето на *Staphylococcus aureus* во хоспиталната средина,

особено при инвазија на медицинските уреди. Ширењето во болничката средина е преку горенаведените особини на оваа бактерија. *Staphylococcus aureus* масовно ја колонизира кожата, а од тука може да биде трансмитиран до девитализирани ткива како што се раните и изгорениците, носната празнина и трахеотомските отвори, како и медицинските уреди кои се пласирани во нив. Рацете и назалното носителство кај персоналот се серизоен примарен извор на инфекции. Исто така, можна е крос-контаминација по контакт со колонизиран и/или инфициран пациент или колонизирана медицинска опрема. Во над 70% од изолатите се работи за метицилин резистентен *Staphylococcus aureus*, со што соевите на MRSA се издвојуваат како најчести Грам-позитивни предизвикувачи на интрахоспитални инфекции. Оваа бактерија е сè уште на петото место како најчеста причина за болнички инфекции. Во Соединетите Американски Држави секоја година се бележат по 50 000 смртни случаи, како резултат на инфекција со *Staphylococcus aureus*. Во периодот од 1997 до 2007 година во Република Северна Македонија, *Staphylococcus aureus* особено MRSA соевите, имале стапка на изолација над 80%. Во 2007 година изолацијата на MRSA е преполовена.

Истражувачите во светот, го имаат мониторирано јавувањето на *Staphylococcus aureus* (особено MRSA соевите), преку објавени статии во текот на последните 70 години, во кои се споменува сезонска колонизација и инфекција со *Staphylococcus aureus*. Овие истражувања откриваат зголемена зачестеност на овие инфекции во текот на летото и есента, во региони со умерена клима во светот и во текот на најтоплите месеци од годината во тропските региони. Во истражувањата се добиени сознанија дека третиот и четвртиот квартал од годината бележат врв на инфекции со MRSA, а не само во најтоплата четвртина од годината. Зголемена зачестеност на MRSA инфекциите во есен (четвртиот квартал), може да биде рефлексивна на заостанувањето помеѓу стафилококната колонизација и последователната стафилококна инфекција. Авторите наведуваат дека хидратацијата на кожата

е важна за раст на микробите, а максималната хидратација се постигнува кога високите температури се комбинираат со висока релативна влажност, што исто така го промовира зголеменото производство на пот. Присуството на двата фактори, топлина и влажност, може да биде од суштинско значење во обезбедувањето на услови од страна на животната средина кои ја олеснуваат колонизацијата на *Staphylococcus aureus* на кожата. Со ова се укажува дека постојат сезонски варијации на појава на стафилококни инфекции. Особено е истакната поврзаноста на толите месеци со јавувањето на инфекции на кожата и меките ткива со *Staphylococcus aureus*. За разликата во јавувањето на MRSA во заедницата и хоспитално стекнатите соеви на MRSA, говори национална пет годишна студија во САД, која укажува на сезонски поместување во епидемиологијата на *Staphylococcus aureus*.

Забележана е значителна сезонска зачестеност во инциденцијата, особено кај децата, со MRSA стекната во заедницата (Community-associated MRSA) со пик на крајот на летото и појава на MRSA стекната во хоспитална средина (hospital-associated MRSA) во зима, што може да е последица од сезонските промени во терапевтските шеми на антибиотско препишување.

И покрај бројните истражувања, сè уште не е одобрена вакцина за *Staphylococcus aureus*. (139-144)

1.6.6. *Enterococcus* spp. – таксономија, епидемиологија и сезонски варијации

Покрај *Staphylococcus aureus*, во литературата, често се спомнува јавувањето во хоспиталната средина на уште еден род Грам – позитивни бактерии: *Enterococcus* spp. Овие бактерии микроскопски се јавуваат како коки во парови или во кратки ланци. Ентерококите растат аеробно на 37°C (може да растат и 60°C) на стандардни цврсти подлоги (покажуваат раст и на

солен агар, заради големата толеранција кон салинитет), меѓутоа имаат одлична способност за клеточна респирација во отсуство на кислород, што ги карактеризира како факултативни анаероби. Тие се дел од нормалната дигестивна флора кај луѓето и животните, но можат да предизвикаат и инфекции, особено на уринарниот тракт. Овие бактерии предизвикуваат и бактериемија, менингит, дивертикулит, како и простатит (формираат биофилм во простатата). Заради широката распространетост, одржливост и способност за биофилм се особено важни при детекцијата на овие бактерии како нозокомијални патогени. Од особена важност се вирулентните соеви на *Enterococcus spp.*, резистентни на ванкомицин (VRE) во колонизација и/или инфекција кај хоспитализираните пациенти. Како што беше напоменато овие бактерии имаат потекло од гастроинтестиналниот систем и можат да бидат индикатори за фекална колонизација/контаминација на средината. Овој род на бактерии има широка примена како индикатор за квалитет на водите. Овој факт ги фаворизира истражувањата за сезонските варијации на овие бактерии во екологијата, особено во периоди на суша, обилни врнежи и останати климатски феномени. Интересен е фактот, што ентерококите не покажуваат широки сезонски осцилации, меѓутоа се детектира нивна зголемена изолација во болниците во тек на зимските месеци. (82, 145-147)

Гореспоменатите факти укажуваат дека одредени климатски параметри кореспондираат со сезонските варијации на сите наведени родови на бактерии и нивниот бактериски развој во болничката животна средина.

2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Замената на нормалната микрофлора на пациентите, со болничка колонизирачка микрофлора, претставува предуслов за развој на интрахоспитална инфекција. Оваа микробиолошка динамика ја истакнува потребата за континуирано мониторирање на интрахоспиталните инфекции преку микробиолошка контрола на медицинските помагала и следење на микрофлората на еко-системите.

Главен мотив за ова истражување беше потребата за континуирано следење на флората од болничките еко-системи и детекција на сезонските варијации. Овие податоци досега не беа истражувани во Република Северна Македонија.

Дополнителен предизвик и мотивација, за имплементација на ова истражување беше и DiversiLab® молекуларната платформа, која е најдискриминаторна метода за детекција на интрахоспитални генотипови микроорганизми.

Одредувањето на микрофлората во единицата за интензивна нега, како и одредувањето на сезонските варијации на најчесто изолираните патогени, овозможува да се предвиди инфекција, да се одреди соодветна дијагноза и терапија и да влијае на селекцијата на правите превентивни мерки против одредени патогени во соодветните сезони.

Ова истражување е прво од ваков вид во нашата земја и укажува на оригинални согледувања во однос на овој проблем. Добиените резултати овозможуваат споредување со резултатите од другите земји и ги посочуваат местата и препораките за интервенција.

ЦЕЛИ И МЕТОДИ

3. ЦЕЛИ

3.1. Генерална цел

Истражувањето имаше за цел да укаже на бактериската колонизација на ендотрахеалните тубуси и назални канили кај пациентите од КАРИЛ, да ги детектира најчестите интрахоспитални микроорганизми и да укаже на нивната сезонска специфика и потребната превенција.

3.2. Специфични цели

1. Да се проучи и прикаже најзастапената бактериската колонизација на ендотрахеалните тубуси и назални канили кај пациентите од КАРИЛ.
2. Да се утврдат и прикажат сезонски варијации на најчесто изолираните патогени - предизвикувачи на интрахоспитални инфекции.
3. Да се процени евентуалната ендемичност на изолатите *Acinetobacter* spp. како и на другата најзастапена микрофлора во КАРИЛ, согласно согледувањата и постоечката литература.
4. Да се укаже на најсоодветните превентивни мерки согласно утврдените патогени.

4. ХИПОТЕЗИ

X1. Бактериите од родовите *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*, бактериите од фамилијата *Enterobacteriaceae*, како и *Staphylococcus aureus* (MRSA) се најчести колонизатори на ендотрахеалните тубуси и назални канили кај пациентите од КАРИЛ.

X2. Инциденцијата на изолација на најчестите патогени - предизвикувачи на интрахоспитални инфекции, расте во месеците кои се карактеризираат со висока температура и влажност на воздухот.

X3. *Acinetobacter* spp. претставува ендемски сој (одреден генотип) во еко-системот на КАРИЛ.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1. Дизајн на истражувањето

Истражувањето претставуваше ретроспективна, аналитичка студија на пресек, која опфати период од осум години (2010 – 2017). Студијата обработуваше рутински добиени материјали од ендотрахеалните тубуси и назални канили, на пациенти од КАРИЛ, испратени за микробиолошка анализа на Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет, дел од Универзитетот “Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

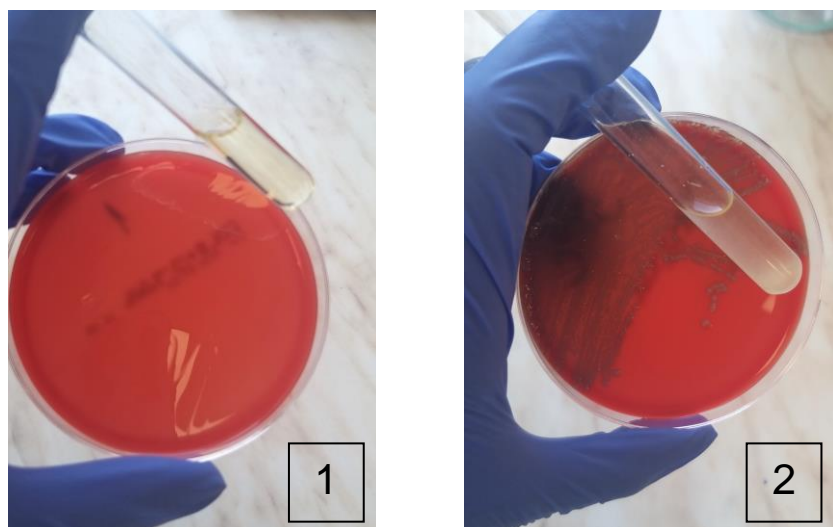
5.2. Примерок на истражувањето

Примерок на истражувањето беа сите бактериски изолати добиени од рутински испратени материјали за микробиолошка анализа земени од ендотрахеалните тубуси и назални канили на пациенти од КАРИЛ. Во осумгодишниот период на спроведување на студијата (2010-2017), беа опфатени сите рутински материјали земени од ендотрахеални тубуси и назални канили.

Брисевите од ендотрахеални тубуси и канили беа земени од страна на обучен здравствен персонал при КАРИЛ од хоспитализирани пациенти на клиниката, за директно докажување на микроорганизми. Методот на земање на примерок се изведува со претходно точно обелажан стерилен брис (стапче) навлажнет во физиолошки раствор или хранителен (декстрозен/гликозен) бујон. Со брисот темелно се пребришува саканата површина од медицинскиот (респираторен) уред, како би се добил репрезентативен примерок, односно би се овозможило доволно количество на материјал, за детекција на микроорганизми. Брисевите (по можност да

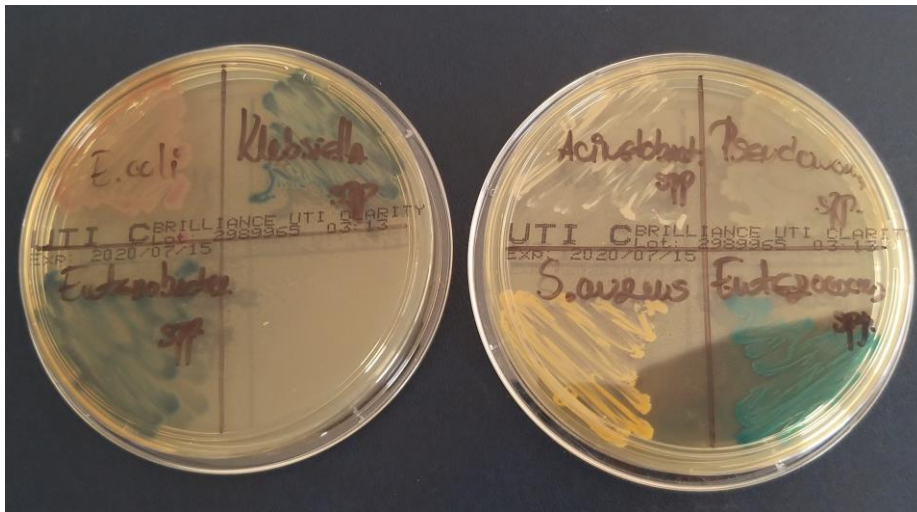
содржат транспортен медиум), кои се добро затворени, треба правилно да се чуваат и во најкус можен рок да се достават за анализа, во термоизолирани транспортери, како би се зачувала виталноста на микроорганизмите. Примероците се испраќаат за микробиолошка анализа на Институтот за микробиологија и паразитологија со соодветен спроводен лист (упат) со неопходните податоци за пациентот (возраст, работна дијагноза, видот на испитувањето кое се бара, целта на испитувањето – прв примерок или контрола по терапија).

Брисевите се засадуваа во течна подлога - во декстрозен/гликозен бујон и на цврсти подлоги: крвен (хранителен) агар и на Сабуро (Sabouraud) агар за детекција на квасници и мувли. Засадувањето на цврсти подлоги се вршеше со стандарден метод на засадување, со разредување на примерокот. Подлогите се инкубираа во аеробни услови на 37°C, во период од 24 часа, по што се испитуваше раст на микроорганизми на цврстите подлоги и/или заматување на течната подлога. Доколку немаше раст на цврстите подлоги, односно заматување на течната подлога, подлогите повторно се инкубираа аеробно на 37°C, за време од уште 24 часа (Слика 4).



Слика 4. Отсуство на раст на цврста подлога и заматување на течна подлога(1)
Присуство на раст на цврста подлога и заматување на течна подлога(2)

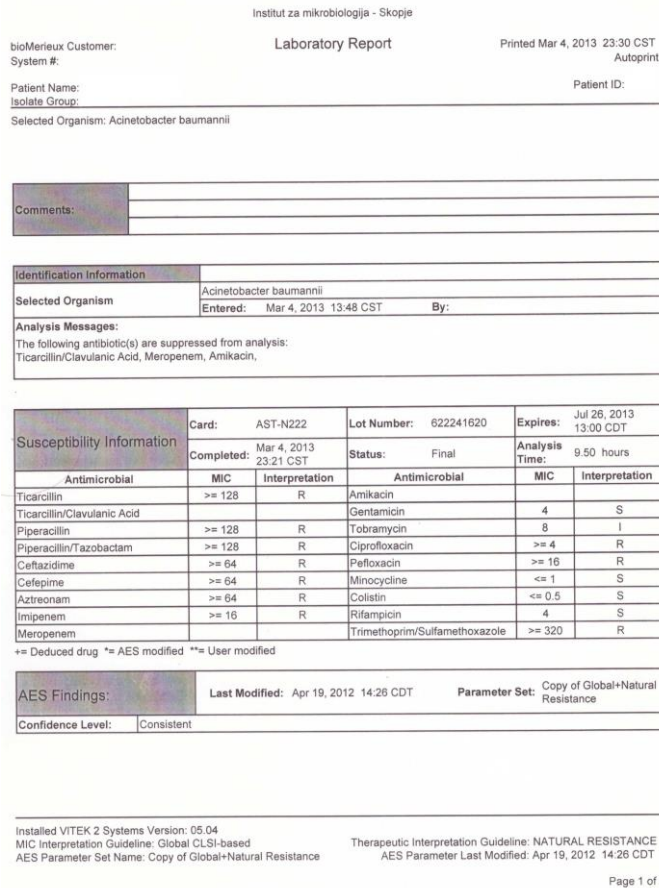
Доколку се забележи раст на колонии на цврстите подлоги, се вршеше изолација и идентификација на микроорганизмите со стандардни микробиолошки методи. Користени беа биохемиски испитувања и засадување на хромогени диференцијални и селективни подлоги за бактерии и габи (Слика 5).



Слика 5. Хромогена, диференцијална подлога за идентификација на бактерии

Најчесто беше користена IMVC серијата (индол, метил-црвено, Фогес-Прокаустер, цитратна и уреа реакција) за идентификација на ентеробактериите. За идентификација на Грам-позитивните бактерии, најчесто се користеа реакциите на ДН-аза, ескулин, продукција на каталаза и тест на коагулаза (во зависност кој вид на бактерија беше испитувана). За одредување на антибиотската осетливост на бактериите, најчесто се работеше диск-дифузионата метода (тест).

Во случај каде овие методи за идентификација и одредување на антимикробна осетливост беа инсуфициентни се користеше автоматизиран ситем - VITEK 2 (bioMerieux, France) бидејќи најчесто беа очекувани мултирезистентни бактерии (Слика 6).



Слика 6. Резултат добиен со VITEK 2 - идентификација и антибиотска сензитивност (*Acinetobacter baumannii* изолиран од тубус/канила)

Од кога ќе се добие конечен резултат, тој се внесува во дигиталниот софтвер за дневна рутинска работа (LabIS-Codex) на Институтот, за да се зачува во дата-базата и да се издаде комплетен резултат за испратениот примерок на Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување.

5.2.1. Карактеристики на примерокот

Податоците за направените лабораториски анализи беа добиени преку компјутерско пребарување, со употреба на лабораториски софтвер за дневна рутинска работа (LabIS-Codex, Македонија), во сопственост на Институтот за

микробиологија и паразитологија, при Медицинскиот факултет во Скопје. За секоја од лабораториската анализа од интерес за истражувањето беше означено време на земање на материјалот (ден, месец, година), место од каде е земен материјалот (ендотрахеален тубус/назална канила) и бактериски изолат (ниеден, еден или повеќе).

5.2.2. Критериуми за селекција

За исполнување на целите на истражувањето, селекцијата на добиените бактериските изолати беше направена според однапред утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми.

Инклузиони критериуми

- материјал земен од ендотрахеален тубус/назална канила во КАРИЛ
- период 2010-2017
- бактериски изолат

Ексклузиони критериуми

- материјал земен од ендотрахеален тубус/назална канила од пациенти хоспитализирани надвор од КАРИЛ
- материјал земен од друго место, а не од ендотрахеален тубус/назална канила
- секој друг изолат освен бактериски
- време на земање на материјалот надвор од периодот 2010-2017

НАПОМЕНА: Доколку имаше ист изолат на бактерија од ист вентилационен уред, повеќе од еднаш, тогаш секој повторуван резултат беше исклучен со цел за надминување на системска грешка при подоцнежната обработката на податоците.

5.3. Инструмент на истражувањето

5.3.1. Застапеност и сезонски варијации

Застапеноста на најчесто изолираните бактериски причинители беше направена по месеци, за секоја година. Од добиените податоци, беше направена процена дали дошло до промени во анализираниот еко-систем, во тек на периодот од интерес за истражувањето. Сезонските варијации на најзастапените бактерии беа следени преку застапеноста на најчесто изолираните патогени во единицата за интензивно лекување, во услови на различни климатско-метеоролошки фактори. Застапеноста на позитивните изолати беше споредена со два климатски параметри и тоа: а) просечната месечна/годишна влажност и б) просечна месечна/годишна температурата на воздухот. Официјалните податоци за климатските параметри беа земени од Управата за хидрометеоролошки работи во Скопје.

5.3.2. Молекуларна метода

Високиот процент на изолати на *Acinetobacter* spp. во последните десет години во КАРИЛ, како и способноста за негово одомаќинување, ја зголеми потребата од докажување на присуството на одреден негов ендемски сој. За таа цел беа зачувани изолати на *Acinetobacter* spp. на температура од -70°C . Со молекуларна метода за генотипизација, се овозможи одредување на присуството на даден генотип на *Acinetobacter* spp. Молекуларната метода која ја користевме во истражувањето беше DiversiLab® системот (Слика 7).

Системот DiversiLab е автоматска платформа која користи реп-ПВР (репетитивна полимеразна верижна реакција) технологија, која обезбедува стандардизиран ДНК фингерпринтинг со целосна карактеризација на бактериски и габични примероци. Системот обезбедува изведување на

автоматска микрофлуидна електрофореза и автоматско анализирање на фингерпринтови и добивање на виртуелни дендограми. Системот преку интернет се поврзува со софтверска архива на податоци до која автоматски преку безбедносен протокол се доставуваат дендограмите. Софтверски направената анализа и компарација на дендограмите даваат извештај за сличноста на соевите. Оваа метода, се заснова на амплификација на некодираните повторувачки секвенци во бактерискиот геном со полимеразата верижна реакција (ПВР).

Оваа метода се изведуваше во три чекори:

1. Екстракција на ДНК (Деоксирибонуклеинска киселина);
2. Постапување на реп-ПВР (подготовка на Мастер-микс, распоредување на мастер-миксот и додавање на бактериската ДНК во ПВР туби);
3. Подготовка на чипот за DiversiLab системот (Подготовка на Gel-dye микс, апликација на Gel-dye миксот и примероците во чипот и апликација на чипот во DiversiLab анализаторот).

DiversiLab системот е референтна метода за детекција, следење и превенција на интрахоспитални инфекции и болнички епидемии. (148-154)



Слика 7. DiversiLab® систем и реагенси²

² <https://www.biomerieux.com.tr/node/345>

5.4. Етички аспекти

Во трудот користевме податоци за изолати на микроорганизми и изолати на *Acinetobacter* spp. од рутински испратени брисеви, од интубациони уреди, од КАРИЛ, со цел за микробиолошка контрола на истите. Беа користени и податоци за изолати на рутински испратени микробиолошки примероци од нежива средина – тубуси и канили. Во трудот не беше предвидено користење на никакви податоци кои би довеле до евентуална идентификација на пациентите или би го загрозиле нивниот идентитет. Имплементирањето на истражувањето беше одобрено од Стручниот колегиум на Институтот за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Податоците добиени во текот на истражувањето беа статистички обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии е правена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) серии се анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, стандардна грешка).

Pearson Chi square test, Yates corrected, Fischer exact test и Fisher Feeman Halton exact test беа користени за утврдување на разликата, меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези, во двете групи на испитување. Spearman коефициентот на ранг корелација, беше употребен, за утврдување на поврзаноста помеѓу застапеноста на бактериските изолати и просечната температура односно просечната влажност на воздухот.

Факторите на ризик, беа квантифицирани, преку користење на однос на веројатности (Odd ratio – OR) и интервалите на доверба – confidence intervals (CI). За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

За утврдување на статистичка значајност се користеше ниво на сигнификантност од $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

7. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето претставуваше аналитичка студија на пресек (cross sectional study) која се однесуваше на периодот 2010-2017 година. Со истражувањето, беа опфатени сите бактериски изолати добиени од рутински испратени материјали за микробиолошка анализа, земени од ендотрахеални тубуси и назални канили на пациенти од КАРИЛ. Анализите беа направени на Институтот за микробиологија и паразитологија, при Медицинскиот факултет, УКИМ во Скопје со употреба на лабораториски софтвер за дневна рутинска работа (LabIS-Codex, Македонија). Беа детектирани најчестите интрахоспиталните генотипови микроорганизми и беше следена нивната сезонска специфика.

7.1. Генерални карактеристики на примерокот

Во осумгодишниот периодот на имплементација на истражувањето (2010-2017 година), примерокот на рутински испратени материјали од КАРИЛ, земени од ендотрахеални тубуси и назални канили изнесуваше 2424 (100%). Согласно резултатите од спроведените анализи на добиените материјали, со позитивен наод беа вкупно 1948 (80,36%), а со негативен 476 (19,64%) (Табела 1 и График 1).

Табела 1. Дистрибуција на позитивни изолати од тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Наод		Место на земање на материјал			p
		Тубус	Канила	Вкупно	
Позитивен	Број	1237	711	1948	Pearson Chi-square test=52,1998; df=1 p=0,00001*
	%	76,26%	88,65%	80,36%	
Негативен	Број	385	91	476	
	%	23,74%	11,35%	19,64%	
Вкупно	Број	1622	802	2424	
	%	66,91%	33,09%	100%	

*сигнификантно за p<0,05

Од целиот примерок на 2424 (100%) рутински испратени материјали 1622 (66,91%) беа од тубус, а 802 (33,09%) од канила. Меѓу примероците од тубус со позитивен односно негативен наод, беа консеквентно 1237 (76,26%) vs. 385 (23,74%), додека кај оние од канила наодот беше консеквентно 711 (88,65%) vs. 91 (11,35%). За $p < 0,05$, утврдивме сигнификантна асоцијација помеѓу наодот и местото од каде е земен изолатот (Pearson Chi-square test=52,1998; df=1 $p=0,00001$) во прилог на сигнификантно повеќе негативни наоди од тубус. Изолатите од тубус имаат 2,432 [OR=2,432 (1,901 – 3,111) 95% CI] пати сигнификантно поголема веројатност да бидат негативни споредено со изолатите од канила (Табела 1 и График 1).

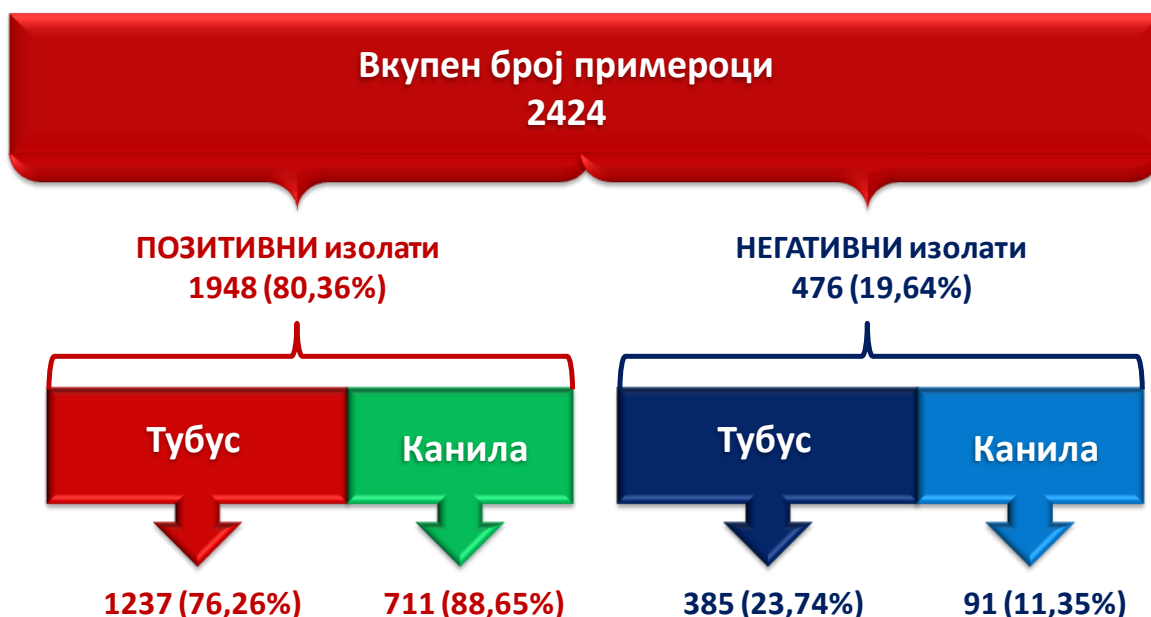


График 1. Дистрибуција на примерок изолати од тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Дополнително, направивме анализа на дистрибуцијата на изолатите добиени од КАРИЛ по години (2010-2017) и тоа според место на земање на материјалот (тубус/канила) како и според добиен наод од анализа (позитивен/негативен). За целиот период од интерес за истражувањето, бројот на испратени изолати од тубус на годишно ниво беше поголем од

бројот на испратени изолати од канила (Табела 1). Анализата за секоја година поединечно укажа дека најголем број на испратени изолати од тубус имаше во 2011 година - 329 односно од канила во 2010 година - 146. Најмал број на испратени изолати од тубус имаше во 2015 година – 131, а од канила во 2014 година – 72 (Табела 2).

Табела 2. Дистрибуција на изолати според години. место на изолација и наод – КАРИЛ (2010-2017)

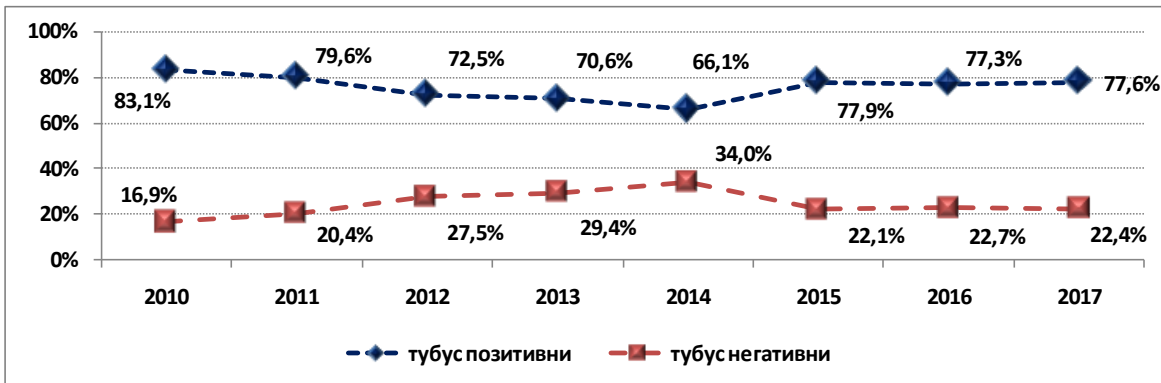
Години	Изолати									
	Тубус					Канила				
	позитивен		негативен		вкупно	позитивен		негативен		вкупно
	N	%	N	%		N	%	N	%	
2010	236	83,10	48	16,90	284	127	86,99	19	13,01	146
2011	262	79,64	67	20,36	329	105	94,59	6	5,40	111
2012	166	72,49	63	27,51	229	64	84,21	12	15,79	76
2013	137	70,62	57	29,38	194	98	85,96	16	14,03	114
2014	107	66,05	55	33,95	162	66	91,67	6	8,33	72
2015	102	77,86	29	22,14	131	76	90,48	8	9,52	84
2016	109	77,30	32	22,70	141	80	89,89	9	10,11	89
2017	118	77,63	34	22,37	152	95	86,35	15	13,64	110
Вкупно	1237	76,26	385	23,74	1622	711	88,65	91	11,35	802

*сигнификантно за $p < 0,05$
 Тубус: позитивен/негативен = Pearson Chi-square test=56,000; df=49 $p=0,2289$
 Канила: позитивен/негативен = Pearson Chi-square test=48,000; df=42 $p=0,2427$

Анализата на изолатите од тубус на годишно ниво (Табела 2), укажа дека преваленцијата на позитивни наоди беше најголема во 2010 година – 236 (83,1%) следено со 2011 година – 262 (79,6%), а најмала во 2014 година кога изнесуваше 107 (66,1%). Дополнително, преваленцијата на позитивните наоди од канила по години (Табела 2), укажа дека таа беше најголема во 2011 година – 105 (94,6%) следено со 2014 година – 66 (91,7%), а најмала во 2012 година – 64 (84,2%). Годишната преваленција на позитивните и негативните изолати од канила и тубус е дадена на График 2.

За $p > 0,05$, статистичката анализа, не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу годината и видот на изолатот од тубус односно канила за консеквентно Pearson Chi-square test=56,000; df=49 $p=0,2289$ vs. Pearson Chi-square test=48,000; df=42 $p=0,2427$.

Тубус



Канила

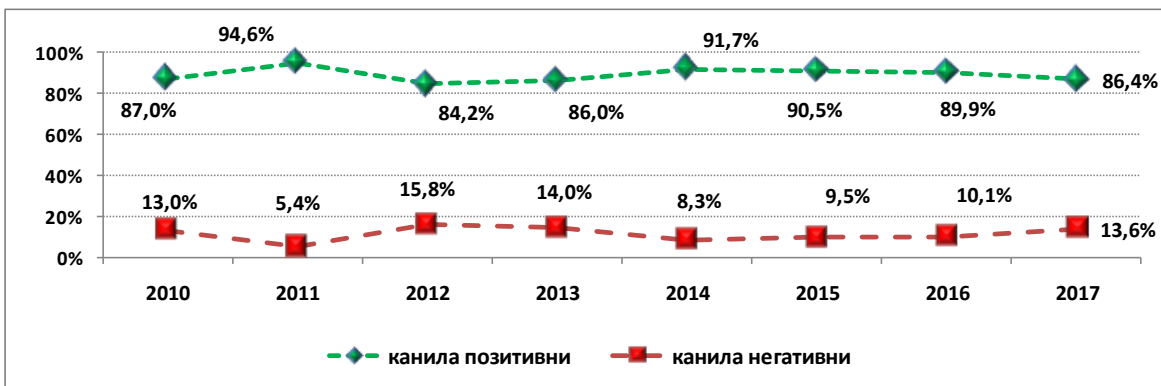


График 2. Годишна преваленција на позитивни/негативни изолати од канила и тубус – КАРИЛ (2010-2017)

7.1.1. Анализа на примерок на позитивни изолати

Од примерокот на 1948 (100%) позитивни изолати, 1237 (65,53%) беа од тубус и 711 (36,47%) беа од канила. Процентуалната разлика помеѓу застапеноста на позитивните изолати од тубус и канила во целиот примерок, за $p < 0,05$, беше статистички сигнификантна (Difference test: Difference 29,06% [(-26,02-32,02) CI 95%]; Chi-square=328,889; df=1; $p=0,0001$) во прилог на сигнификантно поголем број на позитивни изолати добиени од тубус што соодејствува со поголемиот број на рутински испратени материјали од ова место (Табела 3 и График 3).

Најголем број на позитивните изолати, за периодот (2010-2017), регистриравме во 2010/ 2011 година и тоа за консеквентно 363 (18,6%) vs. 367 (18,8%), а најмал број во 2014/2015 година за консеквентно 173 (8,9%) vs.178 (9,1%) (Табела 3 и График 3).

Табела 3. Дистрибуција на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Години	Позитивни изолати						однос канила/ тубус	p
	тубус		канила		вкупно			
	N	%	N	%	N	%		
2010	236	19,08	127	17,89	363	18,64	1,85 : 1	Pearson Chi-square test=32,101; df=7; p=0,0001*
2011	262	21,18	105	14,79	367	18,85	2,49 : 1	
2012	166	13,42	64	9,01	230	11,81	2,59 : 1	
2013	138	11,16	98	13,66	234	12,02	1,41 : 1	
2014	107	8,65	66	9,30	173	8,89	1,62 : 1	
2015	102	8,25	76	10,70	178	9,14	1,34 : 1	
2016	109	8,81	80	11,27	189	9,71	1,36 : 1	
2017	118	9,54	95	13,38	213	10,94	1,24 : 1	
Вкупно	1237	65,53%	711	36,47%	1948	100%	1,74 : 1	

*сигнификантно за p<0,05

Односот помеѓу позитивните изолати од канила vs. тубус беше најголем во 2012 и 2011 година за консеквентно 2,59:1 vs. 2,49:1, а најмал во 2017 и 2015 година за консеквентно 1,24:1 vs. 1,34:1 (Табела 2). За p<0,05, утврдивме сигнификантна асоцијација помеѓу годината на земање и местото од каде е земен позитивниот изолат (Pearson Chi-square test=32,101; df=7; p=0,0001).

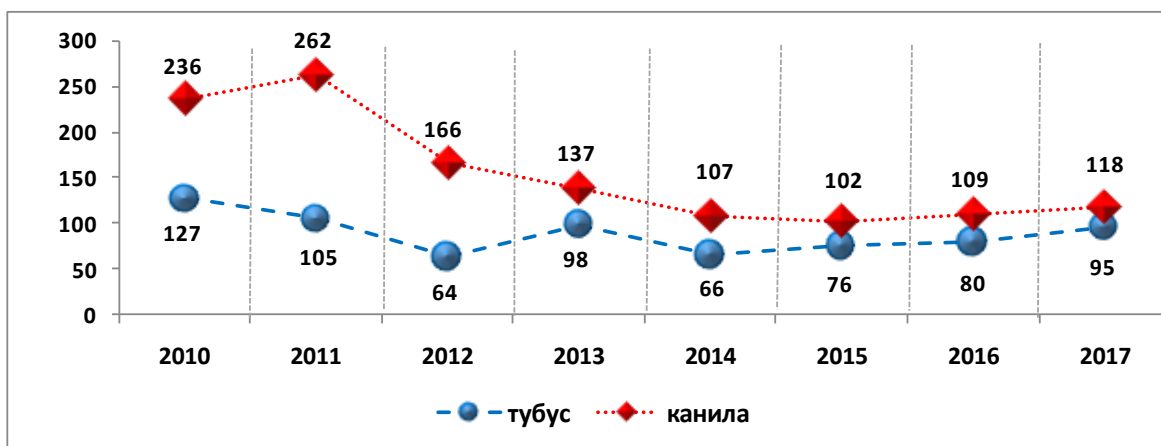


График 3. Дистрибуција на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

7.1.1.1. Бактериски причинители во позитивни изолати

За согледување на дистрибуцијата на најчестите бактериски причинители, направивме анализа на нивната застапеност во позитивните изолати од материјал земен од ендотрахеален тубус и назална канила во КАРИЛ во периодот 2010-2017 година. Во примерокот од 1948 (100%) позитивни изолати, изолиравме вкупно 22 микроорганизми (Табела 4).

Табела 4. Дистрибуција на најчести бактериски причинители во позитивни изолати според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Бр.	Бактериски изолати	Место на изолација					
		тубус		канила		вкупно	
		N	%	N	%	N	%
1	<i>Acinetobacter</i> spp.	552 ¹	44,62	168 ²	23,63	720 ¹	36,96
2	<i>Bacillus</i> spp.	34	2,75	12	1,69	46	2,36
3	<i>Bacterioides</i>	0	0,00	6	0,84	6	0,31
4	<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,08	0	0,00	1	0,05
5	<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,16	4	0,56	6	0,31
6	Coagulase neg. <i>Staphylococcus</i> - MS	3	0,24	13	1,83	16	0,82
7	Coagulase neg. <i>Staphylococcus</i> -MR	45 ⁵	3,64	22	3,09	67 ⁵	3,44
8	<i>Corynebacterium</i> spp.	13	1,05	17	2,39	30	1,54
9	<i>Enterobacter</i> spp.	28	2,26	28 ⁵	3,94	56 ⁷	2,87
10	<i>Enterococcus</i> spp.	39 ⁶	3,15	25 ⁶	3,52	64 ⁶	3,29
11	<i>Escherichia coli</i>	29	2,34	20	2,81	49	2,52
12	<i>Flavobacterium</i>	1	0,08	0	0,00	1	0,05
13	<i>Klebsiella</i> spp.	87 ³	7,03	74 ³	10,41	161 ³	8,26
14	<i>Morganella</i> spp.	4	0,32	4	0,56	8	0,41
15	MRSA*	87 ³	7,03	47 ⁴	6,61	134 ⁴	6,88
16	Недиференцирани Грам-негативни бацили	36 ⁷	2,91	14	1,97	50	2,57
17	<i>Proteus</i> spp.	22	1,78	20	2,81	42	2,16
18	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	194 ²	15,68	197 ¹	27,71	391 ²	20,07
19	<i>Serratia</i> spp.	17	1,37	12	1,69	29	1,49
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	30	2,43	22 ⁷	3,09	52	2,67
21	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	0,40	1	0,14	6	0,31
22	<i>Streptococcus</i> spp.	8	0,65	5	0,70	13	0,67
Вкупно		1237	65,53%	711	36,47%	1948	100%

Цел примерок - најзастапените седум бактериски причинители во целиот примерок на позитивни изолати беа: 1) *Acinetobacter* spp. - 720 (36,96%); 2) *Pseudomonas aeruginosa* - 391 (20,07%); 3) *Klebsiella* spp. - 161 (8,26%), 4)

MRSA – 134 (6,88%); 5) *Coagulase negative Staphylococcus Methicillin resistant* – 67 (3,44%); 6) *Enterococcus* spp. – 64 (3,29%) и 7) *Enterobacter* spp. – 56 (2,87%). Табеларниот и графичкиот приказ на седумтте најчести бактериски причинители во цел примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година е даден во Табела 4 и График 4.

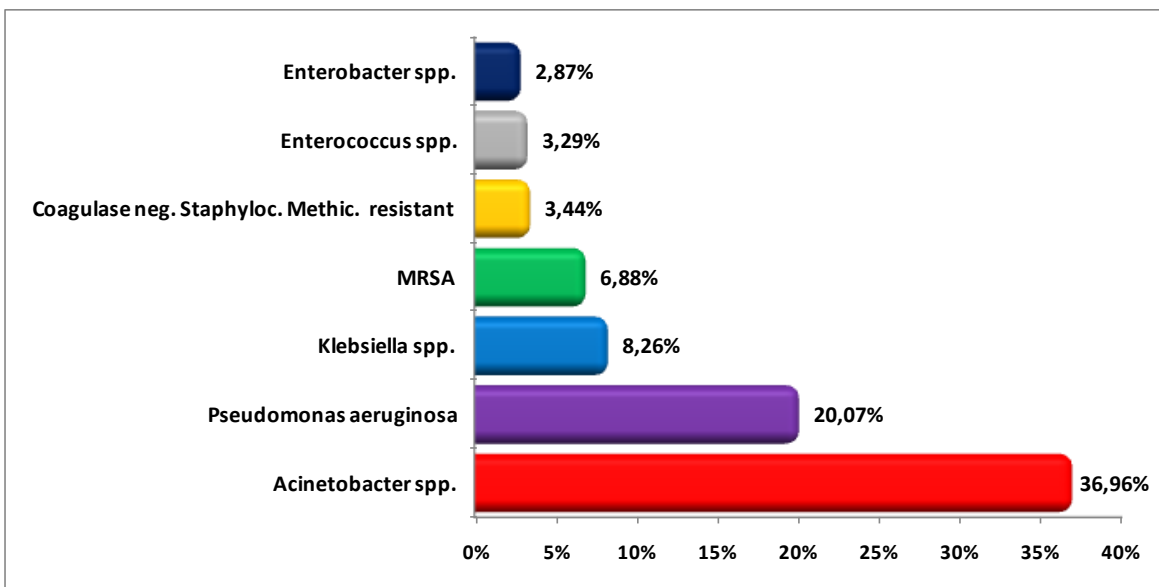


График 4. Дистрибуција на седум најчести бактериски причинители во цел примерок на позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

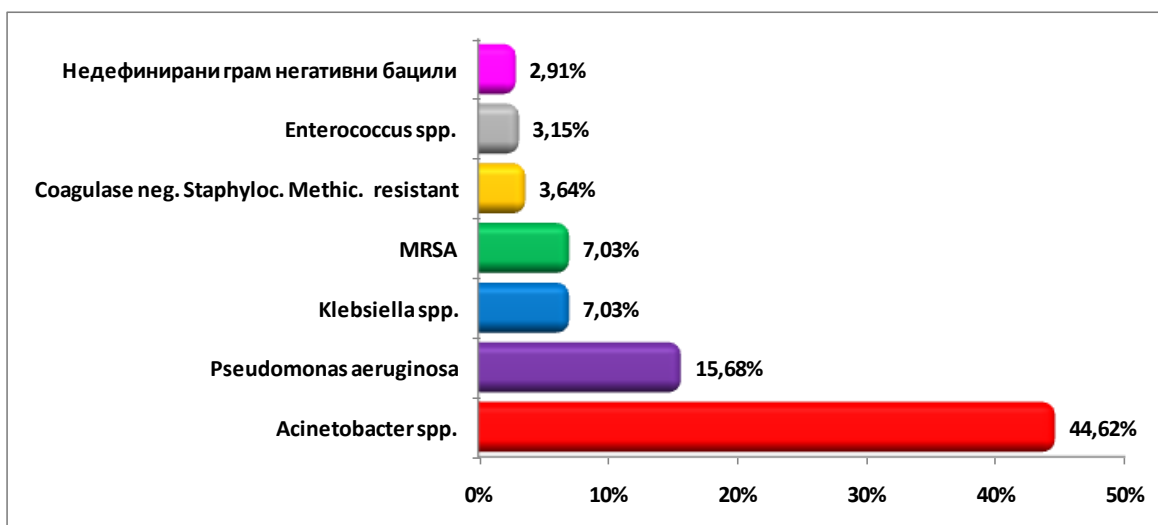
Тубус - најзастапените седум бактериски причинители во позитивните изолати од ендотрахеален тубус беа: 1) *Acinetobacter* spp. - 522 (44,62%); 2) *Pseudomonas aeruginosa* - 194 (15,68%); 3) *Klebsiella* spp. - 87 (7,03%); 4) MRSA - 87 (7,03%); 5) *Coagulase negative Staphylococcus Methicillin resistant* – 45 (3,64%); 6) *Enterococcus* spp. – 39 (3,15%) и 7) Недефинирани грам негативни бацили – 36 (2,91%).

Канила - во позитивните изолати од назална канила, најзастапените седум бактериски причинители беа: 1) *Pseudomonas aeruginosa* - 197 (27,71%); 2) *Acinetobacter* spp. - 168 (23,63%); 3) *Klebsiella* spp. - 74 (10,41%); 4) MRSA - 47

(6,61%); 5) *Enterobacter* spp. – 28 (3,94%); 6) *Enterococcus* spp. – 25 (3,52%) и 7) *Staphylococcus aureus* – 22 (3,09%).

Табеларниот и графичкиот приказ на седумте најчести бактериски причинители во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила, испратени од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година е даден во Табела 4 и График 5.

Тубус



Канила

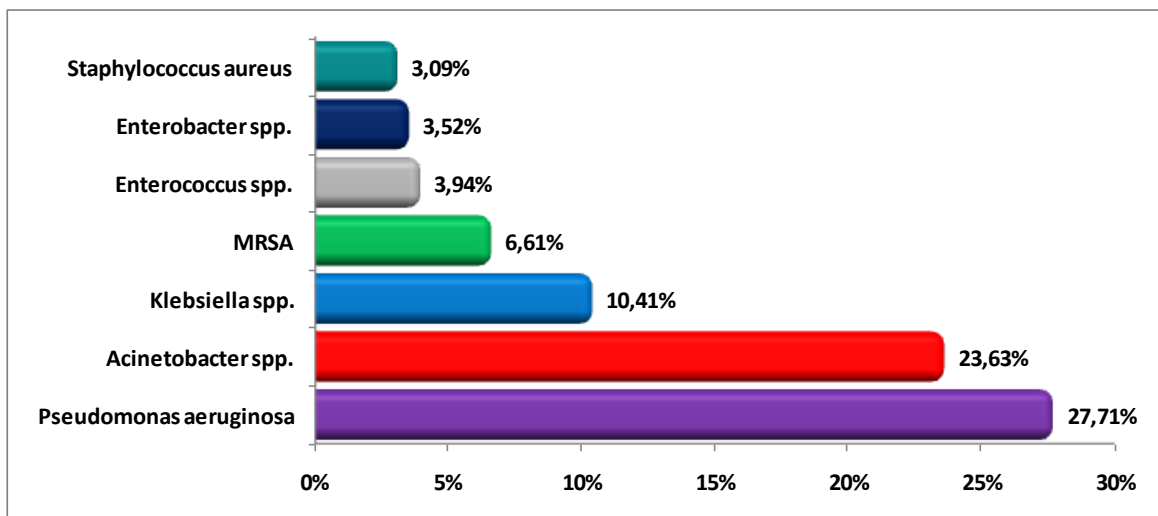


График 5. Дистрибуција на седум најчести бактериски причинители во позитивни изолати на тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Првите најзастапени четири бактериски изолати (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и MRSA) беа идентични и во целиот примерок на позитивни изолати и поединечно во изолатите од тубус односно канила. Споредбата на застапеноста на секој од овие четири бактериски изолати помеѓу тубус и канила ни укажа дека:

- процентуалната разлика во застапеноста на *Acinetobacter* spp. во тубус, за $p < 0,05$, беше сигнификантна поголема споредено со неговата застапеност во канила (Difference test: Difference 20,99% [(16,73-25,06) CI 95%]; Chi-square=85,332; df=1; $p=0,0001$);
- процентуалната разлика во застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во канила, за $p < 0,05$, беше сигнификантна поголема споредено со неговата застапеност во тубус (Difference test: Difference 12,03% [(8,21-15,94) CI 95%]; Chi-square=40,71; df=1; $p=0,0001$);
- процентуалната разлика во застапеноста на *Klebsiella* spp. во канила, за $p < 0,05$, беше сигнификантно поголема споредено со нејзината застапеност во тубус (Difference test: Difference 3,38% [(0,81-6,16) CI 95%]; Chi-square=6,801; df=1; $p=0,0091$);
- за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу застапеноста на MRSA во тубус и во канила (Difference test: Difference 0,42% [(-2,01-2,66) CI 95%]; Chi-square=0,124; df=1; $p=0,7244$);
- за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу застапеноста на *Enterococcus* spp. во тубус и во канила (Difference test: Difference 0,55% [(-1,22-2,19) CI 95%]; Chi-square=0,194; df=1; $p=0,6592$);
- за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу застапеноста на *Coagulase negative Staphylococcus Methicillin resistant* во тубус и во канила (Difference test: Difference 0,55% [(-1,24-2,13) CI 95%]; Chi-square=0,411; df=1; $p=0,5214$);

7.1.2. Климатски параметри

Во рамките на истражувањето, за споредба со застапеноста на бактериските изолати користевме два климатски параметри и тоа: а) просечна месечна температурата на воздухот (C^0) и б) просечната месечна влажност (%). Анализираниите вредности се однесуваа за градското подрачје на Скопје, а како официјален извор на податоци за климатските параметри ја користевме Управата за хидрометеоролошки работи во Скопје.

7.1.2.1. Просечна температура на воздухот

Просечна месечна температурата на воздухот беше анализирана за периодот од 8 години (2010-2017 година) и тоа за секоја година поединечно според денови, месеци, и сезони (C^0). Табеларниот приказ на анализата на просечната месечна температура на воздухот е дадена во Табела 5.

Табела 5. Анализа на просечна месечна температура на воздух (2010-2017)

Месец	Просечна месечна температура на воздух (C^0) (2010-2017)							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Јануари	2,4	0,9	0	2,5	3,9	2	1,6	-4
Февруари	4,4	2,7	-1,4	5,3	7,1	4,2	8,5	5,4
Март	8	8,1	9,3	8,4	10,4	6,9	8,8	11,6
Април	13,5	12,9	13,3	14,5	12,4	11,9	15,5	12,8
Мај	17,8	16,7	17,1	18,8	16,5	18,9	16,5	17,9
Јуни	21,4	21,7	24,2	21,7	21,1	21,4	23,2	23,1
Јули	24,1	24,5	27,7	24,6	23,6	26,6	25	25,9
Август	25,7	25,4	26,5	26,1	24,1	25,6	23,1	25,7
Септември	19	22,7	21,5	18,8	18	20,9	18,6	19,6
Октомври	11,1	11,7	15,9	14	12,9	13,5	12,9	13,2
Ноември	11,2	5,0	9,5	9,4	9,5	9,0	6,5	7,3
Декември	2,7	2,7	0,9	1,2	3,7	3,3	1,2	3,7
Mean± SD	13,4±8,0	12,9±8,9	13,7±10,1	13,8±8,3	13,6±6,9	13,7±8,6	13,4±8,5	13,5±9,1
Min/Max	2,4/25,7	0,9/25,4	-1,4/27,7	1,2/26,1	3,7/24,1	2,0/26,6	1,2/25,0	-4,0/25,9

Анализата ни укажа дека во периодот од интерес за истражувањето, најниска просечна годишна температурата на воздухот беше регистрирана во 2011 година - $12,9 \pm 8,9C^0$, а највисока во 2013 година $13,8 \pm 8,3C^0$. Најниската минималната просечна годишна температура изнесуваше $-4C^0$ и беше регистрирана во 2017 година, додека највисоката максимална просечна годишна температура изнесуваше $27,7C^0$ и беше регистрирана во 2012 година (Табела 5).

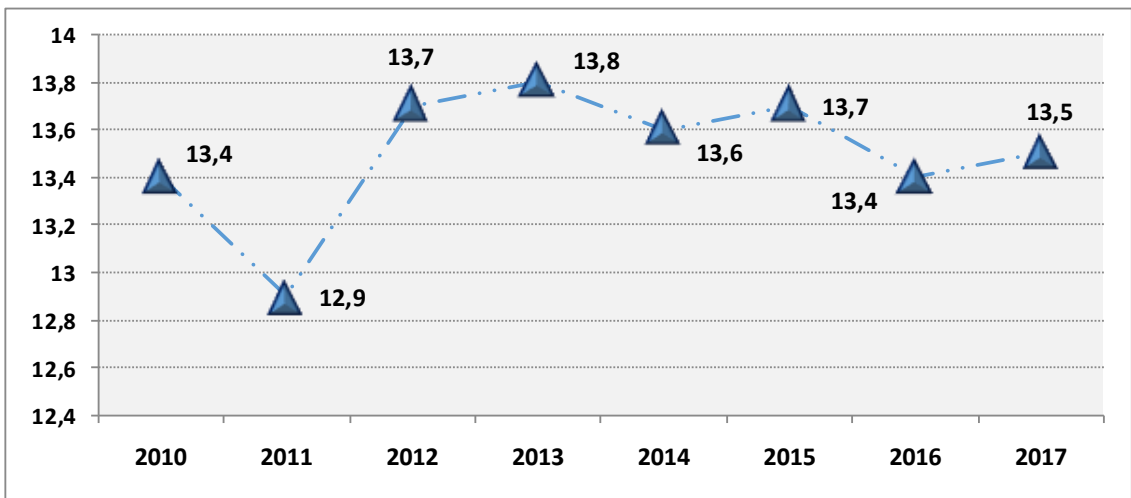


График 6. Просечна месечна температура на воздух (2010-2017)

7.1.2.2. Просечна релативна влажност на воздухот

Просечна релативна влажност на воздухот, исто како и просечната годишна температура, беше анализирана за периодот од 8 години (2010-2017 година) и тоа за секоја година поединечно според денови, месеци, и сезони (%). Со анализата согледавме дека најниска просечна годишна релативна влажност на воздухот имаше во 2017 година со вредност од $62 \pm 11,5\%$, а највисока во 2014 година со вредност $72 \pm 9,9\%$. Најниската минималната просечна годишна влажност изнесуваше 39% и беше регистрирана во 2012 година, додека нависоката максимална просечна годишна влажност изнесуваше 88% и беше регистрирана во 2014 година (Табела 6).

Табела 6. Анализа на просечна месечна влажност на воздух (2010-2017)

Месец	Просечна месечна влажност на воздух (%) (2010-2017)							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Јануари	78	83	76	77	88	77	77	79
Февруари	77	75	80	77	73	71	73	72
Март	68	65	57	67	63	71	69	55
Април	65	57	63	58	74	56	60	57
Мај	64	67	65	61	67	61	65	63
Јуни	64	59	53	59	61	57	58	59
Јули	59	53	43	48	59	47	53	45
Август	53	49	39	45	58	49	58	45
Септември	62	55	52	58	74	62	66	58
Октомври	80	67	64	68	77	78	74	62
Ноември	78	75	82	80	82	72	77	78
Декември	80	82	81	81	84	78	68	76
Mean± SD	69±9,04	66±11,1	63±14,4	65±11,9	72±9,9	65±10,8	67±7,8	62±11,5
Min/Max	53/80	49/83	39/82	45/81	58/88	47/78	53/77	45/79

Анализата на просечната месечна влажност на воздухот за периодот 2010-2017 година е прикажана во Табела 6 и График 7.

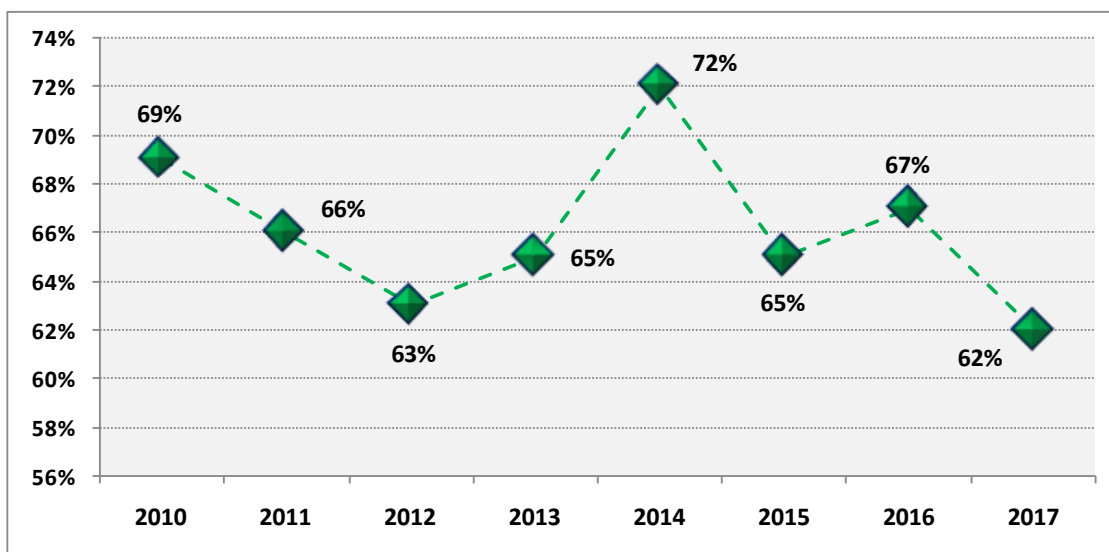


График 7. Просечна месечна влажност на воздух (2010-2017)

7.2. Карактеристики на бактериски изолати

Во овој дел од истражувањето беше направена поединечна анализа на карактеристиките на најчестите бактериски изолати генерално во целиот примерок како и поединечно во ендотрахеален тубус/назална канила од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година. Со анализата опфативме 12 бактериски изолати и тоа: *Acinetobacter* spp., *Corynebacterium* spp, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., MRSA, Недефинирани грам негативни бацили, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Staphylococcus aureus*.

7.2.1. Карактеристики на *Acinetobacter* spp.

Цел примерок - Во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017), застапеноста на *Acinetobacter* spp. беше најголема во 2017 година – 98 (46,0%) следено со 2013 година – 101 (43,2%), 2012 година – 83 (36,1%) и 2016 година – 68 (36,1%) (Табела 7).

Табела 7. Застапеност на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Години	<i>Acinetobacter</i> spp.						p
	тубус		канила		вкупно		
	N	%	N	%	N	%	
2010	84	35,59	33	25,98	117	32,23	тубус/канила Pearson Chi-square test=48,011; df=42; p=0,2427
2011	115	43,89	17	16,19	132	35,96	
2012	68	40,96	15	23,43	83	36,09	
2013	78	56,62	23	24,47	101	43,16	
2014	42	39,25	14	21,21	56	32,37	
2015	49	48,04	16	21,05	65	35,62	
2016	48	44,04	20	25,01	68	35,98	
2017	68	57,63	30	31,38	98	46,01	
Вкупно	552	44,62	168	23,63	720	36,96	

*сигнификантно за p<0,05

Најголемата застапеност на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок во 2017 година беше: а) за $p > 0,05$, несигнификантно процентуално повисока споредено со 2013 година (Difference test: Difference 2,81% [(-6,35-11,92) CI 95%]; $p = 0,551$); и истовремено б) за $p < 0,05$, сигнификантно процентуално повисока споредено со 2012 и 2016 година за консеквентно Difference test: Difference 9,91% [(0,75-18,86) CI 95%]; $p = 0,034$) vs. (Difference test: Difference 9,91% [(0,27-19,25) CI 95%]; $p = 0,044$).

Најмала застапеност на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) евидентиравме во 2010 година – 117 (32,2%) и 2014 година – 56 (32,4%) и (Табела 7). За $p > 0,05$, не согледавме сигнификантна процентуална разлика помеѓу застапеноста на *Acinetobacter* spp. во 2010 и 2014 година за Difference test: Difference 0,14% [(-8,06-8,76) CI 95%]; $p = 0,974$).

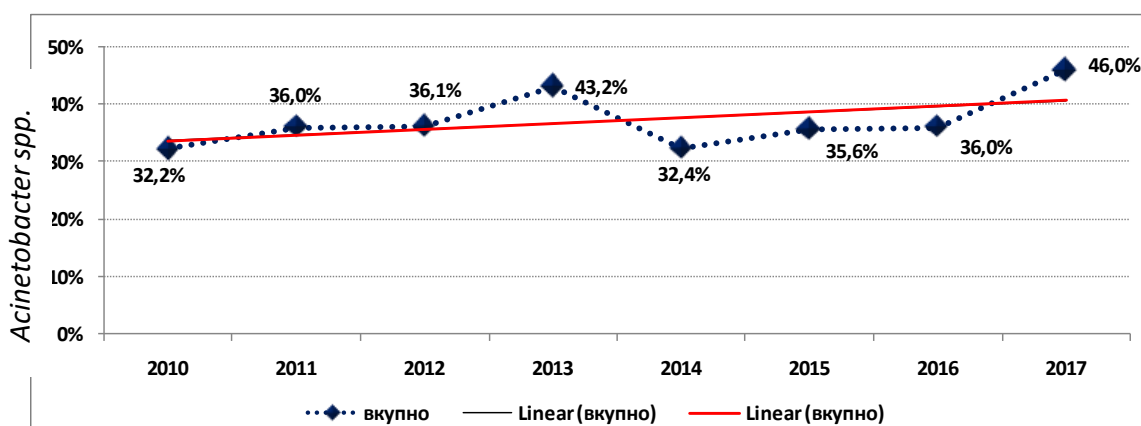


График 8а. Тренд на *Acinetobacter* spp. во цел примерок на позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 8а. Добиениот тренд за осумгодишниот период укажува на тенденција на растење на позитивните изолати на *Acinetobacter* spp.

Тубус и канила - За целиот период од осум години (2010-2017), во тубус имаше 552 (44,6%), а во канила 168 (23,6%) позитивни изолати на *Acinetobacter* spp. (Табела 7). Во тубус односно канила застапеноста на *Acinetobacter* spp. беше најголема во 2017 година и тоа 68 (57,6%) vs. 30 (31,4%). Дополнително, најмала застапеност на *Acinetobacter* spp. регистриравме во: а) тубус во 2010 година - 84 (35,6%); и б) канила во 2011 година - 17 (16,2%). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу годината и местото на изолација на *Acinetobacter* spp. (Pearson Chi-square test=48,011; df=42; $p=0,2427$).

Тубус - На второ и трето место според најголема застапеност на *Acinetobacter* spp. во тубус беа 2013 година - 78 (56,6%) и 2015 година - 49 (48,0%) (Табела 7). Застапеноста на *Acinetobacter* spp. во тубус во 2017 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално повисока споредено со двете последователни години 2013 и 2015 за консеквентно Difference test: Difference 1,0% [(-11,06-12,95) CI 95%]; $p=0,872$) vs. Difference 9,6% [(-0,56-22,33) CI 95%]; $p=0,156$).

Во однос на најмала застапеност на *Acinetobacter* spp. во тубус после 2010 година следеа 2014 година - 42 (39,2%) и 2012 година - 68 (40,9%). Застапеноста на *Acinetobacter* spp. во тубус во 2010 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално пониска споредено со двете последователни години 2014 и 2012 за консеквентно Difference test: Difference 3,65% [(-7,109-14,77) CI 95%]; $p=0,516$) vs. Difference 5,35% [(-4,21-14,93) CI 95%]; $p=0,277$).

Канила - На второ и трето место според најголема застапеност на *Acinetobacter* spp. во канила беа 2010 година - 33 (25,98%), и 2016 година - 49 (25,01%) (Табела 7). Застапеноста на *Acinetobacter* spp. во канила во 2017 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално повисока споредено со двете последователни години 2010 и 2016 за консеквентно Difference test: Difference 5,42% [(-6,39-17,45) CI 95%]; $p=0,376$) vs. Difference 6,39% [(-7,08-19,24) CI 95%]; $p=0,866$).

Во однос на најмала застапеност на *Acinetobacter* spp. во канила после 2011 година следеа 2015 година – 16 (21,1%) и 2014 година – 14 (21,2%). Застапеноста на *Acinetobacter* spp. во канила во 2010 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално пониска споредено со двете последователни години 2015 и 2014 за консеквентно Difference test: Difference 4,9% [(-6,34-16,86) CI 95%]; $p = 0,401$) vs. Difference 5,01% [(-5,55-17,73) CI 95%]; $p = 0,681$).

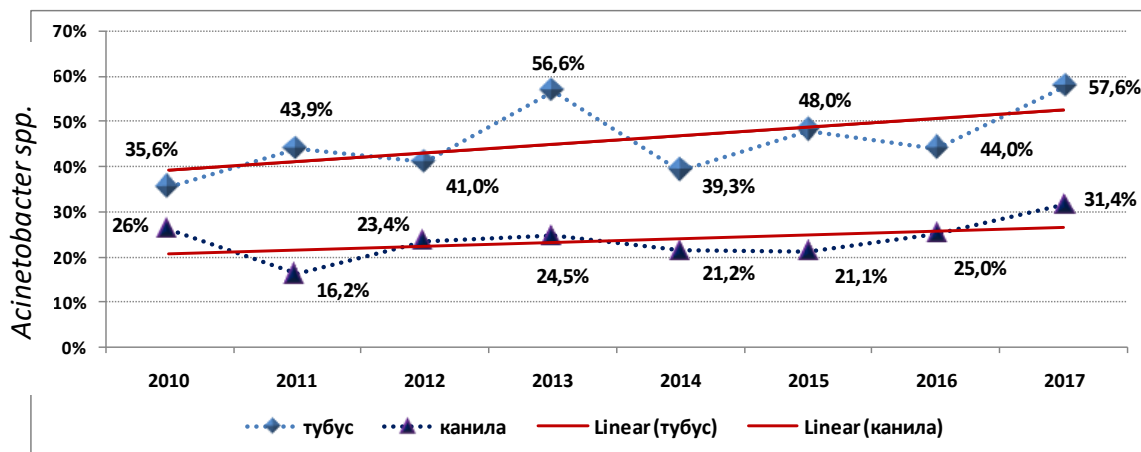


График 86. Тренд на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати на тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати како од тубус односно канила за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 86. Добиениот тренд укажува на тенденција на растење на позитивните изолати на *Acinetobacter* spp. и тоа за двете места на изолација (тубус и канила).

7.2.1.1. Месечни варијации на *Acinetobacter* spp.

Анализата во овој дел укажува на месечни варијации во застапеноста на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати како и поединечно во позитивните изолати од тубус и канила за КАРИЛ (2010-2017). При анализата беа земени во предвид вредностите на позитивните изолати за секој месец поединечно и тоа за двете места на изолација. Дополнително, за испитуваниот период од 8 години, го одредивме и сезонскиот индекса (%) на *Acinetobacter* spp. (Табела 8-10).

Табела 8. Месечна дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Acinetobacter</i> spp. – канила (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	28,57	3,70	14,29	0,00	50,00	33,33	0,00	25,00	64,29
Февруари	38,46	41,18	0,00	20,00	8,33	0,00	25,00	50,00	114,29
Март	0,00	9,09	0,00	16,67	33,33	35,71	0,00	33,33	71,43
Април	14,29	40,00	25,00	35,71	0,00	0,00	33,33	20,00	78,57
Мај	3,03	15,38	42,86	26,09	0,00	14,29	0,00	37,50	114,29
Јуни	9,09	0,00	75,00	30,77	16,67	0,00	23,08	25,00	121,43
Јули	12,12	0,00	66,67	21,05	0,00	50,00	25,00	0,00	85,71
Август	0,00	0,00	0,00	11,11	20,00	0,00	100,00	80,00	57,14
Септември	3,03	0,00	22,22	0,00	16,67	50,00	25,00	25,00	64,29
Октомври	9,09	22,22	20,00	0,00	50,00	0,00	62,50	20,00	121,43
Ноември	15,15	12,50	11,11	0,00	0,00	28,57	50,00	45,00	171,43
Декември	24,24	50,00	10,00	50,00	14,29	28,57	0,00	21,43	135,71

Канила - Анализата на месечната дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во позитивните изолати од канила за осумгодишниот период укажа на најголемата застапеност во месец август 2016 година (100%) и 2017 година (80%) следено со месеците јуни и јули во 2012 година за консеквентно 75% vs. 66,67%. Застапеност на *Acinetobacter* spp. од 50% евидентиравме генерално во сезоната есен/зима или поточно во месеците октомври, ноември, декември и јануари за 2011 (декември), 2013 (декември), 2014 (октомври/јануари) 2016 (ноември) и 2017 година (февруари).

Значајно присуство на *Acinetobacter* spp. во месец април и мај утврдивме во 2011 (40% - април), 2012 (42,86% - мај), 2013 (35,71% - април), 2016 (33,33% април) и 2017 (33,33% март и 37,50% - април). Во испитуваниот период (2010-2017) максималната застапеност на *Acinetobacter* spp. по месеци беше најниска во 2010 година и изнесуваше 38,45% (февруари).

Утврдивме отсуство на *Acinetobacter* spp. во позитивните изолати од канила во различни месеци во рамките на секоја година. Во 2015 година регистриравме максимален број од 5 месеци кога во позитивните изолати на канила не беше изолиран *Acinetobacter* spp. (Табела 8 и График 9).

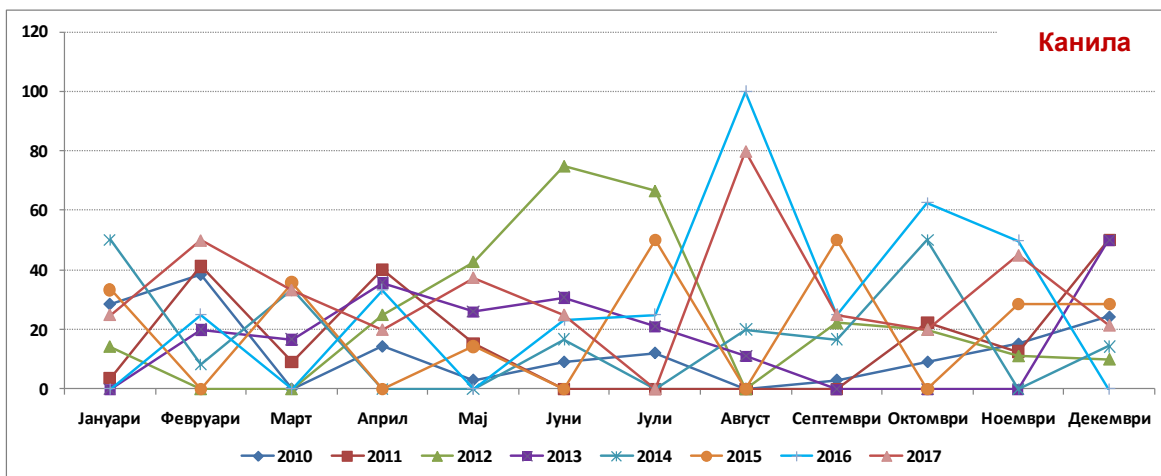


График 9. Месечна дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Тубус - Анализата на месечната дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во однос на застапеноста на позитивните изолати од тубус за осумгодишниот период (2010-2017) укажа на најголемата застапеност во 2013 година (100% - јануари и 87,5% - мај) следено со 2017 година (100% - јуни и 74,07% - ноември). Висока застапеност на *Acinetobacter* spp. забележавме и во 2012 година (84,62% - декември), 2015 (75% - јули), и 2016 (71,43% - јануари) (Табела 9).

Табела 9. Месечна дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во позитивни изолати од тубус според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Acinetobacter</i> spp. – тубус (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	32,00	42,86	39,13	100,0	66,67	50,00	71,43	66,67	97,83
Февруари	23,81	47,73	18,75	61,54	66,67	33,33	55,56	50,00	113,04
Март	32,14	42,42	45,45	60,00	33,33	58,33	57,14	37,50	121,74
Април	35,71	61,54	40,00	62,50	66,67	30,00	44,44	60,00	102,17
Мај	26,67	26,67	50,00	87,50	36,36	62,50	23,08	44,44	76,09
Јуни	44,44	65,00	50,00	50,00	36,36	50,00	50,00	100,00	95,65
Јули	40,00	33,33	60,00	59,26	23,81	75,00	26,67	66,67	82,61
Август	27,27	44,44	38,89	50,00	41,67	66,67	37,50	37,50	71,74
Септември	51,61	12,50	34,78	50,00	33,33	38,46	50,00	66,67	95,65
Октомври	40,00	16,67	12,50	14,29	66,67	33,33	50,00	66,67	58,70
Ноември	32,43	39,02	35,29	28,57	45,45	50,00	60,00	74,07	171,74
Декември	40,00	65,22	84,62	0,00	36,36	50,00	33,33	56,25	113,04

Застапеност на *Acinetobacter* spp. со 50-70% во позитивните изолати од тубус евидентираваме во: а) 2011 година во 3 месеци (април – 61,54%, јуни - 65% и декември – 65,22%); б) 2012 година во 3 месеци (мај/јуни – 50% и јули 60%); в) 2013 година во 6 месеци (март -60%, април - 62,5%, јули-59,26% и јуни/август/септември – 50%); г) 2014 година во 4 месеци (јануари/февруари/април/октомври – 66,67%; д) 2015 година во 7 месеци (јануари/јуни/ноември/декември – 50%, март – 58,33%, мај – 62,50%, и август - 66,67%; ф) 2016 година – 6 месеци (февруари - 55,56%, март - 57,14%, јуни/септември/октомври - 50% и ноември-60% и 2017 година во 7 месеци (јануари/јули/септември/октомври – 66,67%, април – 60%, декември – 56,25% и февруари – 50%).

Дополнителната анализа ни укажа дека во континуиран период од 9 месеци (јануари - септември) 2013 година, застапеноста на *Acinetobacter* spp. во позитивните изолати од тубус беше над 50% (Табела 9).

Во 2017 година, застапеност на *Acinetobacter* spp. беше над 50% во текот на пет месеци (август-ноември и февруари) (Табела 10).

Табела 10. Месечна дистрибуција на *Acinetobacter* spp. во цел примерок на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Acinetobacter</i> spp. – вкупно (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	31,25	17,07	33,33	75,00	57,14	47,06	38,46	36,36	90,00
Февруари	29,41	45,90	14,29	47,37	20,00	33,33	46,15	50,00	113,33
Март	31,03	34,09	45,45	47,62	33,33	46,15	26,67	36,36	110,00
Април	27,27	58,06	35,71	50,00	50,00	18,75	41,67	40,00	96,67
Мај	22,73	21,43	46,67	41,94	25,00	40,00	13,64	41,18	85,00
Јуни	5,98	61,90	55,56	42,42	29,41	30,00	29,41	30,77	101,67
Јули	6,84	33,33	62,50	43,48	23,81	66,67	26,32	22,22	83,33
Август	2,56	21,05	36,84	33,33	31,82	22,22	44,44	53,85	68,33
Септември	14,53	11,11	32,00	37,50	26,67	41,18	35,71	50,00	88,33
Октомври	7,69	18,52	15,38	11,11	56,25	13,33	58,33	52,94	73,33
Ноември	14,53	34,69	26,92	28,57	38,46	44,00	55,56	61,70	171,67
Декември	13,68	64,00	52,17	50,00	27,78	31,25	25,00	40,00	118,33

Максималната застапеност на *Acinetobacter* spp. по месеци беше најниска во 2010 година и изнесуваше 31,25% (јануари). За целиот испитуван период (2010-2017), *Acinetobacter* spp. беше регистриран во сите позитивни месечни изолати на целиот примерок (Табела 10 и График 11).

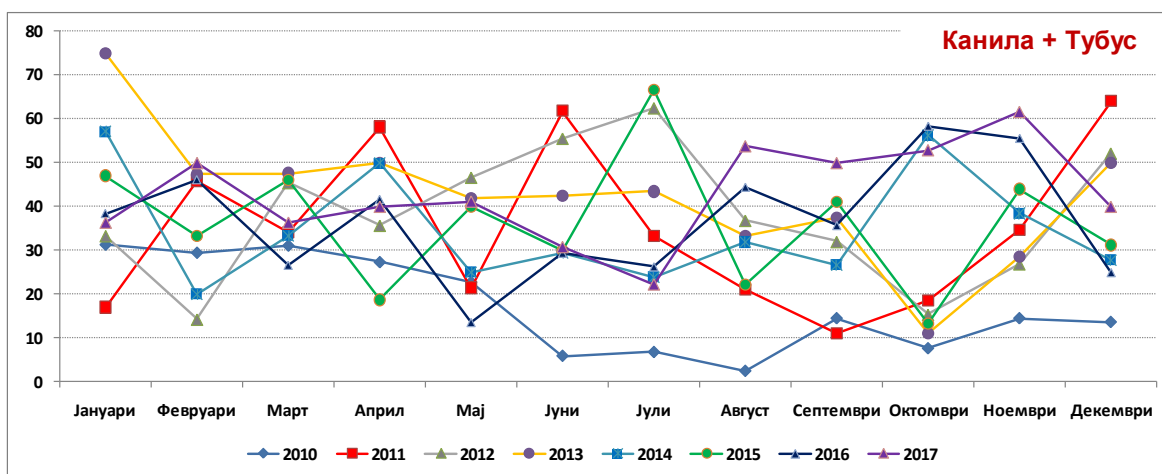


График 11. Месечна дистрибуција на *Acinetobacter* spp. цел во примерок позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.1.2. Сезонски варијации на *Acinetobacter* spp.

Сезонските варијации на дистрибуцијата на *Acinetobacter* spp. во позитивните изолати од канила, тубус како и во целиот примерок, ги анализираваме преку сезонскиот индекс (%) за периодот од осум години (2010-2017).

Табела 11. Сезонски индекс на *Acinetobacter* spp. според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Acinetobacter</i> spp. сезонски индекс (%)			Просечна периодична месечна температура (C ⁰)	Просечна периодична месечна влажност (%)	
	канила	тубус	вкупно			
2010 - 2017	Јануари	64,29	97,83	90,00	1,16	79,37
	Февруари	114,29	113,04	113,33	4,52	74,75
	Март	71,43	121,74	110,0	8,94	64,37
	Април	78,57	102,17	96,67	13,35	61,25
	Мај	114,29	76,09	85,00	17,52	64,12
	Јуни	121,43	95,65	101,67	22,22	58,75
	Јули	85,71	82,61	83,33	25,25	50,87
	Август	57,14	71,74	68,33	25,27	49,5
	Септември	64,29	95,65	88,33	19,89	60,87
	Октомври	121,43	58,7	73,33	13,15	71,25
	Ноември	171,43	171,74	171,67	8,42	78,00
	Декември	135,71	113,04	118,33	2,42	78,75

Анализата (канила и тубус) според вредности на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Acinetobacter* spp. беше најмногу изолиран во ноември – 171,67% и декември - 118,33% следено со февруари - 113,33%, март - 110% и јуни - 101,67% (Табела 11). Во месеците од јули до октомври согледавме најниски вредности на сезонскиот индекс на *Acinetobacter* spp. за консеквентно 83,33% vs. 68,33% vs. 88,33% vs. 73,33%.

Во месеците со највисок сезонски индекс и тоа ноември, декември, февруари и март, просечната периодична месечна температура изнесуваше консеквентно 8,42C⁰ vs. 2,42C⁰ vs. 4,52C⁰ vs. 8,94C⁰. Просечната периодична месечна влажноста за истите месеци беше консеквентно 78% vs. 78,75% vs. 74,75% vs. 64,37% (Табела 11 и График 12).

Дополнителната поединечна анализа за канила односно тубус укажа на максимални вредности на сезонскиот индекс над 100% во ноември и декември и на двете места и тоа за консеквентно 171,43% vs. 135,71% и 171,74% vs. 113,04%. Анализата на канила укажа на впечатливо високи вредности на сезонскиот индекс над 100% во јуни и октомври и тоа 121,4% следено со февруари и мај кога индексот изнесуваше 114,29% (Табела 11 и График 12). За тубус, впечатливо високи вредности на сезонскиот индекс над 100% согледаваме во февруари, март и април за консеквентно 113,04%, 121,74%, и 102,17% (Табела 11 и График 12).

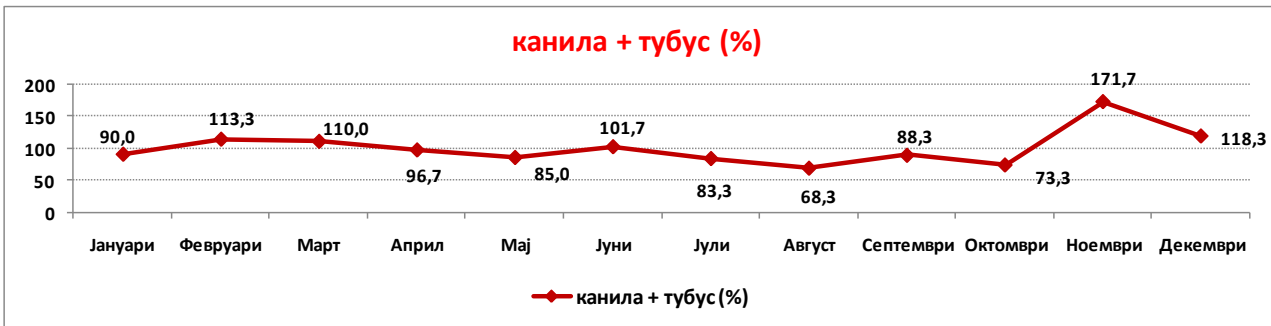
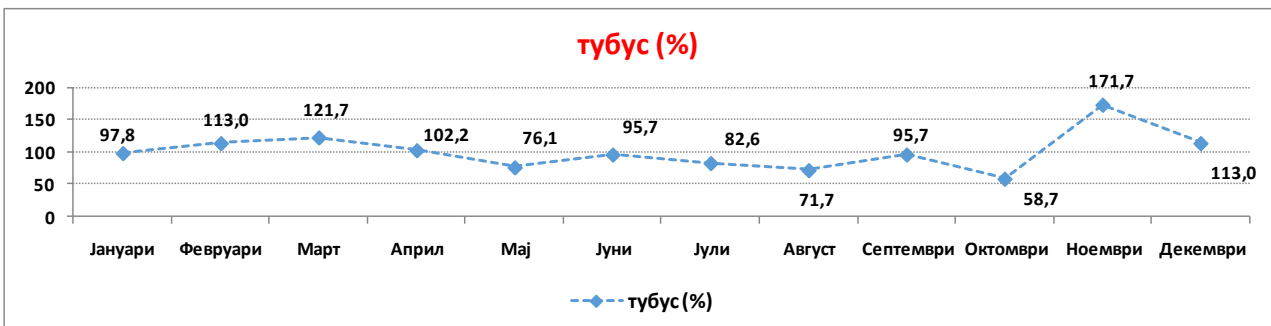
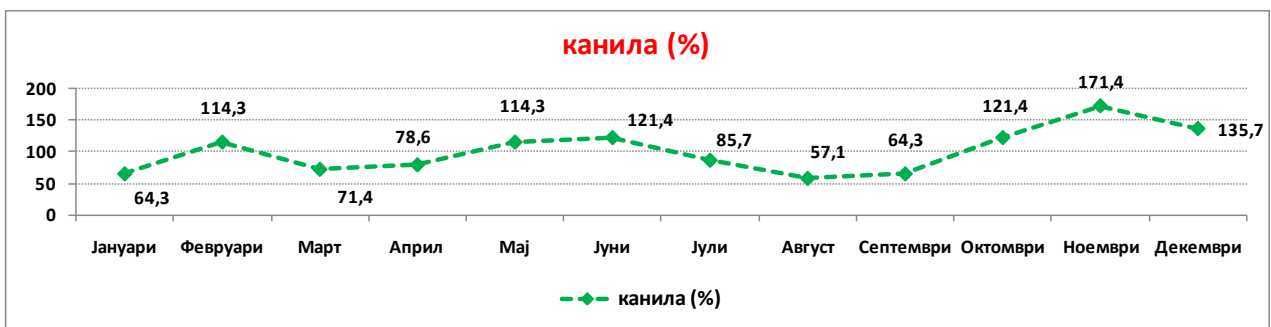


График 12. Сезонски индекс на *Acinetobacter* spp. според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.1.3. Поврзаност на застапеноста на *Acinetobacter* spp. со температурата и влажноста на воздухот

Анализата, за $p > 0,05$, укажа на постоење на несигнификантна негативна линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = -0,0973$; $p = 0,1792$). Со растењето на температурата несигнификантно се намалуваше застапеноста на *Acinetobacter* spp. (График 13).

Дополнително, за $p > 0,05$, согледавме постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација, помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на *Acinetobacter* spp. во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = 0,0907$; $p = 0,2106$). Со растењето на влажноста на воздухот несигнификантно се зголемува и застапеноста на *Acinetobacter* spp. (График 13).

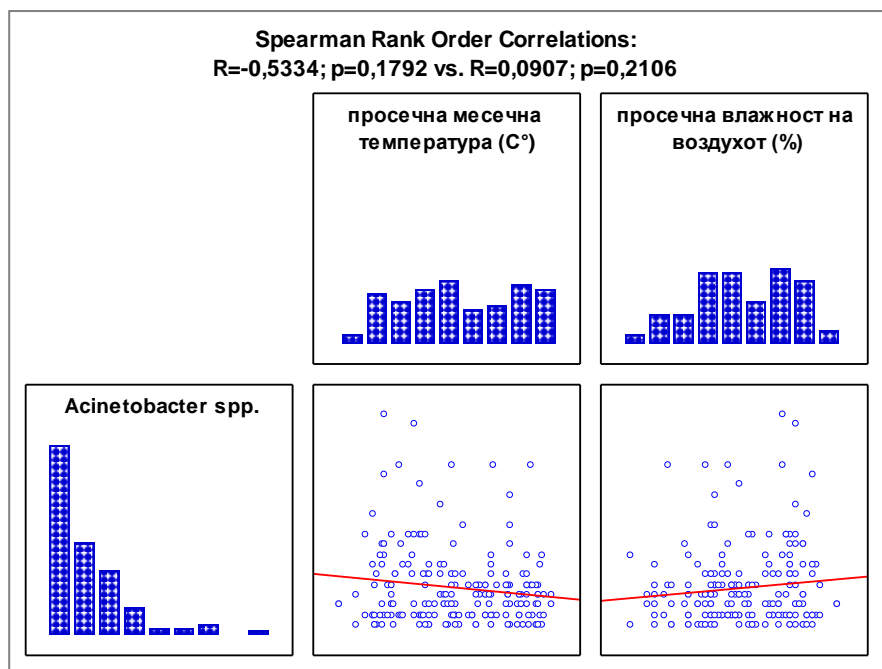


График 13. Корелација помеѓу застапеноста на *Acinetobacter* spp. и температура/ влажност на воздухот

7.2.1.4. Молекуларна анализа на *Acinetobacter* spp.

Од испитаните четири соеви на *Acinetobacter* spp. – три соеви имаа високо идентичен генетски профил со сличност од 95%, додека четвртиот сој е сосема различен. Овој наод укажува на постоење на два различни клонови на *Acinetobacter* spp. Трите соеви имаат идентичен генотип што може да се види на матриксот (матрицата на сличност) и на дендограмот. (Извештајот е даден во Прилог)

7.2.2. Карактеристики на *Pseudomonas aeruginosa*

Застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa*, во целиот примерок на позитивни изолати (тубус+канила) од КАРИЛ во испитуваниот периодот (2010-2017) беше најголема во 2010 година – 92 (25,3%) следено со 2011 година – 81 (22,1%) и 2013 година – 51 (21,7%) (Табела 12). За $p > 0,05$, застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во 2010 година беше несигнификантно процентуална повисока споредено со 2011 и 2013 година за консеквентно Difference test: Difference 3,2% [(-2,97-9,35) CI 95%]; $p=0,309$ vs. Difference 3,6% [(-3,48-10,32) CI 95%]; $p=0,314$).

Табела 12. Застапеност на *Pseudomonas aeruginosa*, во позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Години	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						p
	тубус		канила		вкупно		
	N	%	N	%	N	%	
2010	51	21,61	41	32,28	92	25,34	Pearson Chi-square test=56,000; df=49; p=0,2289
2011	47	17,94	34	32,38	81	22,07	
2012	28	16,87	19	29,69	47	20,43	
2013	19	13,87	32	32,65	51	21,70	
2014	20	18,69	13	19,70	33	19,07	
2015	13	12,74	23	30,26	36	20,22	
2016	7	6,42	15	18,75	22	11,64	
2017	9	7,63	20	21,05	29	13,65	
Вкупно	194	15,68	197	27,71	391	20,07	

*сигнификантно за $p < 0,05$

Најмала застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати евидентираваме во 2016 година – 22 (11,6%) следено со 2017 година – 29 (13,6%) (Табела 12). Не согледаваме сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* помеѓу двете години за Difference test: Difference 2,0% [(-5,35-10,27) CI 95%]; $p=0,267$).

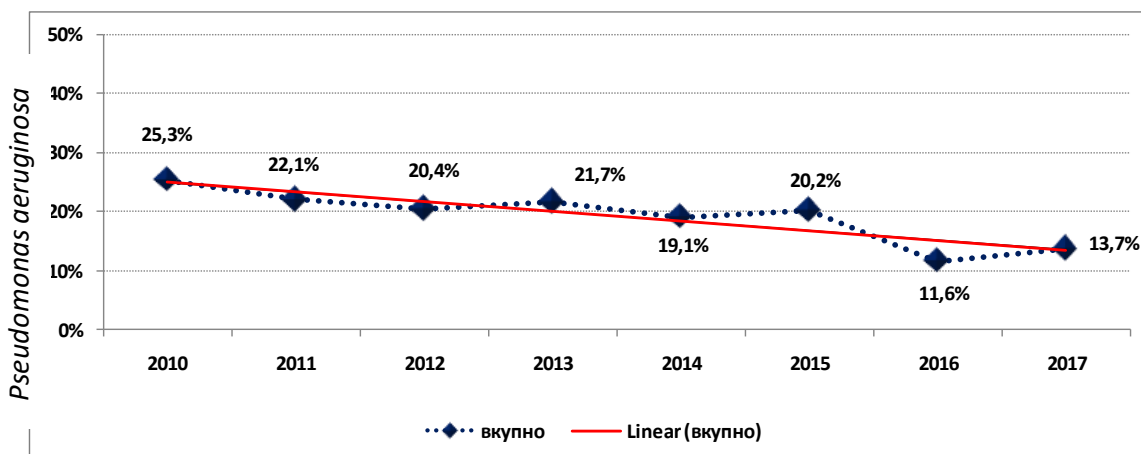


График 14а. Тренд на *Pseudomonas aeruginosa* во цел примерок на позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 14а. Добиениот тренд укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Pseudomonas aeruginosa* за целиот примерок (тубус и канила) во осумгодишниот период на анализа.

Тубус и канила - За целиот период од осум години (2010-2017), во тубус vs. канила имаше 194 (15,7%) vs. 197 (27,7%) позитивни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* (Табела 12). Застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* беше најголема во тубус во 2010 година - 51 (21,6%), а во канила во 2013 година - 32 (32,6%). Најмала застапеност на *Pseudomonas aeruginosa*

и во тубус и во канила регистриравме во 2016 година за консеквентно 7 (6,4%) vs. 15 (18,7%).

Анализата укажа дека, за $p > 0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу годината и местото на изолација на *Pseudomonas aeruginosa* (Pearson Chi-square test=56,000; df=49; $p=0,2289$).

Тубус - На второ и трето место според најголема застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во тубус беа 2014 година - 20 (18,7%) и 2011 година – 47 (17,9%) (Табела 12). Застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во тубус во 2010 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално повисока споредено со двете последователни години 2014 и 2011 за консеквентно Difference test: Difference 2,91% [(-6,77-11,36) CI 95%]; $p=0,538$ vs. Difference 3,71% [(-3,27-10,76) CI 95%]; $p=0,299$).

Во однос на најмала застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во тубус после 2016 година следеше 2017 година – 9 (7,6%) при што, за $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу двете години за Difference test: Difference 1,2% [(-5,979-8,23) CI 95%]; $p=0,724$).

Канила - На второ и трето место според најголема застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во канила беа 2011 година - 34 (32,38%), и 2010 година – 41 (32,28%) (Табела 72). Застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во канила во 2013 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално повисока споредено со двете последователни години 2011 и 2010 за консеквентно Difference test: Difference 5,42% [(-6,39-17,45) CI 95%]; $p=0,376$ vs. Difference 0,32% [(-11,71-12,65) CI 95%]; $p=0,959$.

Во однос на најмала застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во канила во 2016 година следи 2014 година – 13 (19,7%) и 2017 година – 20 (21,0%). Застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во канила во 2016 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно процентуално пониска споредено со 2014 и 2017 година за консеквентно Difference test: Difference 1,0% [(-11,61-14,18) CI

95%]; $p=0,879$) vs. Difference test: Difference 2,3% [(-9,81-13,91) CI 95%]; $p=0,705$ (Табела 72).

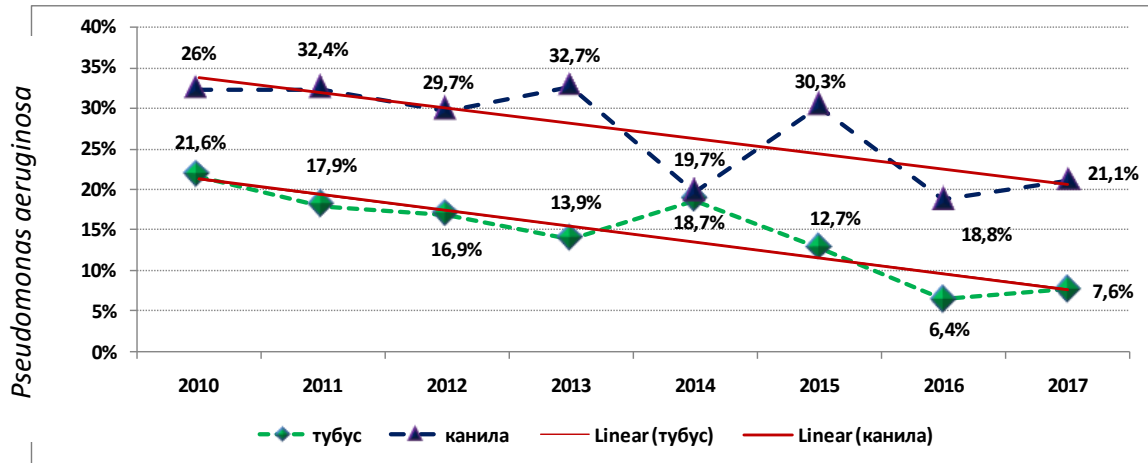


График 146. Тренд на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивни изолат на тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa*, поединечно, во позитивните изолати од тубус односно канила за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 146. Добиениот тренд, за осумгодишниот период, укажува дека застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* и во тубус и во канила има тенденција на опаѓање.

7.2.2.1. Месечни варијации на *Pseudomonas aeruginosa*

Анализата во овој дел укажува на месечни варијации во застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати, како и поединечно во позитивните изолати од тубус и канила за КАРИЛ (2010-2017). При анализата беа земени во предвид вредностите на позитивните изолати за секој месец поединечно и тоа за двете места на изолација. Дополнително, за испитуваниот период од 8 години, го одредивме и сезонскиот индекс (%) на *Pseudomonas aeruginosa* (Табела 13-15).

Табела 13. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – канила (%)								Сезонски индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	28,57	37,04	28,57	50,00	25,00	33,33	50,00	12,50	128,05
Февруари	30,77	35,29	20,00	50,00	8,33	0,00	50,00	0,00	103,66
Март	0,00	36,36	0,00	0,00	0,00	14,29	12,50	16,67	48,78
Април	0,00	20,00	0,00	28,57	0,00	16,67	0,00	20,00	42,68
Мај	42,86	38,46	28,57	34,78	40,00	28,57	11,11	25,00	152,44
Јуни	25,00	0,00	0,00	46,15	16,67	50,00	7,69	25,00	91,46
Јули	28,57	0,00	0,00	36,84	0,00	50,00	25,00	33,33	91,46
Август	25,00	20,00	0,00	33,33	30,00	33,33	0,00	0,00	73,17
Септември	62,50	50,00	22,22	0,00	33,33	25,00	12,50	0,00	73,17
Октомври	36,36	22,22	40,00	0,00	10,00	44,44	25,00	40,00	103,66
Ноември	33,33	37,50	55,56	0,00	0,00	42,86	25,00	20,00	146,34
Декември	30,00	0,00	50,00	0,00	28,57	28,57	0,00	28,57	146,34

Канила - Анализата на месечната дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати од канила за осумгодишниот период, укажа на најголемата застапеност во месец септември 2010 година (62,5%), следено со ноември 2012 година (55,6%). Застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* од 50% евидентираваме генерално во: а) сезоната есен/ зима или поточно во декември – 2012, јануари и февруари во 2013 односно 2016 година; и б) сезона лето или јуни и јули во 2015 година. Забележливо присуство на *Pseudomonas aeruginosa* согледаваме и во 2010 (42,86% - мај), 2013 (46,1% - јуни), и 2015 (44,44% - октомври). Во испитуваниот период (2010-2017)

максималната застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* по месеци беше најниска во 2014 и 2017 година и тоа 40% за консеквентно во мај и октомври.

Утврдивме отсуство на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати од канила, во различни месеци, во рамките на секоја година. Во 2013 година регистриравме максимален број од 5 месеци, кога во позитивните изолати на канила не беше изолиран *Pseudomonas aeruginosa* (Табела 13 и График 15).

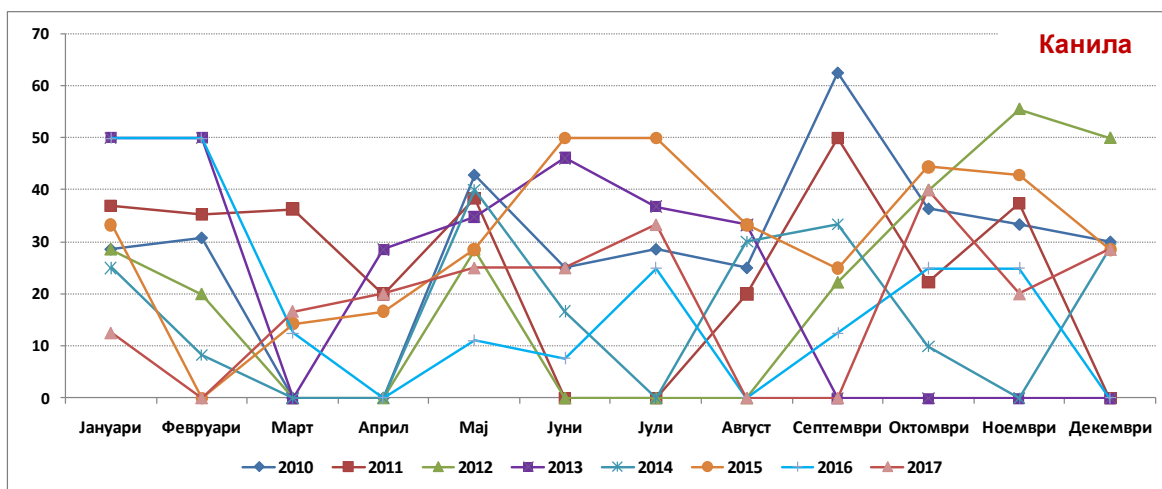


График 15. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Тубус - Анализата на позитивните изолати од тубус во однос на месечната дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* укажа дека за осумгодишниот период (2010-2017) таа била најголема во 2012 година (октомври – 50%) следено со 2015 година (40% - април). Застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* од 30-35% забележавме во 2010 година (февруари-33,3% и јули-30%), 2011 (јули-33,3%), 2013 (јуни-30%), 2014 (јануари, февруари, јули, октомври-33,3) и 2017 година (октомври-33,3%) (Табела 14).

Во 2013 односно 2016 година, максималната застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати од тубус изнесуваше консеквентно 28,57% (ноември) vs. 25% (август).

Табела 14. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивни изолати од тубус според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – тубус (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	24,00	21,43	21,74	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	92,76
Февруари	33,33	13,64	6,25	15,38	33,33	0,00	0,00	8,33	111,32
Март	25,00	24,24	18,18	6,67	16,67	8,33	14,29	12,50	142,24
Април	0,00	15,38	20,00	0,00	0,00	40,00	0,00	0,00	61,84
Мај	20,00	20,00	12,50	0,00	0,00	25,00	7,69	11,11	68,03
Јуни	11,11	5,00	0,00	30,00	9,09	16,67	0,00	0,00	61,84
Јули	30,00	33,33	20,00	11,11	33,33	25,00	6,67	0,00	105,13
Август	0,00	22,22	16,67	25,00	25,00	0,00	25,00	0,00	80,40
Септември	25,81	6,25	17,39	16,67	22,22	15,38	0,00	0,00	111,32
Октомври	20,00	22,22	50,00	14,29	33,33	16,67	0,00	33,33	117,50
Ноември	21,62	19,51	23,53	28,57	0,00	5,56	6,67	3,70	154,61
Декември	25,00	26,09	7,69	0,00	18,18	0,00	8,33	0,00	92,76

За целиот период (2010-2017), присуство на *Pseudomonas aeruginosa* во сите месечни изолати беше регистрирано само во 2011 година. Во сите останати години, утврдивме осуство на *Pseudomonas aeruginosa* во еден или повеќе месеци. Во 2017 година регистриравме максимален број од 7 месеци кога во позитивните изолати на тубус не беше изолиран *Pseudomonas aeruginosa* (Табела 14 и График 16).

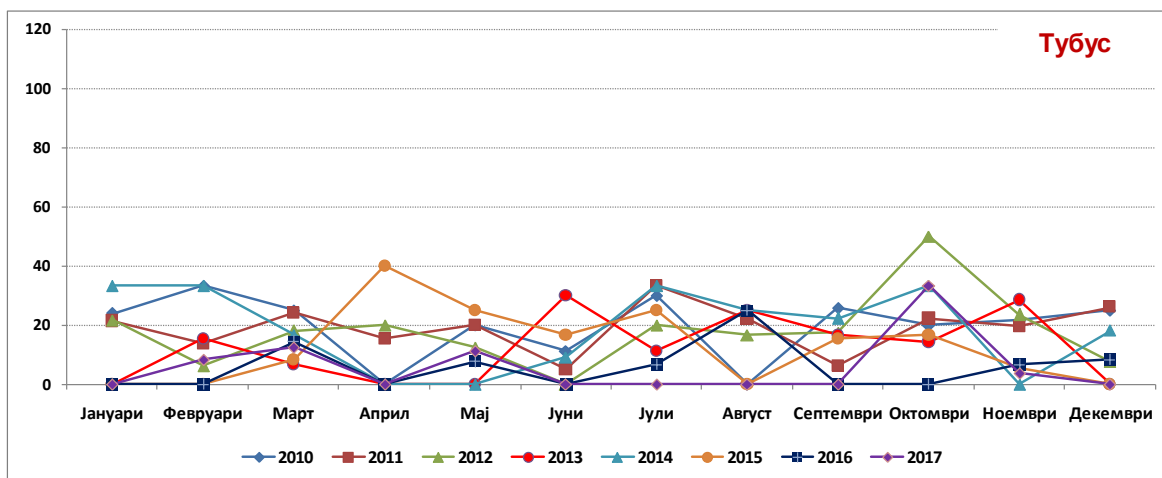


График 16. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивни изолати од тубус – КАРИЛ (2010-2017)

Канила и тубус – ја анализиравме дистрибуцијата на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година (Табела 15 и График 17). Најголема застапеност утврдивме во 2012 година (октомври-46,15%) и 2013 година (36,36% - јуни) следено со 2017 година (35,29% - јули).

Во четири години (2010, 2011, 2014 и 2015 година) застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати на канила и тубус изнесуваше максимално 33,33%. Во три од горе споменатите четири години оваа застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* ја регистриравме во месец јули (Табела 15 и График 17).

Табела 15. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во цел примерок на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – вкупно (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	25,00	31,71	23,33	12,50	28,57	5,88	23,08	9,09	110,50
Февруари	32,35	19,67	9,52	26,32	13,33	0,00	15,38	7,14	107,43
Март	24,14	27,27	18,18	4,76	11,11	11,54	13,33	13,64	95,15
Април	0,00	16,13	14,29	13,33	0,00	31,25	0,00	10,00	52,18
Мај	27,27	28,57	20,00	25,81	12,50	26,67	9,09	17,65	110,50
Јуни	17,65	4,76	0,00	36,36	11,76	30,00	5,88	23,08	76,73
Јули	29,17	33,33	12,50	21,74	33,33	33,33	10,53	22,22	98,22
Август	10,53	21,05	15,79	28,57	27,27	22,22	22,22	0,00	76,73
Септември	33,33	11,11	18,75	12,50	26,67	17,65	7,14	0,00	92,08
Октомври	26,92	22,22	46,15	11,11	18,75	33,33	16,67	35,29	110,50
Ноември	25,45	22,45	34,62	28,57	0,00	16,00	14,81	10,64	150,40
Декември	28,00	24,00	26,09	0,00	22,22	25,00	6,25	13,33	119,71

Во осумгодишниот период, присуство на *Pseudomonas aeruginosa* во сите месечни изолати беше регистрирано само во 2011 година. Во сите останати години утврдивме осуство на *Pseudomonas aeruginosa* во еден/ два месеци (Табела 14).

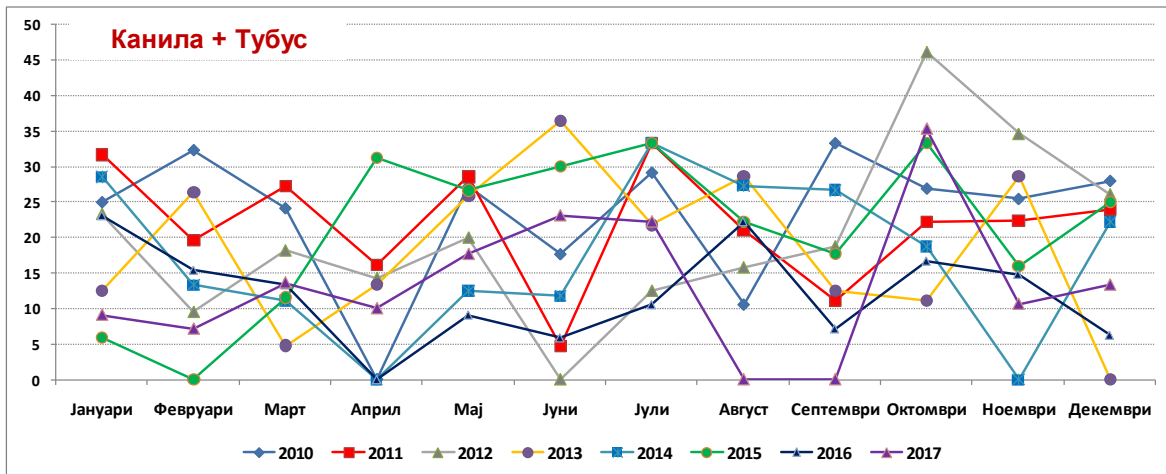


График 17. Месечна дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* цел во примерок позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.2.2. Сезонски варијации на *Pseudomonas aeruginosa*

Сезонските варијации на дистрибуцијата на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати од канила, тубус и во целиот примерок, ги анализираваме преку сезонскиот индекс (%) за периодот (2010-2017).

Анализата на вкупниот примерок (канила и тубус) според вредности на сезонскиот индекс над 100%, односно над месечниот просек, укажа дека *Pseudomonas aeruginosa* беше најмногу изолиран во ноември – 150,4% и декември – 119,71% следено со јануари – 110,5%, февруари – 107,43%, мај – 110,5% и октомври – 110,5% (Табела 16 и График 18). Најнизок сезонскиот индекс на *Pseudomonas aeruginosa* согледаваме во април – 52,18% следено со јуни и август кога вредноста беше по 76,73%.

Во месеците со највисок сезонски индекс на *Pseudomonas aeruginosa*, и тоа од ноември до февруари (сезона есен/зима), просечната периодична месечна температура беше консеквентно 13,15C⁰ vs. 8,42C⁰ vs. 2,42C⁰ vs. 1,16 C⁰ и 4,52C⁰.

Во месец мај, кога исто беше забележан висок сезонски индекс за *Pseudomonas aeruginosa*, просечната периодична месечна температурата изнесуваше 17,52C⁰, додека просечната периодична месечна влажноста за истите месеци беше консеквентно 78% vs. 78,75% vs. 79,37% vs. 74,75% vs. 64,37% (Табела 16 и График 18).

Табела 16. Сезонски индекс на *Pseudomonas aeruginosa* според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> сезонски индекс (%)			Просечна периодична месечна температура (C ⁰)	Просечна периодична месечна влажност (%)	
	канила	тубус	вкупно			
2010 - 2017	Јануари	128,05	92,76	110,50	1,16	79,37
	Февруари	103,66	111,32	107,43	4,52	74,75
	Март	48,78	142,24	95,15	8,94	64,37
	Април	42,68	61,84	52,18	13,35	61,25
	Мај	152,44	68,03	110,50	17,52	64,12
	Јуни	91,46	61,84	76,73	22,22	58,75
	Јули	91,46	105,13	98,22	25,25	50,87
	Август	73,17	80,40	76,73	25,27	49,5
	Септември	73,17	111,32	92,08	19,89	60,87
	Октомври	103,66	117,50	110,50	13,15	71,25
	Ноември	146,34	154,61	150,40	8,42	78,00
	Декември	146,31	92,76	119,71	2,42	78,75

Дополнителната анализа за канила укажа на највисока вредности на сезонскиот индекс за *Pseudomonas aeruginosa* над 100%, односно над месечниот просек, во мај - 152,44%. Високи вредности на овој индекс регистриравме и во континуитет од октомври до февруари за консеквентно 102,88% vs. 146,34% и 146,34% vs. 128,05% vs. 103,66. Впечатливо ниски вредности на сезонскиот индекс за канила забележавме за март и април кога вредностите изнесуваа 48,78% vs. 48,68%.

Највисока вредност на сезонскиот индекс за *Pseudomonas aeruginosa* од тубус имаше во ноември – 154,61% следено со март - 142,24%. Вредности на сезонскиот индекс над 100, односно над месечниот просек, регистриравме и во февруари – 111,31%, јули – 105,13%, и септември/ октомври за консеквентно 111,32 vs.117,50%. Најнизок сезонски индекс од 61,84% беше регистриран во април и јуни (Табела 16 и График 18).

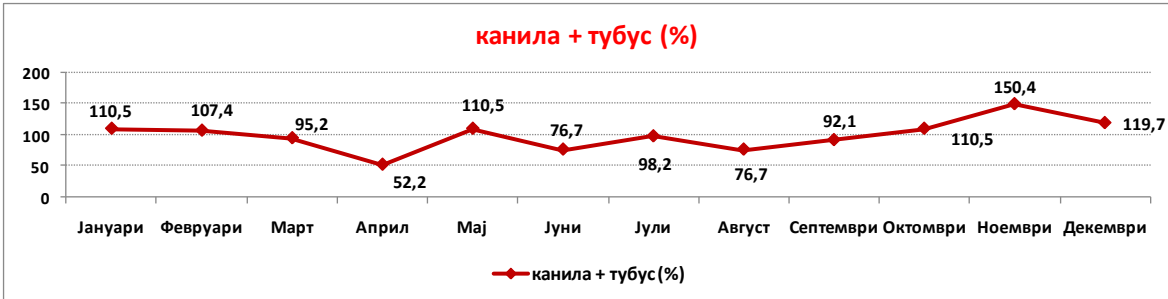
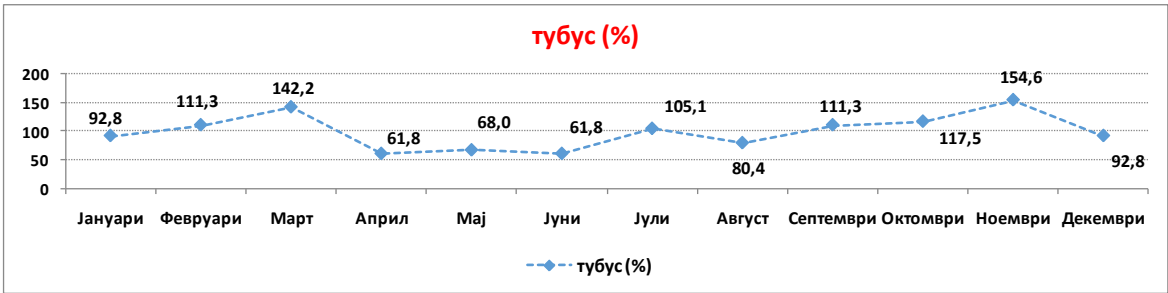
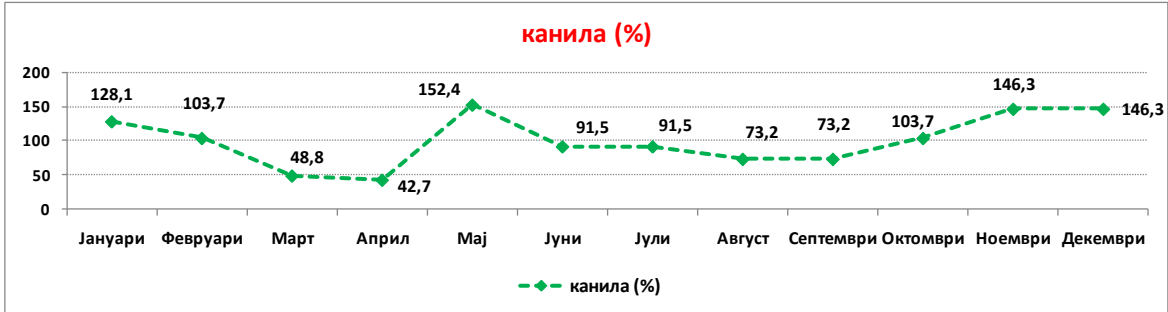


График 18. Сезонски индекс на *Pseudomonas aeruginosa* според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.2.3. Поврзаност на застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* со температурата и влажноста на воздухот

Непараметарската корелациона анализа, за $p > 0,05$, укажа на несигнификантна негативна линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = -0,0821$; $p = 0,2573$). Со растењето на температурата несигнификантно се намалуваше застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* (График 19).

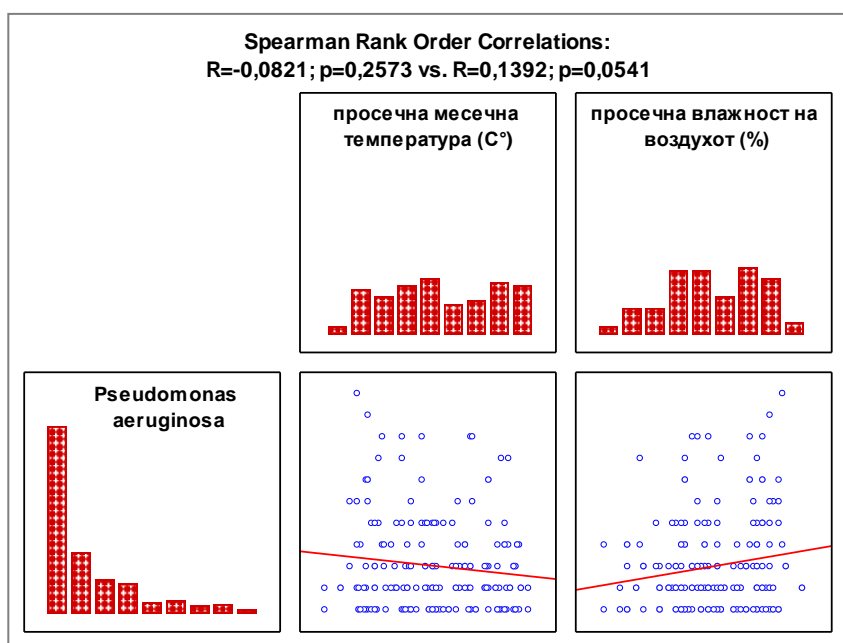


График 19. Корелација помеѓу застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* и температура/ влажност на воздухот

Помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила согледаваме постоење на несигнификантна позитивна линеарна корелација (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = 0,1392$; $p = 0,0541$). Со растењето на влажноста на воздухот, за $p > 0,05$, гранично несигнификантно се зголемуваше и застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* (График 19).

7.2.3. Карактеристики на *Klebsiella* spp.

Согласно претходните анализи согледаваме дека *Klebsiella* spp. беше третиот по застапеност бактериски изолат и во канила и во тубус (Табела 4).

Цел примерок - Застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017) беше најголема во 2010 година – 43 (11,85%) следено со 2011 година – 40 (10,9%) и 2012 година – 23 (10,0%). За $p > 0,05$, застапеноста на *Klebsiella* spp. во 2010 година беше несигнификантно процентуална повисока споредено со 2011 и 2012 година за консеквентно Difference test: Difference 0,95% [(-4,65-6,69) CI 95%]; $p=0,739$ vs. Difference 1,85% [(-4,69-7,86) CI 95%]; $p=0,561$).

Табела 17. Застапеност на *Klebsiella* spp. во позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Години	<i>Klebsiella</i> spp.						p
	тубус		Канила		вкупно		
	N	%	N	%	N	%	
2010	27	11,44	16	12,61	43	11,85	Fisher Feeman Halton exact test: $p=0,0872$
2011	22	8,41	18	17,14	40	10,91	
2012	16	9,64	7	10,94	23	10,01	
2013	2	1,46	9	9,18	11	4,68	
2014	2	1,87	9	13,64	11	6,36	
2015	5	4,90	5	6,58	10	5,62	
2016	4	3,67	4	5,01	8	4,23	
2017	9	7,63	6	6,32	15	7,04	
Вкупно	87	7,03	74	10,41	161	8,26	

*сигнификантно за $p < 0,05$

Најмала застапеност на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати имаше во 2016 година – 8 (4,2%) следено со 2013 година – 10 (4,7%) (Табела 17). За $p > 0,05$, застапеноста на *Klebsiella* spp. во 2016 година беше несигнификантно процентуална пониска, споредено со 2013 година, за Difference test: Difference 0,45% [(-3,95-4,52) CI 95%]; $p=0,824$).

Тубус и канила - За целиот испитуван период од осум години (2010-2017), во тубус vs. канила имало 87 (7,0%) vs. 74 (10,4%) позитивни изолати на *Klebsiella* spp. За $p > 0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу годината и местото на изолација на *Klebsiella* spp. (Fisher Feeman Halton exact test: $p = 0,0872$).

Најголема застапеност на *Klebsiella* spp. во тубус имаше во 2010 година - 27 (11,4%) следено со 2012 – 16 (9,6%), а во канила во 2011 година - 18 (17,1%) следено со 2014 година – 9 (13,6%) (Табела 17). За $p > 0,05$, процентуалната разликата во застапеноста на *Klebsiella* spp. во тубус во 2010/2012 година беше несигнификантна за Difference test: Difference 1,8% [(-4,64-7,72) CI 95%]; $p = 0,565$. Дополнително, анализата на *Klebsiella* spp. во канила, $p > 0,05$, укажа на несигнификантна разлика во нејзината процентуалната застапеност помеѓу 2011/2014 година за Difference test: Difference 3,5% [(-8,41-14,93) CI 95%]; $p = 0,542$.

Најмала застапеност на *Klebsiella* spp. во тубус регистриравме во 2013 година - 2 (1,5%) следено со 2014 (1,9%), а во канила во 2016 година - 4 (5,0%) следено со 2017 година – 6 (6,3%). За $p > 0,05$, процентуалната разликата во застапеноста на *Klebsiella* spp. во тубус во 2013 беше несигнификантна пониска од истата во 2014 година за Difference test: Difference 0,4% [(-3,11-5,22) CI 95%]; $p = 0,801$. Анализата на процентуалната застапеноста на *Klebsiella* spp. во канила за 2016 година, за $p > 0,05$, беше несигнификантно пониска споредено со 2017 година за Difference test: Difference 1,3% [(-6,62-8,73) CI 95%]; $p = 0,713$.

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати како и поединечно во позитивните изолати од тубус односно канила за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 20.

Добиениот тренд укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Klebsiella* spp. и тоа вкупно во целиот примерок како и поединечно за двете анализирани места на изолација (тубус и канила) (График 20).

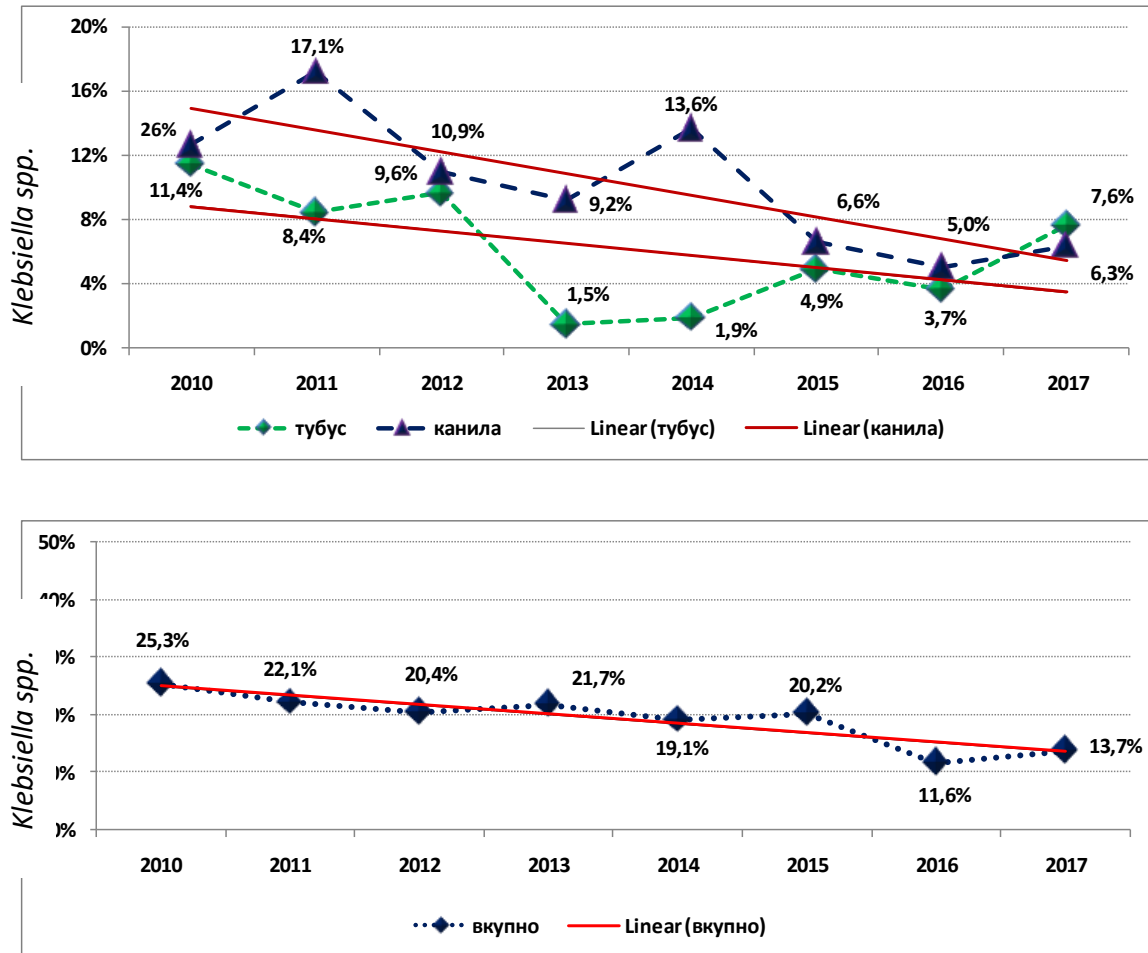


График 20. Тренд на *Klebsiella* spp. во цел примерок на позитивни изолати како и поединечно во тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.3.1. Месечни варијации на *Klebsiella* spp.

Анализата во овој дел укажува на месечни варијации во застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати како и поединечно во позитивните изолати од тубус и канила за КАРИЛ (2010-2017). При анализата беа земени во предвид вредностите на позитивните изолати за секој месец поединечно и тоа за двете места на изолација. Дополнително, за испитуваниот период од 8 години, го одредивме и сезонскиот индекса (%) на *Klebsiella* spp. (Табела 18-10).

Табела 18. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Klebsiella</i> spp. – канила (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	14,29	22,22	14,29	0,00	25,00	0,00	16,67	12,50	179,74
Февруари	7,69	5,88	20,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	98,04
Март	0,00	18,18	0,00	66,67	33,33	7,14	0,00	0,00	130,72
Април	0,00	20,00	25,00	7,14	0,00	33,33	0,00	40,00	114,38
Мај	14,29	23,08	0,00	4,35	0,00	14,29	11,11	0,00	114,38
Јуни	0,00	0,00	0,00	7,69	0,00	0,00	0,00	8,33	32,68
Јули	0,00	0,00	0,00	5,26	0,00	0,00	25,00	0,00	32,68
Август	0,00	10,00	0,00	0,00	10,00	16,67	0,00	0,00	49,02
Септември	12,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	32,68
Октомври	0,00	22,22	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	49,02
Ноември	22,22	25,00	11,11	0,00	0,00	0,00	8,33	0,00	130,72
Декември	26,67	0,00	30,00	50,00	28,57	0,00	0,00	7,14	245,10

Канила - Анализата на месечната дистрибуција на *Klebsiella* spp. во позитивните изолати од канила за осумгодишниот период укажа на најголемата застапеност во 2013 година (март – 66,67% и декември - 50%) и 2017 година (април - 40%). Застапеност на *Klebsiella* spp. од 33,33% евидентиравме во 2014 година (март) и 2015 година (април) следено со 30% во декември 2012 (Табела 18 и График 21).

Отсуство на *Klebsiella* spp. во позитивните изолати од канила согледавме во различни месеци, во рамките на секоја година. Во 2012 и 2015 година регистриравме по 7 месеци (максимален број) кога во позитивните изолати на канила не беше изолирана *Klebsiella* spp. (Табела 18 и График 21).

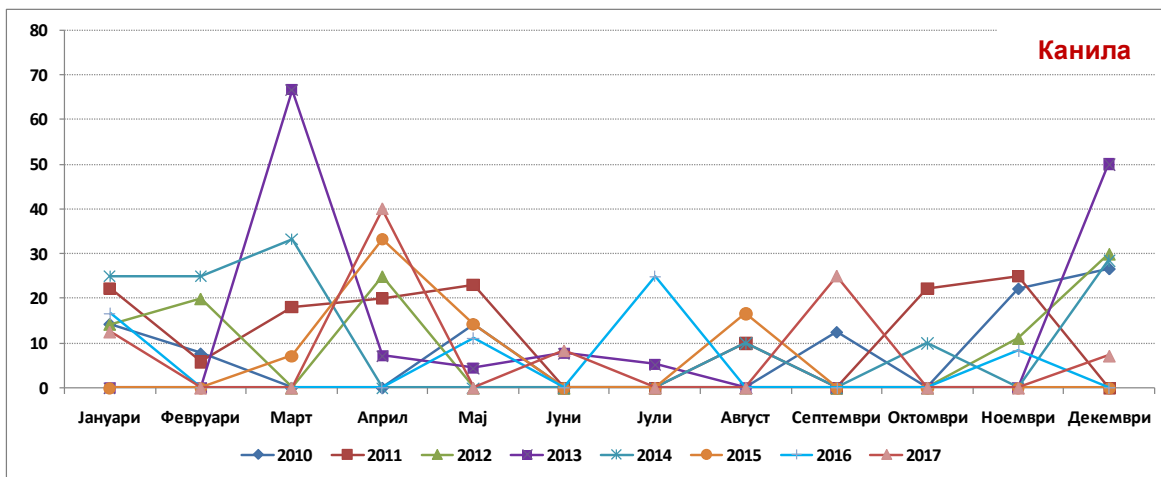


График 21. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Тубус - Анализата на позитивните изолати од тубус во однос на месечната дистрибуција на *Klebsiella* spp. за осумгодишниот период (2010-2017) укажа на најголемата застапеност во 2015 година (50% - декември) следено со 2010 година (40% - април) и 2017 година (33,33% - септември) (Табела 19 и График 22).

Застапеност на *Klebsiella* spp. од 20-25% во позитивните изолати од тубус евидентиравме во: а) 2011 година во 2 месеци (мај – 20%, и октомври – 22,22%); б) 2012 година во 3 месеци (август, септември и октомври за консеквентно – 22,22% vs. 26,09% vs. 25,01%).

Во секоја од годините во осумгодишниот период на анализа, впечатливо е отсуство на *Klebsiella* spp. во позитивните изолати од тубус. Максималното отсуство од 10 месеци, на позитивен изолат на *Klebsiella* spp. во тубус, забележавме во 2013 и 2014 година.

Табела 19. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. во позитивни изолати од тубус според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Klebsiella</i> spp. – тубус (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	12,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	70,42
Февруари	19,05	2,27	6,25	0,00	0,00	16,67	11,11	0,00	105,63
Март	7,14	9,09	0,00	0,00	16,67	16,67	0,00	6,25	105,63
Април	40,00	3,85	0,00	6,25	0,00	0,00	0,00	0,00	46,95
Мај	6,67	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,69	22,22	93,90
Јуни	0,00	15,00	7,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	46,95
Јули	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,74
Август	18,18	0,00	22,22	0,00	0,00	0,00	12,50	12,50	93,90
Септември	12,90	18,75	26,09	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	187,79
Октомври	13,33	22,22	25,01	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	105,63
Ноември	10,81	4,88	11,76	0,00	9,09	5,56	6,67	7,41	199,53
Декември	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	6,25	140,85

Најниската максимална застапеност на *Klebsiella* spp. забележавме во 2018 година (февруари – 11,11%) и 2013 година (октомври – 14,29%) (Табела 19 и График 22). Во месец јули во период од 7 анализирани години (2011-2017) впечатливо е континуирано отсуство на изолати на *Klebsiella* spp. Повеќемесечно континуирано без изолат на *Klebsiella* spp. од тубус се забележува и за месеците јануари (2012-2017), мај (2012-2015), јуни (2013-2017) и септември (2013-2016).

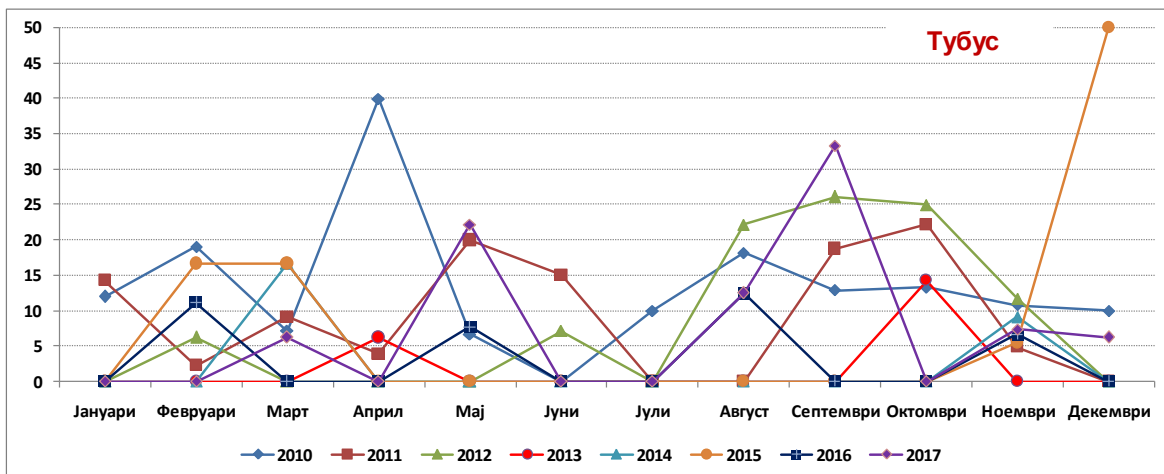


График 22. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. во позитивни изолати од тубус – КАРИЛ (2010-2017)

Канила и тубус – во однос на дистрибуцијата на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година, најголема застапеност имаше во 2013 година (50% - декември) следено со 2017 година (30% - септември).

Застапеност на *Klebsiella* spp. од 20-25% забележавме во: а) 2010 година (20% - декември); б) 2011 година (22,22% - октомври); в) 2012 година (21,05% - август); г) 2014 година (20% - февруари, и 22,22% март); и д) 2017 година (20% - април).

Табела 20. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. во цел примерок на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Klebsiella</i> spp. – вкупно (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	12,50	19,51	3,33	0,00	14,29	0,00	7,69	9,09	121,79
Февруари	14,71	3,28	9,52	0,00	20,00	16,67	7,69	0,00	115,38
Март	6,90	11,36	0,00	19,05	22,22	11,54	0,00	4,55	121,79
Април	12,50	6,45	7,14	6,67	0,00	12,50	0,00	20,00	83,33
Мај	9,09	21,43	0,00	3,23	0,00	6,67	9,09	11,76	96,15
Јуни	0,00	14,29	5,56	3,03	0,00	0,00	0,00	7,69	38,46
Јули	4,17	0,00	0,00	2,17	0,00	0,00	5,26	0,00	25,64
Август	10,53	5,26	21,05	0,00	4,55	11,11	11,11	7,69	83,33
Септември	12,82	16,67	18,75	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	134,62
Октомври	7,69	22,22	15,38	11,11	6,25	0,00	0,00	0,00	89,74
Ноември	14,55	8,16	11,54	0,00	7,69	4,00	7,41	4,26	160,26
Декември	20,00	0,00	13,04	50,00	11,11	6,25	0,00	6,67	134,62

Најниска максималната застапеност на *Klebsiella* spp. по месеци имаше во 2016 година и изнесуваше 11,11% (август) следено со 2015 година – 16,67% (февруари). Во секоја од осумте анализирани години согледани беа од еден до максимум 5 месеци (2014, 2015, 2016) кога во позитивните изолати од канила и тубус не регистриравме присуство на *Klebsiella* spp. (Табела 20 и График 23).

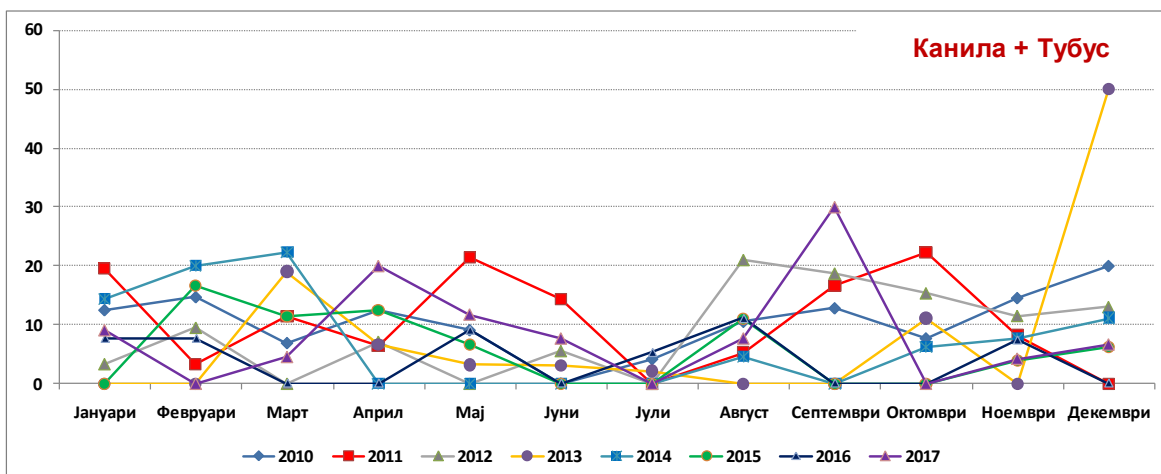


График 23. Месечна дистрибуција на *Klebsiella* spp. цел во примерок позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.3.2. Сезонски варијации на *Klebsiella* spp.

Сезонските варијации на застапеноста на *Klebsiella* spp. за периодот од осум години (2010-2017) ги анализиравме преку сезонскиот индекс (%). Анализата се однесуваше на позитивните изолати од канила, тубус како и во целиот примерок (Табела 21 и График 24).

Табела 21. Сезонски индекс на *Klebsiella* spp. според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	<i>Klebsiella</i> spp. сезонски индекс (%)			Просечна периодична месечна температура (C°)	Просечна периодична месечна влажност (%)	
	канила	тубус	вкупно			
2010 - 2017	Јануари	179,74	70,42	121,79	1,16	79,37
	Февруари	98,04	105,63	115,38	4,52	74,75
	Март	130,72	105,63	121,79	8,94	64,37
	Април	114,38	46,95	83,33	13,35	61,25
	Мај	114,38	93,90	96,15	17,52	64,12
	Јуни	32,68	46,95	38,46	22,22	58,75
	Јули	32,68	11,74	25,64	25,25	50,87
	Август	49,02	93,90	83,33	25,27	49,5
	Септември	32,68	187,79	134,61	19,89	60,87
	Октомври	49,02	105,63	89,74	13,15	71,25
	Ноември	130,72	199,53	160,26	8,42	78,00
	Декември	245,10	140,85	134,62	2,42	78,75

Анализата на целиот примерок (канила и тубус) според вредностите на сезонскиот индекс над 100%, укажа дека *Klebsiella* spp. беше најмногу изолирана во ноември – 160,26%; следено со декември – 134,62% и март – 121,79%. Во месеците јуни/ јули согледаваме најниски вредности на сезонскиот индекс на *Klebsiella* spp. за консеквентно 38,46% vs. 25,64% (Табела 21 и График 24).

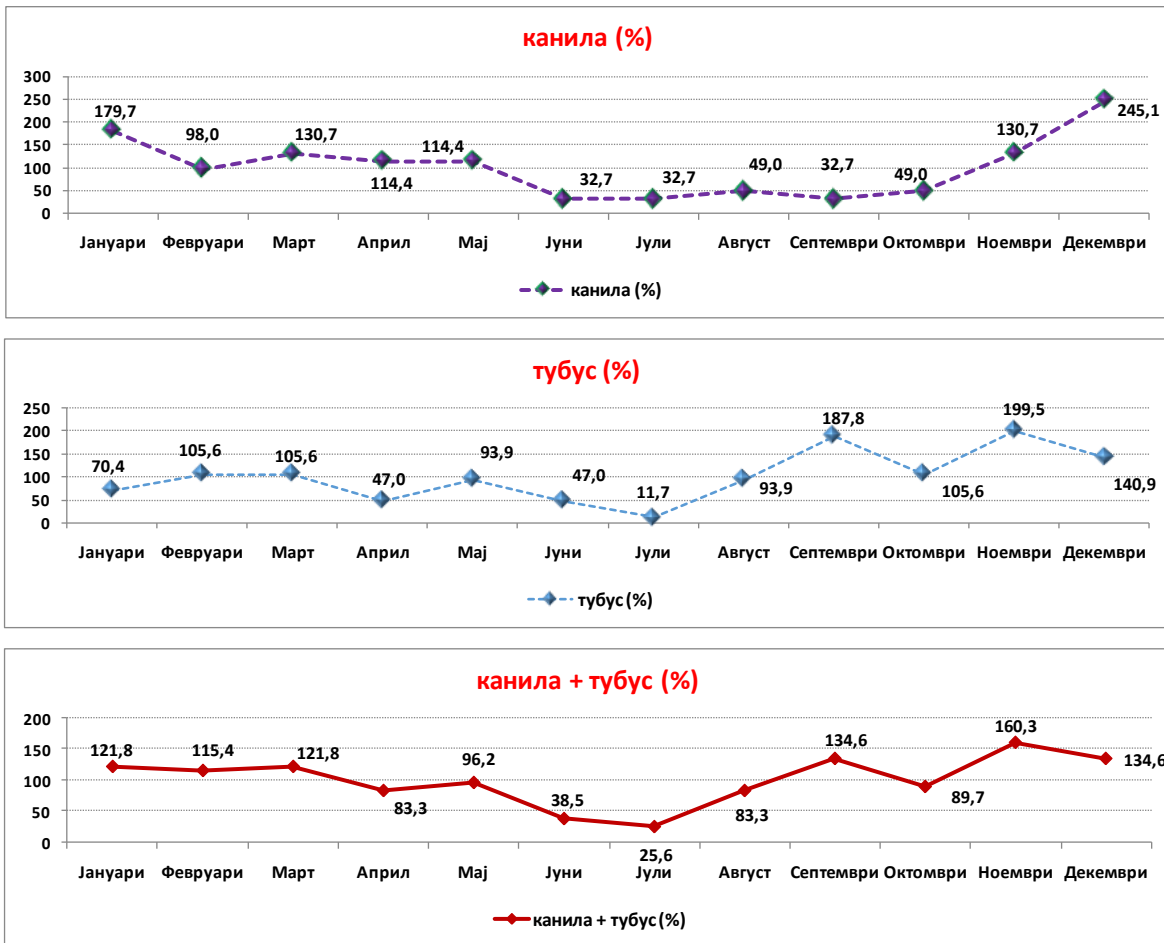


График 24. Сезонски индекс на *Klebsiella* spp. според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Во месеците со највисок сезонски индекс и тоа ноември, декември, и март, просечната периодична месечна температура изнесуваше консеквентно $8,42\text{C}^0$ vs. $2,42\text{C}^0$ vs. $8,94\text{C}^0$, а просечната периодична месечна влажноста за истите месеци беше консеквентно 78% vs. 78,75% vs. 64,37% (Табела 21 и График 24).

Дополнителната поединечна анализа за изолати на *Klebsiella* spp. во канила укажа на максимални вредности на сезонскиот индекс над 100%, односно над месечниот просек во ноември (130,72%), декември (245,10%), јануари (179,74%), март (130,72%), април (114,38%) и мај (114,38%). Анализата за канила ни укажа на впечатливо високи вредности на сезонскиот индекс над 100% за декември - 245,10%. Најниски вредности за сезонскиот индекс на *Klebsiella* spp. во канила регистриравме во јуни/јули и тоа по 32,68% (Табела 21 и График 24).

За тубус, вредности на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек согледавме од септември до март со исклучок на јануари со највисок вредности во ноември и декември за консеквентно 199,53% vs. 140,85% (Табела 11 и График 12). Најнизок сезонски индекс за *Klebsiella* spp. од тубус регистриравме во јули (11,74%).

7.2.3.3. Поврзаност на застапеноста на *Klebsiella* spp. со температурата и влажноста на воздухот

За $p < 0,05$, постои сигнификантна негативна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = -0,1972$; $p = 0,0061$). Со растењето на температурата сигнификантно се намалуваше застапеноста на *Klebsiella* spp. (График 25).

Дополнително, за $p < 0,05$, согледаваме постоење на сигнификантна позитивна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на *Klebsiella* spp. во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = 0,1584$; $p = 0,0281$). Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемуваше и застапеноста на *Klebsiella* spp. (График 25).

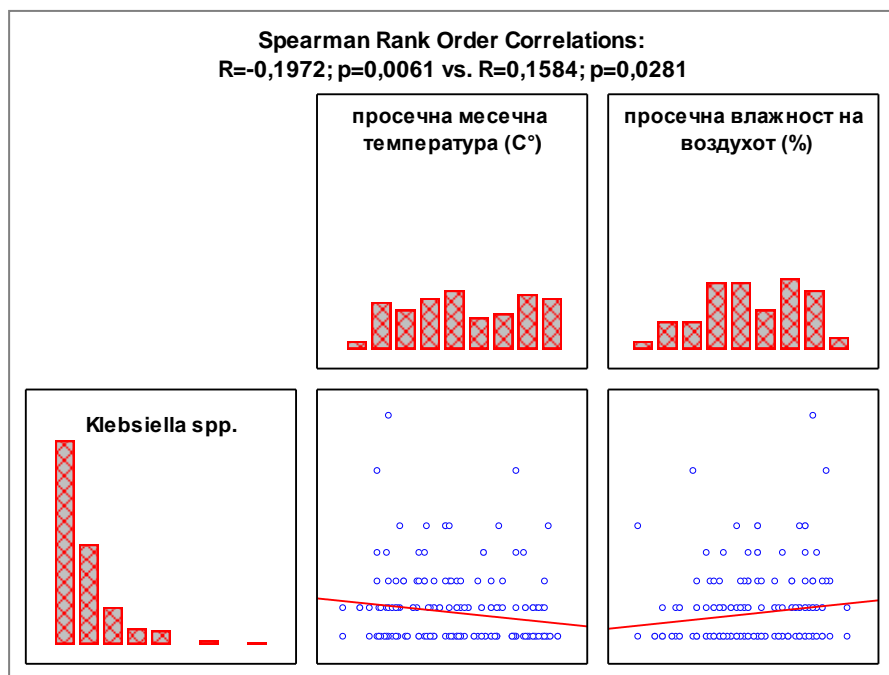


График 25. Корелација помеѓу застапеноста на *Klebsiella* spp. и температура/ влажност на воздухот

7.2.4. Карактеристики на MRSA

Во позитивните изолати на канила и тубус, согледавме дека четврти по застапеност бактериски изолат беше MRSA (Табела 22). Застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017) беше најголема во 2016 година – 24 (12,7%) следено со 2010 година – 33 (9,1%) и 2014 година – 14 (8,09%). Најмала застапеност на MRSA во целиот примерок позитивните изолати имаше во 2013 година – 5 (2,1%) и 2017 година – 11 (5,2%) (Табела 22).

Табела 22. Застапеност на MRSA во позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Години	MRSA						p
	тубус		канила		вкупно		
	N	%	N	%	N	%	
2010	19	8,05	14	11,02	33	9,09	Fisher Feeman Halton exact test: p=0,2745
2011	11	4,21	10	9,52	21	5,72	
2012	11	6,62	2	3,12	13	5,65	
2013	5	3,65	0	0,00	5	2,13	
2014	8	7,48	6	9,09	14	8,09	
2015	5	4,91	8	10,53	13	7,30	
2016	20	18,35	4	5,01	24	12,70	
2017	8	6,78	3	3,16	11	5,16	
Вкупно	87	7,03	47	6,61	134	6,88	

*сигнификантно за p<0,05

Најголема застапеност на MRSA во тубус имаше во 2016 година - 20 (18,3%), а во канила во 2015 година - 8 (10,5%) (Табела 22). Најмала застапеност на MRSA во тубус регистриравме во 2015 година - 5 (4,9%), а за канила согледавме отсуство на изолати во 2013 година следено со 2012 година кога беа регистрирани 2 (3,1%). За p>0,05, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу годината и местото на изолација на MRSA (Fisher Feeman Halton exact test: p=0,2745). За целиот испитуван период од осум години (2010-2017), во тубус vs. канила имало 87 (7,0%) vs. 47 (6,6%) позитивни изолати на MRSA.

Линискиот дијаграм на варијациите, како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати, како и поединечно во позитивните изолати од тубус односно канила за КАРИЛ (2010-2017) е прикажана на График 26. Добиениот тренд укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на MRSA само во канила, додека во тубус забележуваме тенденција на пораст која се одразува и на трендот на целиот примерок (тубус и канила).

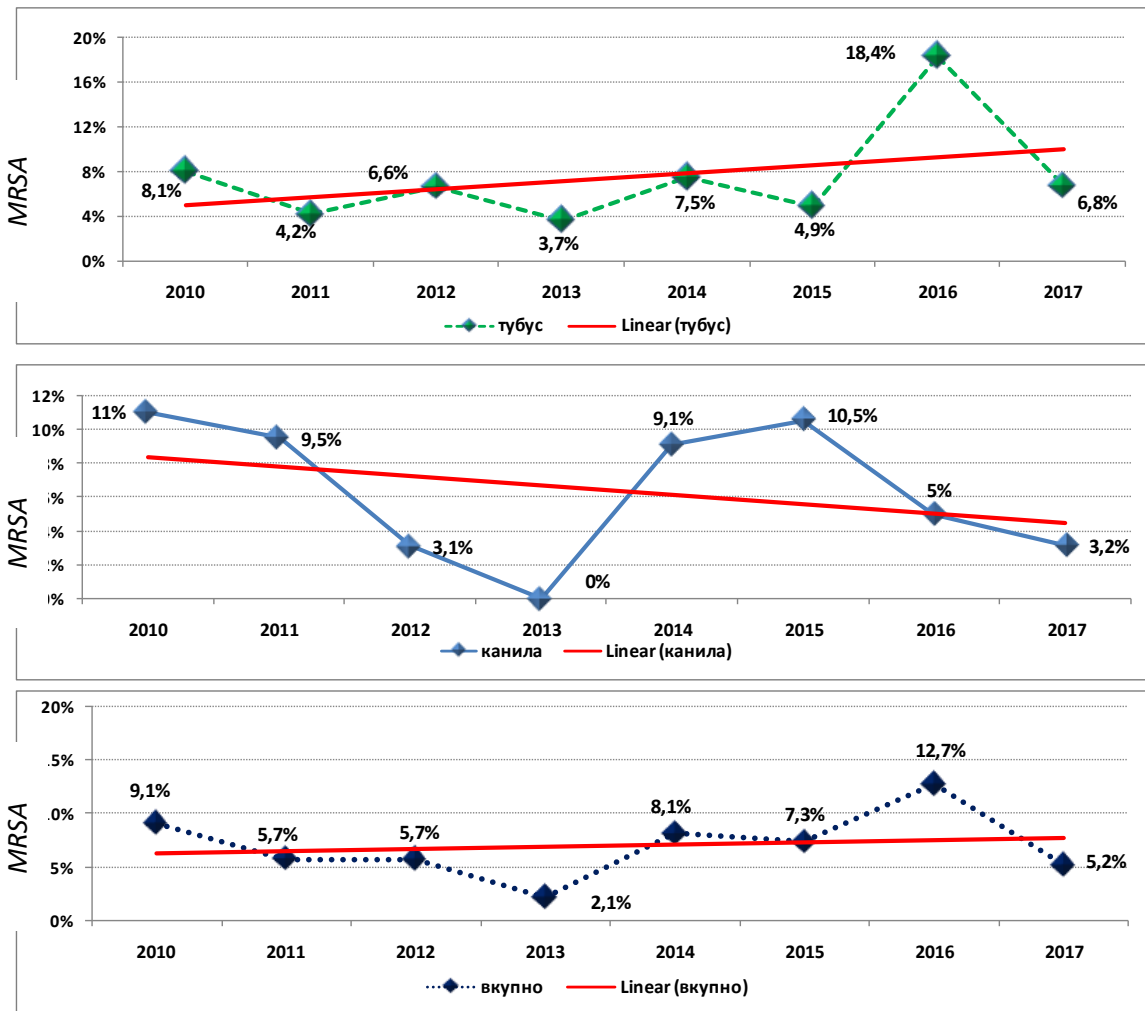


График 26. Тренд на MRSA во цел примерок на позитивни изолати како и поединечно во тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.4.1. Месечни варијации на MRSA

Анализирани се месечни варијации во застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати како и поединечно во позитивните изолати од тубус и канила за КАРИЛ (2010-2017). При анализата беа земени во предвид вредностите на позитивните изолати за секој месец поединечно и тоа за двете места на изолација. Дополнително, за испитуваниот периодот од 8 години, го одредивме и сезонскиот индекса (%) на MRSA (Табела 23-25).

Табела 23. Месечна дистрибуција на MRSA во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	MRSA – канила (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	12,50	138,89
Февруари	0,00	0,00	0,00	0,00	8,33	0,00	25,00	0,00	55,56
Март	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,14	12,50	16,67	83,33
Април	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00	27,78
Мај	28,57	7,69	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	111,11
Јуни	25,00	0,00	25,00	0,00	0,00	0,00	7,69	0,00	111,11
Јули	21,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	111,11
Август	37,50	20,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00	166,67
Септември	0,00	0,00	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27,78
Октомври	18,18	11,11	0,00	0,00	10,00	33,33	0,00	0,00	194,44
Ноември	11,11	25,00	0,00	0,00	50,00	14,29	8,33	0,00	194,44
Декември	0,00	50,00	0,00	0,00	14,29	7,14	0,00	0,00	83,33

Канила - Анализата на месечната дистрибуција на MRSA во позитивните изолати од канила за осумгодишниот период укажа на најголемата застапеност во 2011 година (декември – 50%) и 2014 година (ноември - 50%). Застапеност на MRSA од 33,33% евидентиравме во 2010 година (август – 37,5%) следено со 2015 година (33,3% - јануари и октомври) (Табела 23 и График 27).

Отсуство на MRSA во позитивните изолати од канила согледавме во различен број на месеци во секоја од анализираните години (2010-2017).

Посебно впечатливо беше отсуството на MRSA во изолати од канила во цела 2013 година, како и 10 месеци во 2012 година, 9 месеци во 2017 година и по минимум 6 месеци во останатите години од анализираниот период (Табела 23 и График 27).

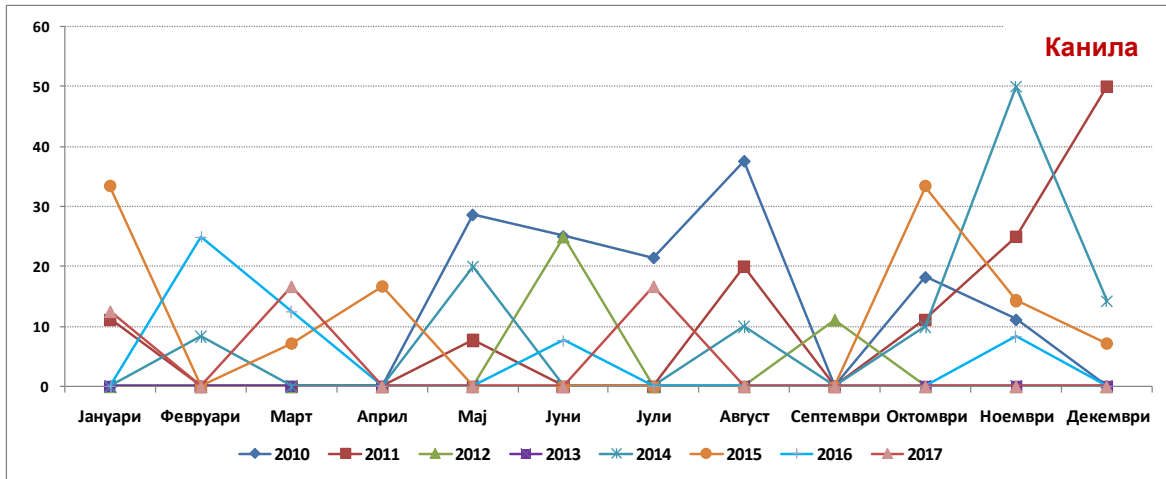


График 27. Mesечна дистрибуција на MRSA во позитивни изолати од канила – КАРИЛ (2010-2017)

Тубус - Анализата на позитивните изолати од тубус во однос на месечната дистрибуција на MRSA за осумгодишниот период (2010-2017) укажа на најголемата застапеност во 2010 година (60% - април) следено со 2016 година (50% - септември и 33% април) и 2017 година (33,33% - јануари и јули) и 2014 година (27,3% - ноември) (Табела 24 и График 28).

Застапеност на MRSA од 20-25% во позитивните изолати од тубус евидентираваме во: а) 2010 година (мај – 20%); б) 2012 година во 2 месеци (февруари и април за консеквентно – 25% vs. 20%).

Отсуство на MRSA во позитивните изолати од тубус забележавме во секоја од осумте анализирани години. Максималното отсуство на MRSA во позитивен изолат од тубус изнесуваше 8 месеци, а истото го регистриравме во 2013 и 2015 година.

Табела 24. Месечна дистрибуција на MRSA во позитивни изолати од тубус според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	MRSA – тубус (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,14	14,29	33,33	55,56
Февруари	4,76	6,82	25,00	15,38	0,00	16,67	11,11	16,67	194,44
Март	7,14	0,00	0,00	6,67	16,67	16,67	0,00	6,25	97,22
Април	60,00	7,69	20,00	0,00	0,00	10,00	33,33	20,00	166,67
Мај	20,00	6,67	0,00	0,00	18,18	0,00	15,38	0,00	111,11
Јуни	0,00	0,00	14,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27,78
Јули	0,00	0,00	0,00	0,00	4,76	0,00	20,00	33,33	69,44
Август	18,18	0,00	0,00	8,33	8,33	0,00	12,50	12,50	83,33
Септември	6,45	0,00	4,35	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	83,33
Октомври	6,67	11,11	0,00	14,29	0,00	0,00	25,00	0,00	69,44
Ноември	8,11	4,88	11,76	0,00	27,27	0,00	13,33	0,00	166,67
Декември	5,00	4,35	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	6,25	83,33

Најниската максимална застапеност на MRSA забележавме во: а) 2010 година во јануари и февруари - 4,0% vs. 4,8%; и б) 2011 година во ноември и декември – 4,9% vs. 4,3% (Табела 24 и График 28). Впечатливо беше континуирано отсуство на изолати на MRSA во месец јуни во период од 7 анализирани години (2010/11 и 2013/17). Повеќемесечно континуирано без изолат на MRSA од тубус се забележува и за месеците јануари (2011/14), јули (2010/14), и декември (2012-2015).

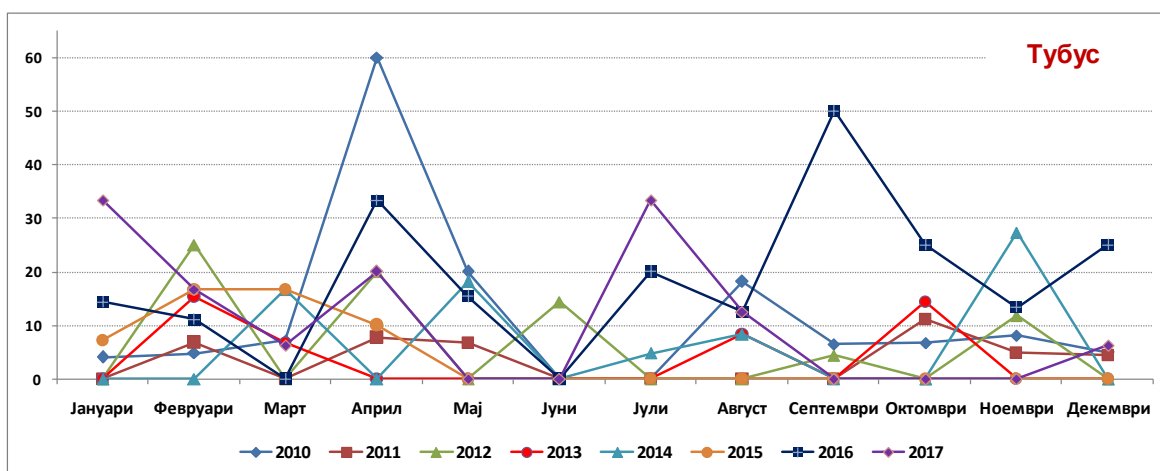


График 28. Месечна дистрибуција на MRSA во позитивни изолати од тубус – КАРИЛ (2010-2017)

Канила и тубус – во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година, најголема застапеност на MRSA имаше во 2014 година (30,8% - ноември) следено со 2010 година (26,2% - август).

Застапеност на MRSA од 20-30% забележавме во: а) 2010 година (22,7% - мај и 26,3% - август); б) 2015 година (20% - октомври); в) 2016 година (25% - април и 21,4% - септември); и г) 2017 година (22,2% - јули).

Табела 25. Месечна дистрибуција на MRSA во цел примерок на позитивни изолати според години и место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	MRSA – вкупно (%)								Сезонски Индекс (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Јануари	3,13	7,32	0,00	0,00	0,00	11,76	7,69	18,18	90,36
Февруари	2,94	4,92	19,05	10,53	6,67	16,67	15,38	14,29	160,64
Март	6,90	0,00	0,00	4,76	11,11	11,54	6,67	9,09	100,40
Април	18,75	6,45	14,29	0,00	0,00	12,50	25,00	10,00	130,52
Мај	22,73	7,14	0,00	0,00	18,75	0,00	9,09	0,00	100,40
Јуни	11,76	0,00	16,67	0,00	0,00	0,00	5,88	0,00	40,16
Јули	12,50	0,00	0,00	0,00	4,74	0,00	15,79	22,22	60,24
Август	26,32	10,53	0,00	4,75	9,09	0,00	11,11	7,69	90,36
Септември	5,13	0,00	6,25	0,00	0,00	0,00	21,43	0,00	70,28
Октомври	11,54	11,11	0,00	11,11	6,25	20,00	8,33	0,00	100,40
Ноември	9,09	8,16	7,69	0,00	30,77	4,00	11,11	0,00	170,68
Декември	2,00	8,00	0,00	0,00	5,56	6,25	18,75	3,33	90,36

Најниска максималната застапеност на *Klebsiella* spp. по месеци имаше во 2013 година – 4,75% (август) следено со 2014 година – 4,74% (јули). Во сите анализирани години (со исклучок на 2010 година) согледани беа од еден до максимум 8 месеци (2013) кога во позитивните изолати од канила и тубус не регистриравме присуство на MRSA (Табела 25 и График 28).

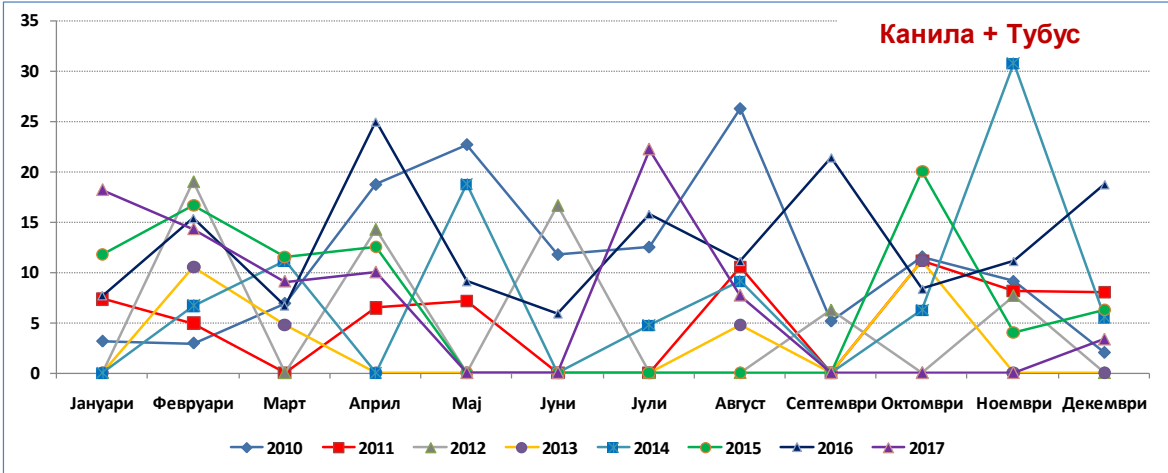


График 28. Месечна дистрибуција на MRSA цел во примерок позитивни изолати – КАРИЛ (2010-2017)

7.2.4.2. Сезонски варијации на MRSA

Сезонските варијации на застапеноста на MRSA за периодот од осум години (2010-2017) ги анализиравме преку сезонскиот индекс (%). Анализата се однесуваше на позитивните изолати од канила, тубус како и во целиот примерок (Табела 26 и График 29).

Табела 26. Сезонски индекс на MRSA според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	MRSA сезонски индекс (%)			Просечна периодична месечна температура (C°)	Просечна периодична месечна влажност (%)	
	канила	тубус	вкупно			
2010 - 2017	Јануари	138,89	55,56	90,36	1,16	79,37
	Февруари	55,56	194,44	160,64	4,52	74,75
	Март	83,33	97,22	100,40	8,94	64,37
	Април	27,78	166,67	130,52	13,35	61,25
	Мај	111,11	111,11	100,40	17,52	64,12
	Јуни	111,11	27,78	40,16	22,22	58,75
	Јули	111,11	69,44	60,24	25,25	50,87
	Август	166,67	83,33	90,36	25,27	49,5
	Септември	27,78	83,33	70,28	19,89	60,87
	Октомври	194,44	69,44	100,40	13,15	71,25
	Ноември	194,44	166,67	170,68	8,42	78,00
	Декември	83,33	83,33	90,36	2,42	78,75

Анализата на целиот примерок (канила и тубус) според вредностите на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека MRSA тие биле најголеми во ноември – 179,68% следено со февруари – 160,64% и април – 130,52%.

Најниски вредности на сезонскиот индекс на MRSA, согледаваме во месеците јуни/ јули за консеквентно 40,16% vs. 60,24% (Табела 26 и График 29).

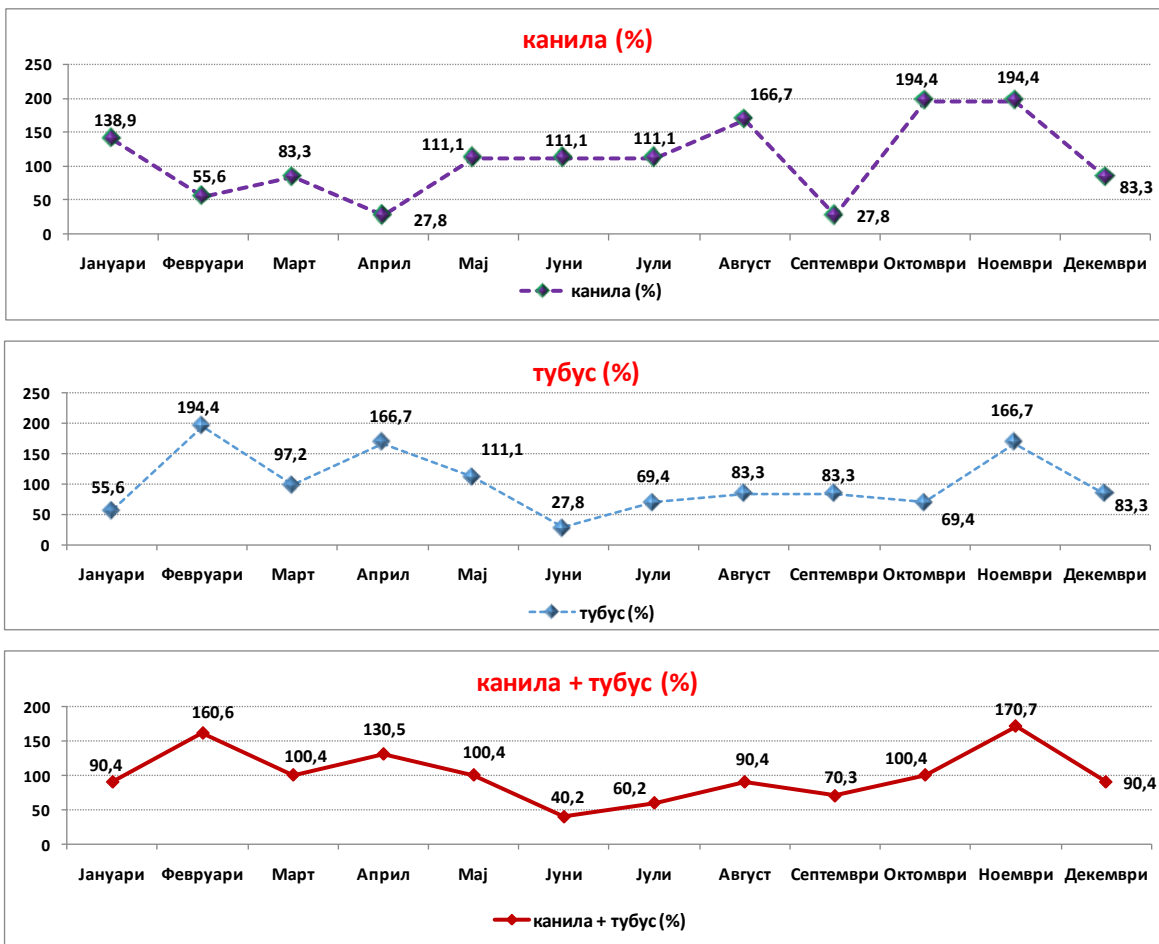


График 29. Сезонски индекс на MRSA според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Во месеците со највисок сезонски индекс и тоа ноември, февруари, и април, просечната периодична месечна температура изнесуваше консеквентно $8,42C^0$ vs. $4,53C^0$ vs. $13,35C^0$, а просечната периодична месечна влажноста за истите месеци беше консеквентно 78% vs. 74,75% vs. 61,25% (Табела 26 и График 29).

Дополнителната поединечна анализа за изолати на MRSA во канила укажа на максимални вредности на сезонскиот индекс во октомври и ноември со подеднаква вредност од 194,44%, следено со август кога неговата вредност изнесуваше 166,67%. Анализата укажа и на впечатливо ниски вредности на сезонскиот индекс за канила во април и септември со вредност 27,78% (Табела 26 и График 29).

Во позитивните изолати од тубус, највисоки вредности на сезонскиот индекс за MRSA согледавме во месец февруари (194,44%) и ноември (166,67%). Најниски вредности на сезонскиот индекс за изолати на MRSA од тубус регистриравме во месец јуни (27,78%) следено со месец јули и октомври (69,44%) (Табела 26 и График 29).

7.2.4.3. Поврзаност на застапеноста на MRSA со температурата и влажноста на воздухот

За $p > 0,05$, постои несигнификантна негативна линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = -0,1116$; $p = 0,1234$). Согласно корелационата анализа, со растењето на температурата несигнификантно се намалуваше застапеноста на MRSA (График 30)..

Дополнително, за $p > 0,05$, согледаваме постоење на несигнификантна позитивна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на MRSA во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = 0,1281$; $p = 0,0767$). Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемува и застапеноста на MRSA.

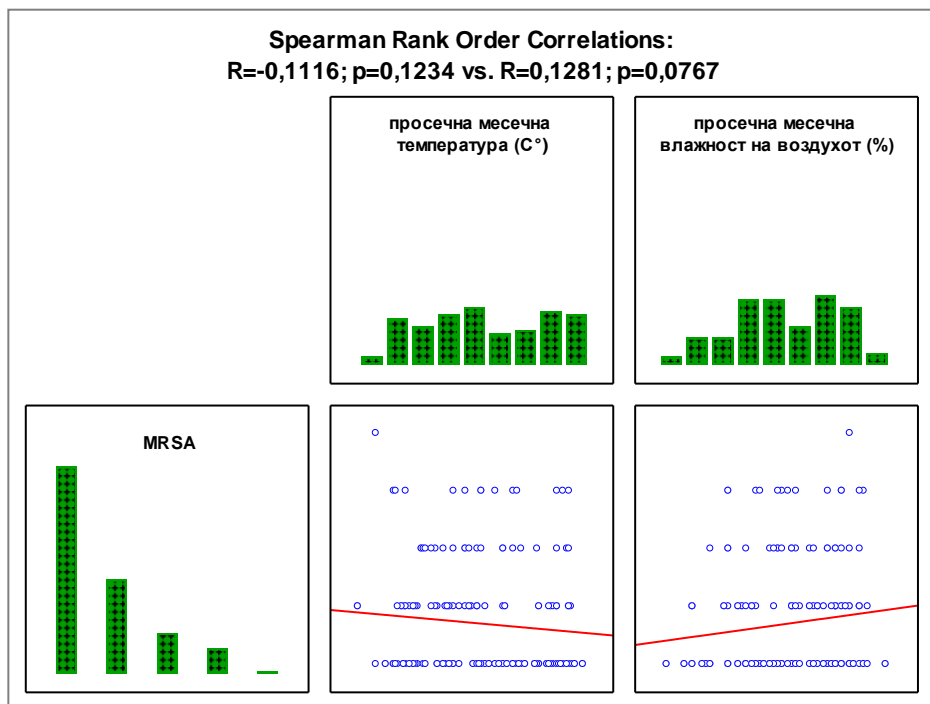


График 30. Корелација помеѓу застапеноста на MRSA и температура/ влажност на воздухот

7.2.5. Карактеристики на други најчесто застапени бактериски изолати

Во овој дел направивме анализа на целиот примерок на позитивни изолати (канила и тубус) од КАРИЛ за периодот (2010-2017) со фокус на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*. Овие три бактериски изолати се со застапеност од петто до седмо место непосредно после *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и MRSA. (Табела 27).

Табела 27. Застапеност на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., и *Escherichia coli* во позитивни изолати според години – КАРИЛ (2010-2017)

Години	Бактериски изолати - вкупно					
	<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Enterococcus</i> spp.		<i>Escherichia coli</i>	
	N	%	N	%	N	%
2010	10	2,75	5	1,38	8	2,20
2011	9	2,45	13	3,54	12	3,67
2012	7	3,04	7	3,04	10	4,35
2013	5	2,13	6	2,55	5	2,13
2014	5	2,89	8	4,62	4	2,31
2015	5	2,81	11	6,18	4	2,25
2016	10	5,29	7	3,70	5	2,64
2017	5	2,35	7	3,29	1	0,47
Вкупно	56	2,87	64	3,29	49	2,52
Pearson Chi-square test=13,241; df=14; p=0,5152						*сигнификантно за p<0,05

***Enterobacter* spp.** - најголема застапеност на *Enterobacter* spp. согледавме во 2016 година - 10 (5,3%), следено со 2012 година – 7 (3,0%) и 2010 година – 10 (2,7%) (Табела 27). Најмала застапеност на *Enterobacter* spp. регистриравме во 2013 година - 5 (2,1%) следено со 2017 година – 5 (2,4%). За $p > 0,05$, не утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу најголемата и најмалата застапеноста на *Enterobacter* spp. во осумгодишниот период на анализа (Difference test: Difference 3,17% [(-0,48-7,52) CI 95%]; Chi-square=3,073; df=1; p=0,0796);

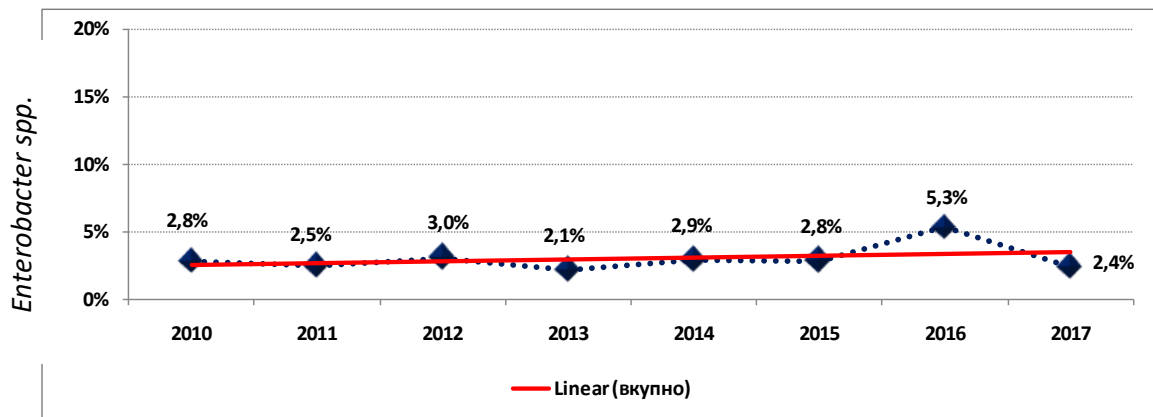


График 31. Тренд на *Enterobacter* spp. во цел примерок на позитивни изолати на тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Enterobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) за КАРИЛ (2010-2017) укажа на тенденција на благо опаѓање на *Enterobacter* spp. (График 31).

***Enterococcus* spp.** – согласно анализата, најголема застапеност на *Enterococcus* spp. имаше 2015 година - 11 (6,2%), следено со 2014 година – 8 (4,6%) и 2016 година – 7 (3,7%) (Табела 27). Најмала застапеност на *Enterococcus* spp. имаше во 2010 година - 5 (1,4%) следено со 2013 година – 8 (2,6%). За $p < 0,05$, утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу најголемата (2015 година) и најмалата (2010 година) застапеноста на *Enterococcus* spp. (Difference test: Difference 4,80% [(1,56-9,41) CI 95%]; Chi-square=9,565; df=1; $p=0,002$). Дополнителната анализа, за $p > 0,05$, не укажа на сигнификантна процентуална разлика помеѓу најголемата (2015 година) и втората најмала застапеност (2013 година) на *Enterococcus* spp. (Difference test: Difference 3,62% [(-0,34-8,37) CI 95%]; Chi-square=3,352; df=1; $p=0,067$).

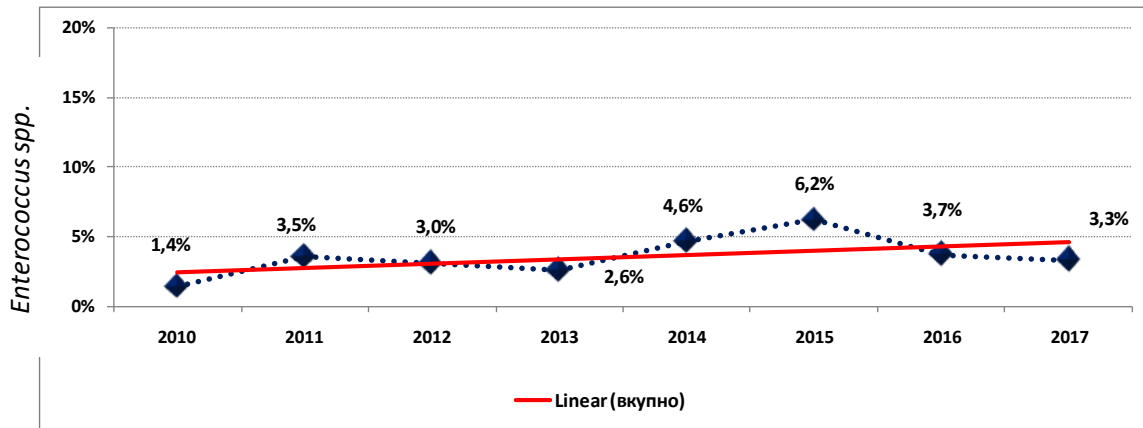


График 32. Тренд на *Enterococcus spp.* во цел примерок на позитивни изолати на тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите на *Enterococcus spp.* како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) за КАРИЛ (2010-2017) укажа на тенденција на растење (График 33).

Escherichia coli – во анализираниот осумгодишен период, застапеноста на *Escherichia coli* во позитивните изолати на тубус и канила беше најголема во 2012 година - 10 (4,3%), следено со 2011 година – 12 (3,7%) (Табела 27). Најмала застапеност на *Escherichia coli* согледавме во 2017 година - 1 (0,5%) следено со 2013 година – 5 (2,1%). За $p < 0,05$, утврдивме сигнификантна процентуална разлика помеѓу најголемата (2012 година) и најмалата (2017 година) застапеноста на *Escherichia coli* (Difference test: Difference 3,88% [(0,97-7,37) CI 95%]; Chi-square=6,856; df=1; $p=0,009$). Дополнително, за $p > 0,05$, немаше сигнификантна процентуална разлика помеѓу најголемата (2012 година) и втората најмала застапеност (2013 година) на *Escherichia coli* (Difference test: Difference 2,22% [(-1,17-5,89) CI 95%]; Chi-square=1,830; df=1; $p=0,176$). Графичкиот приказ на варијациите во застапеноста на *Escherichia coli* во осумгодишниот период од интерес за истражувањето (2010-2017) е даден на График 33.

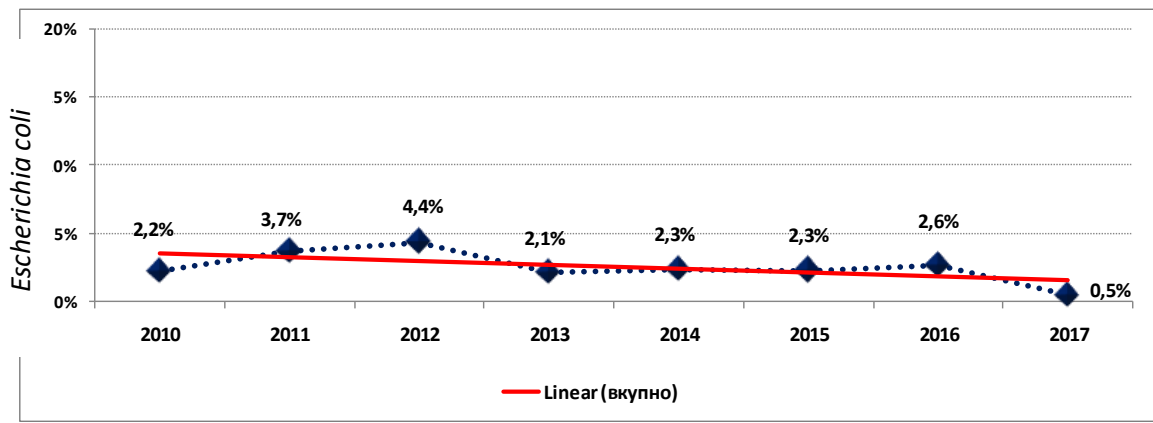


График 33. Тренд на *Escherichia coli* во цел примерок на позитивни изолати како и поединечно во тубус и канила – КАРИЛ (2010-2017)

Линискиот дијаграм на варијациите и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Escherichia coli* во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) за КАРИЛ (2010-2017) укажа на тенденција на опаѓање (График 33).

За $p > 0,05$, анализата не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу анализираните години и застапеноста на некој од трите бактериски изолати - *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*. (Pearson Chi-square test=13,241; df=14; $p=0,5152$).

7.2.5.1. Сезонски варијации на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*

Сезонските варијации на застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* за периодот од осум години (2010-2017) ги анализиравме преку сезонскиот индекс (%). Анализата се однесуваше на позитивните изолати во целиот примерок на канила и тубус (Табела 28 и График 34).

Табела 28. Сезонски индекс на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Месец	Сезонски индекс (%)			1C°	2%	
	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>			
2010 - 2017	Јануари	87,72	96,90	147,06	1,16	79,37
	Февруари	65,79	213,18	73,53	4,52	74,75
	Март	175,44	96,90	196,08	8,94	64,37
	Април	21,93	135,66	98,04	13,35	61,25
	Мај	43,86	174,42	122,55	17,52	64,12
	Јуни	65,79	96,90	196,08	22,22	58,75
	Јули	131,58	38,76	24,51	25,25	50,87
	Август	109,65	19,38	49,02	25,27	49,50
	Септември	131,58	135,66	24,51	19,89	60,87
	Октомври	131,58	19,38	98,04	13,15	71,25
	Ноември	131,58	155,04	73,53	8,42	78,00
	Декември	109,65	38,76	98,04	2,42	78,75
1просечна периодична месечна температура (C°)		2просечна периодична месечна влажност (%)				

***Enterobacter* spp.** - Анализата на целиот примерок (канила и тубус) според вредностите на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Enterobacter* spp. беше најмногу изолиран во март – 175,44% следено со континуирано висока изолираност во целиот периодот од јули-декември со вредности на сезонскиот индекс од 109,65% - 131,58% (Табела 28 и График 34).

Во месеците со највисок сезонски индекс на *Enterobacter* spp., просечната периодична месечна температура односно влажност на воздухот беше разновидна и изнесуваше од 8,94C°/ 64,37% за месец мај, 25,27C°/49,50% за месец август следено со 2,42C°/ 78,75% за месец декември (Табела 28).

Enterococcus spp. – вредностите на сезонскиот индекс за *Enterococcus spp.* над 100%, односно над месечниот просек, беа највисоки во месец февруари – 213,18% следено со месец март – 174,42% и месец ноември – 155,04%. Високи вредности на сезонскиот индекс од 135,66 согледаваме и во месеците април и септември (Табела 28 и График 34).

Во месеците со највисок сезонски индекс за *Enterococcus spp.* просечната периодична месечна температура односно влажност на воздухот изнесуваше од 4,52C⁰/ 74,74% за месец февруари до 19,89C⁰/ 60,87% за месец септември.

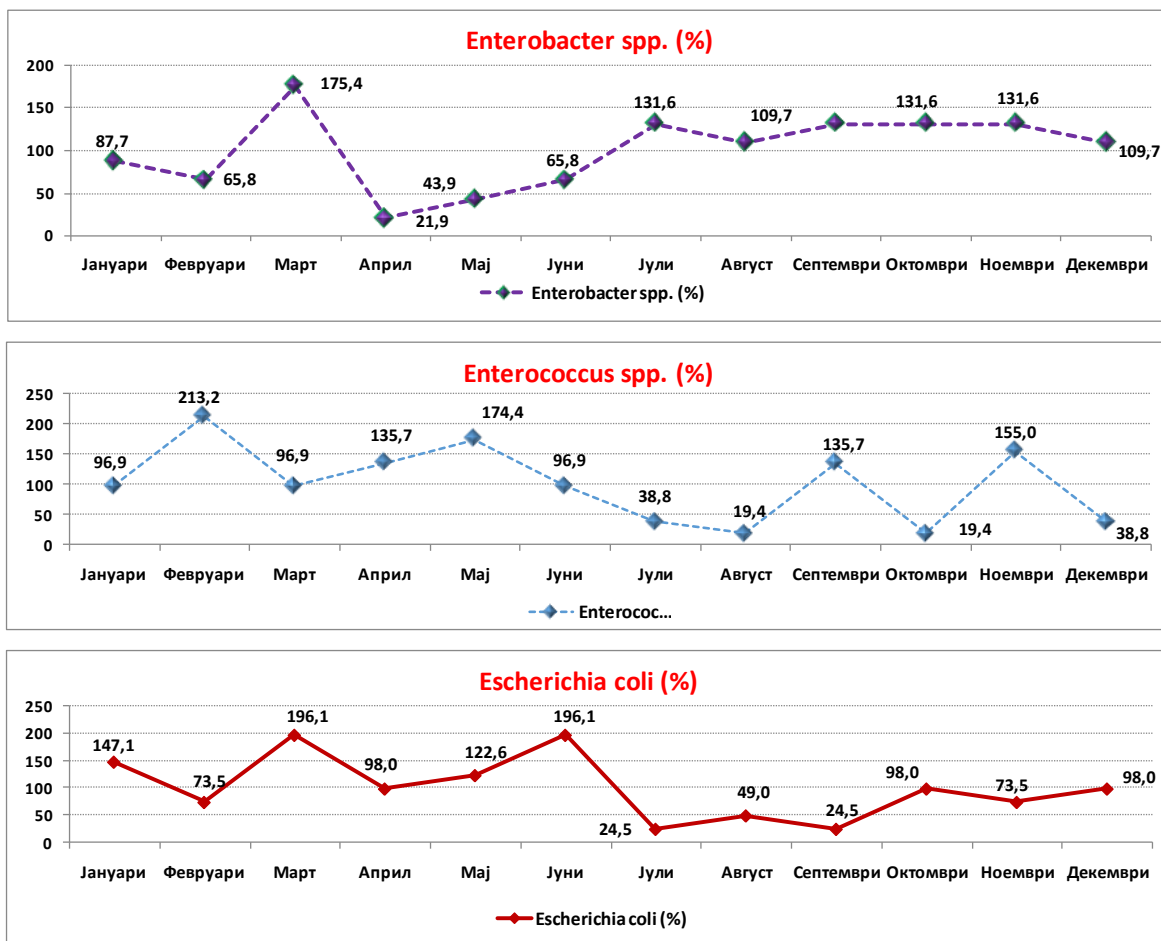


График 34. Сезонски индекс на *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli* според место на изолација – КАРИЛ (2010-2017)

Escherichia coli – вредностите на сезонскиот индекс за *Escherichia coli* над 100%, односно над месечниот просек, беа највисоки во месеците март и јуни – 196,08% следено со месец јануари – 147,06% и месец мај – 122,55% (Табела 28 и График 34).

Во месеците со највисок сезонски индекс за *Escherichia coli* просечната периодична месечна температура односно влажност на воздухот изнесуваше од 8,94C⁰/ 64,37% за месец март до 22,22C⁰/ 60,87% за месец јуни.

7.2.5.2. Поврзаност на застапеноста на други бактериски изолати со температурата и влажноста на воздухот

Во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила, анализата со Spearman Rank Order Correlations, за $p > 0,05$, укажа на несигнификантна позитивна линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на:

- *Enterobacter* spp. - $R(192) = -0,009$; $p = 0,9028$
- *Enterococcus* spp. - $R(192) = -0,097$; $p = 0,1797$
- *Escherichia coli* - $R(192) = -0,099$; $p = 0,1719$

Согласно корелационата анализа, со растењето на температурата несигнификантно се намалуваше застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* во изолатите од тубус и канила на КАРИЛ.

Дополнително, за $p > 0,05$, согледавме постоење на несигнификантна позитивна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на:

- *Enterobacter* spp. - $R(192) = 0,023$; $p = 0,7471$
- *Enterococcus* spp. - $R(192) = 0,044$; $p = 0,5381$
- *Escherichia coli* - $R(192) = 0,1037$; $p = 0,1522$

Согласно корелационата анализа, со растењето на влажноста на воздухот несигнификантно се зголемуваше и застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* во изолатите од тубус и канила на КАРИЛ.

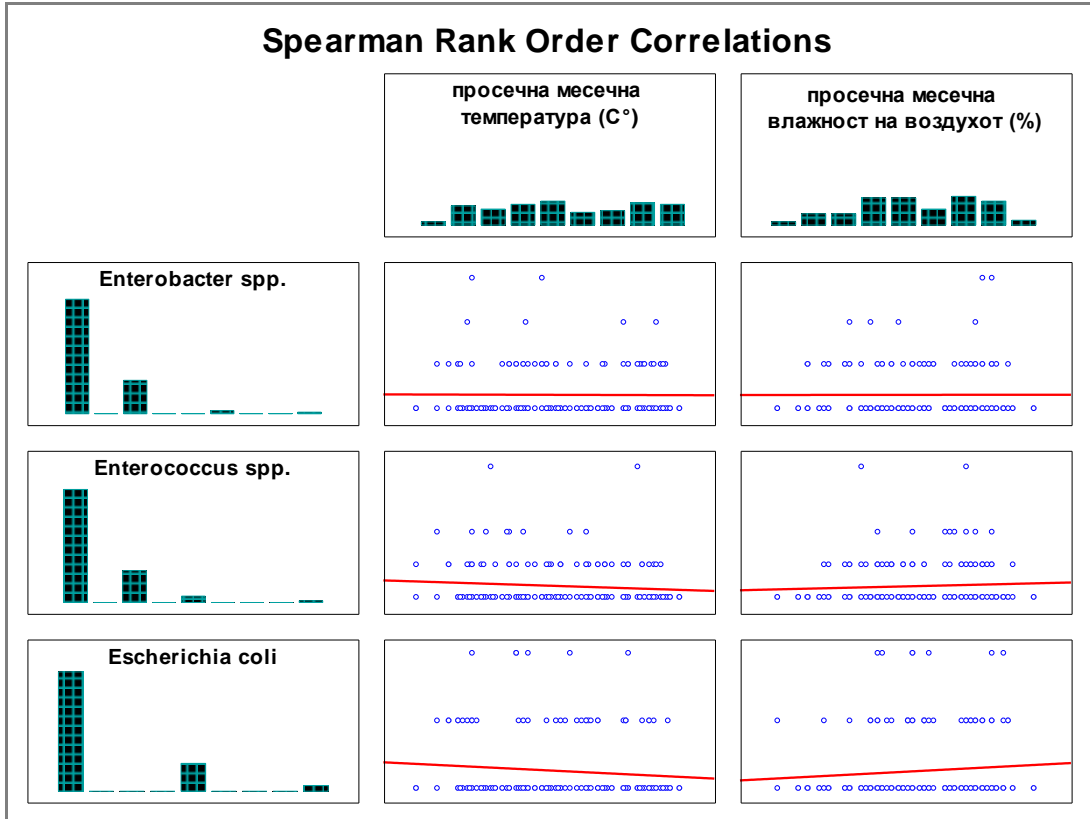


График 35. Корелација помеѓу застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* и температура/ влажност на воздухот

ДИСКУСИЈА

8. ДИСКУСИЈА

Интрахоспиталните инфекции се најголем јавно здравствен проблем во единиците за интензивна нега. Во овие одделенија нозокомијалните инфекции се јавуваат кај 20 до 50% од хоспитализираните пациенти. Смртноста во единиците за интензивна нега е за четири пати повисока во однос на другите одделенија, а тоа се должи на имунокомпромитираноста на пациентите и масовната примена на медицинските уреди, кои овозможуваат колонизација и влез на микроорганизми. Користењето на инвазивна медицинска опрема за дијагностика и лекување, носи ризик за создавање на болнички инфекции, а со тоа и широка примена на антимикуробни средства за превенција и терапија. Употребата на антибиотици со широк спектар овозможуваат развој на бактериска резистенција. Овие резистентни соеви на бактерии предизвикуваат дополнителни компликации во однос на лечењето на основната болест, а со тоа и ја зголемуваат стапката на леталитет. Покрај здравствените импликации врз пациентните овие инфекции предизвикани од мултирезистентни бактерии резултираат и со финансиско оптеретување на пациентите и здравствените установи (го зголемуваат бројот на болнички денови и ја зголемуваат цената на болничките трошоци). Вентилатор асоцираната пневмонија (ВАП) е најчеста стекната интрахоспитална инфекција поврзана со употреба на респираторни помагала (тубуси и канили). Овој вид на инфекција се јавува во просек кај 20-45% од пациентите и се развива во рок од 48 часа од поставување на пациентот на механички респираторен уред. Микроорганизмите од назофарингеалната и орофарингеалната ендогена флора на пациентите или пак егзогено стекнатите микроорганизми од болничката средина ги колонизираат интубационите помагала. (2-4, 34-36, 59-70, 155-158) Најчести микроорганизми кои се јавуваат како колонизатори и/или предизвикувачи на инфекција од Грам – негативните бактерии се мултирезистентните соеви на *Acinetobacter spp.* и на *Pseudomonas spp.*; соеви на *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* и други групи на бактерии од фамилијата *Enterobacteriaceae* со ESBL

(Extended spectrum beta lactamases). Кај Грам - позитивните бактерии има најчеста изолација на метицилин - резистентниот *Staphylococcus aureus* и ванкомицин – резистентниот *Enterococcus*. (74-79, 157) Колонизацијата со микроорганизми во хоспиталната средина им претходи на интрахоспиталните инфекции и е од круцијално значење за нивна детекција. Микробиолошката контрола на медицинските уреди и следење на микрофлората во болничкиот систем е основна мерка за детекција на извори, резервоари, колонизатори и причинители на инфекции.

Во ова осумгодишно истражување според инклузионите критериуми и согласно резултатите од спроведените анализи на добиените материјали, бактериски изолати во ендотрахеални тубуси и назални канили во КАРИЛ, со позитивен наод беа вкупно 1948 (80,36%), што укажува на масовна колонизација на респираторните уреди. Примероците од тубус со позитивен наод беа 76,26%, а кај оние од канила позитивниот наод беше 88,65%. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу наодот и местото од каде е земен изолатот (Pearson Chi-square test=52,1998; df=1 $p=0,00001$) во прилог на сигнификантно повеќе негативни наоди од тубус. Изолатите од тубус имаат сигнификантно поголема веројатност да бидат негативни споредено со изолатите од канила.

Во примерокот од позитивни изолати, изолирани беа вкупно 22 видови бактерии, што укажува на широка разноврсна бактериска колонизација. Од вкупно изолираните микроорганизми најзастапени беа седум бактериски причинители во целиот примерок на позитивни изолати и тоа: на прво место неферметативните мултирезистентни бактерии *Acinetobacter* spp. со 36,96% и *Pseudomonas aeruginosa* со 20,07%, а потоа следеа *Klebsiella* spp. (8,26%), MRSA (6,88%); Coagulase negative *Staphylococcus* - Methicillin resistant (3,44%); *Enterococcus* spp. (3,29%) и *Enterobacter* spp. (2,87%). Податоците од литературата соодејствуваат со добиените резултати, бидејќи ги истакнуваат овие родови патогени како најчести колонизатори и предизвикувачи на инфекции. Коагулаза негативните стафилококи се сметаат за дел од

нормалната микрофлора на кожата, но можат да предизвикаат системски инфекции како што се бактериемија и сепса, особено кај имунокомпромитирани пациенти. Пациентните во одделенијата за интензивна нега имаат дополнителна механичка супресија на веќе ослабените одбранбени механизми со пласирање на испитуваните медицинските уреди. (70-75)

Родовите *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas* spp. се опишани како најчести мултирезистентни бактерии, кои имаат афинитет кон респираторните уреди и болничката средина, воопшто. Епидемиологијата на овие бактерии овозможува нивна ендемичност преку одомаќинување во хоспиталните системи и создавање на резервоари во средината. Особено е важен фактот дека инциденцијата на *Acinetobacter* spp. од интубирани хируршки пациенти во КАРИЛ, во последните две децении е 29-40%. Високиот процент на изолација го карактеризира овој организам, како најважен болнички патоген во единицата за интензивна нега. Најчестите клинички манифестации на инфекција со *Acinetobacter* spp. се вентилатор поврзаната пневмонија и инфекциите на крвотокот. Смртноста поврзана со инфекции предизвикани од *Acinetobacter baumannii* во единици за интензивна нега (ЕИЛ) може да стигне и до 40%. *Pseudomonas aeruginosa* има афинитет кон ткива со зголемена влажност, како што е респираторниот систем и е најчест предизвикувач на интрахоспитални долнореспираторни инфекции со фатален исход. Ова е резултат на ограничените терапевтски опции за третман на мултирезистентни соеви на *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas* spp. (4, 83-114)

Родот *Klebsiella* spp. како претставник од фамилијата *Enterobacteriaceae* е од исклучителна важност заради широкото носителство кај пациентните и хоспиталните работници. Овие бактерии се едни од најчестите интрахоспитални предизвикувачи на инфекции на крвотокот. Овој род предизвикува епидемии на болнички инфекции во единици за неонатална интензивна нега. (123-127)

Најчести Грам-позитивни интрахоспитални патогени се MRSA соевите и соевите на *Enterococcus* spp. Во КАРИЛ, во периодот од 1994 до 2008 година во одделенијата за хируршко интензивно лекување, *Staphylococcus aureus* и тоа MRSA соевите биле најчесто изолирани и тоа со застапеност од 50% до преку 80%. Носителството на овие бактерии во респираторниот тракт и на кожата кај пациентите и болничкиот персонал, како и способноста за брз развој на резистенција ги карактеризира овие бактерии како најважни Грам-позитивни патогени. Ентерококите пак имаат потекло од гастроинтестиналниот систем и можат да бидат индикатори за фекална колонизација/контаминација на средината. (80, 139-146, 159)

Оваа колонизиращка микрофлора е резултат на присуството на овие резистентни микроорганизми преку нивното ширење низ болницата како последица на нерационалната употреба на антибиотици и грешките во мерките на контрола на болничките пациенти. (4-28)

Согласно резултатите од истражувањето за одредување на специфичната цел, која опфаќаше одредување на најчестата бактериска колонизација, ги издвоивме најзастапените четири бактериски изолати (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и MRSA) кои беа идентични и во целиот примерок на позитивни изолати и поединечно во изолатите од тубус односно канила. Споредбата на застапеноста на секој од овие четири бактериски изолати помеѓу тубус и канила укажа дека: процентуалната разлика во застапеноста на *Acinetobacter* spp. во тубус, за $p < 0,05$, беше сигнификантна поголема споредено со неговата застапеност во канила (Difference test: Difference 20,99% [(16,73-25,06) CI 95%]; Chi-square=85,332; df=1; $p=0,0001$); додека процентуалната разлика во застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во канила, за $p < 0,05$, беше сигнификантна поголема споредено со неговата застапеност во тубус (Difference test: Difference 12,03% [(8,21-15,94) CI 95%]; Chi-square=40,71; df=1; $p=0,0001$). Исто така процентуалната разлика во застапеноста на *Klebsiella* spp. во канила, за $p < 0,05$, беше сигнификантно поголема споредено со нејзината застапеност

во тубус (Difference test: Difference 3,38% [(0,81-6,16) CI 95%]; Chi-square=6,801; df=1; p=0,0091). Интересно е дека, за $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна процентуална разлика помеѓу застапеноста на MRSA во тубус и во канила (Difference test: Difference 0,42% [(-2,01-2,66) CI 95%]; Chi-square=0,124; df=1; p=0,7244).

Ова истражување даде и приказ на карактеристиките на најчестите бактериски изолати генерално во целиот примерок како и поединечно во ендотрахеален тубус/назална канила од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година. Застапеноста на најчесто изолираниот род на бактерии *Acinetobacter* spp. беше анализиран по години. Најголема застапеност на *Acinetobacter* spp. имало во 2017 година – 98 (46,0%) следено со 2013 година – 101 (43,2%), 2012 година – 83 (36,1%) и 2016 година – 68 (36,1%). Застапеноста на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок во 2017 година беше за $p < 0,05$, сигнификантно процентуално повисока споредено со 2012 и 2016 година за консеквентно Difference test: Difference 9,91% [(0,75-18,86) CI 95%]; $p = 0,034$) vs. (Difference test: Difference 9,91% [(0,27-19,25) CI 95%]; $p = 0,044$). Линиските дијаграми на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок на позитивни изолати како и во позитивни изолати од тубус односно канила за КАРИЛ (2010-2017) укажуваат на тенденција на растење на позитивните изолати на *Acinetobacter* spp. во целиот примерок, но и во двете места на изолација (тубус и канила). Истражувањето го карактеризира овој организам, како најважен болнички патоген во КАРИЛ и истакнува дека има тенденција на раст во изолацијата на овој микроорганизам. Во периодот од 1997 до 2007 година во КАРИЛ, *Staphylococcus aureus* особено MRSA соевите, имале стапка на изолација над 80%. Во 2007 година изолацијата на MRSA е преполовена и се заменува со присуство на *Acinetobacter* spp. (80, 110, 144) Дистрибуцијата на *Acinetobacter* spp. на месечно ниво во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година покажа најголема застапеност во 2013 година (75% - јануари) следено со 2015 година (66,67% - јули) и 2011

година (64% - декември и 61,9% - јуни). Интересно е дека во едно претходното наше истражување во КАРИЛ (период од 2010 до 2012 година) стапката на изолација на *Acinetobacter* spp. беше најголема во 2012 година во декември - 65% (60% во мај, јуни и јули). Овој факт дополнително ја потврдува тенденција на растење на позитивните изолати на *Acinetobacter* spp. низ годините, како и одредената зачестеност во одредени месеци (јануари, мај, јуни, јули и декември). (108) Според многу национални студии е опишана сезонско јавување на *Acinetobacter* spp. Во две студии на Националниот систем за следење на нозокомијалните инфекции на САД за сезонското јавување на инфекциите предизвикани од *Acinetobacter*, (од 1974 до 1977 година и од 1987 до 1996 година) е прикажано дека стапката на инфекција со *Acinetobacter* spp. е за два пати поголема во лето отколку во зима и има највисока стапка на изолација кон крајот на летото и почетокот на есента (периодот од јули до октомври). Слични резултати презентира Народна Република Кина (за периодот од 1990 до 1993 година) за најголема изолација на *Acinetobacter* spp. во доцните летни месеци. Националните податоци од Велика Британија за сезонските варијации на *Acinetobacter* spp. во единица за интензивна нега се посочуваат, зимата и пролетта како критични сезони за развој на *Acinetobacter* spp. (зголемена потреба за механичка вентилација во критичните сезони). (105, 106, 107, 160-162) Во нашето истражување сезонските варијации на дистрибуцијата на *Acinetobacter* spp. во позитивните изолати во целиот примерок, беа анализирани преку сезонскиот индекс (%) за осумгодишниот период. Анализата (канила и тубус) според вредности на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Acinetobacter* spp. беше најмногу изолиран во ноември – 171,67% и декември - 118,33% следено со февруари - 113,33%, март - 110% и јуни - 101,67%. Дополнителната поединечна анализа за канила односно тубус укажа на максимални вредности на сезонскиот индекс над 100% во ноември и декември и на двете места и тоа за консеквентно 171,43% vs. 135,71% и 171,74% vs. 113,04%. Анализата на канила укажа на впечатливо високи вредности на сезонскиот индекс над 100%

во јуни и октомври и тоа 121,4% следено со февруари и мај кога индексот изнесуваше 114,29%. За тубус, впечатливо високи вредности на сезонскиот индекс над 100% согледаваме во февруари, март и април за консеквентно 113,04%. Молекуларната метода која ја користевме во истражувањето беше DiversiLab® системот. DiversiLab® системот е референтна метода за детекција, следење и превенција на интрахоспитални инфекции и болнички епидемии. Со оваа метода беше докажано дека во КАРИЛ има постоење на два различни генотипа на *Acinetobacter* spp. Од испитаните четири соеви на *Acinetobacter* spp. – три соеви имаа високо идентичен генетски профил со сличност од 95%, додека четвртиот сој е сосема различен. Овој наод укажува на постоење на два различни клонови на *Acinetobacter* spp. во КАРИЛ.

Додека развојната тенденција на застапеност на *Acinetobacter* spp. расте, линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати за КАРИЛ укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Pseudomonas aeruginosa* за целиот примерок (тубус и канила) во осумгодишниот период на анализа. Најголема застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ утврдивме во 2012 година (октомври-46,15%) и 2013 година (36,36% - јуни), следено со 2017 година (35,29% - јули). Во четири години (2010, 2011, 2014 и 2015 година) застапеноста на *Pseudomonas aeruginosa* во позитивните изолати на канила и тубус изнесуваше максимално 33,33%. Во три од горе споменатите четири години оваа застапеност на *Pseudomonas aeruginosa* ја регистриравме во месец јули. Анализата на вкупниот примерок (канила и тубус) според вредности на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Pseudomonas aeruginosa* беше најмногу изолиран во ноември – 150,4% и декември – 119,71% следено со јануари – 110,5%, февруари – 107,43%, мај – 110,5% и октомври – 110,5%.

Сезонските индекси на *Acinetobacter* spp. и на *Pseudomonas aeruginosa*, говорат за вредности над 100% (над месечниот просек) највисоки во

ноември, декември и февруари и за двете бактерии (месеци со највисока влажност на воздухот).

Застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017) беше најголема во 2010 година – 43 (11,85%) следено со 2011 година – 40 (10,9%) и 2012 година – 23 (10,0%). Како и трендот на на *Pseudomonas aeruginosa*, добиениот тренд на *Klebsiella* spp. укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Klebsiella* spp. во целиот примерок. Во однос на дистрибуцијата на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила, најголема застапеност имаше во 2013 година (50% - декември) следено со 2017 година (30% - септември). Сезонските варијации т.е. сезонскиот индекс над 100%, покажа вредности над месечниот просек за *Klebsiella* spp. дека била најмногу изолирана во ноември – 160,26%; следено со декември – 134,62% и март – 121,79%. Претходно напоменавме дека месеците ноември и декември исто така се критични за развој и *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*. Интересна е поврзаноста на застапеноста на *Klebsiella* spp. со температурата и влажноста на воздухот. За $p < 0,05$, постои сигнификантна негативна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна температура на воздухот и застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = -0,1972$; $p = 0,0061$). Со растењето на температурата сигнификантно се намалуваше застапеноста на *Klebsiella* spp. За просечната влажност на воздухот пак, за $p < 0,05$, согледавме постоење на сигнификантна позитивна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста на *Klebsiella* spp. во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192) = 0,1584$; $p = 0,0281$). Со растењето на влажноста на воздухот, сигнификантно се зголемуваше и застапеноста на *Klebsiella* spp. Во студија за сезноски варијации и климатски промени се добиле резултати дека со пораст на просечната влажност на воздухот во

зимските месеци се случуваат значителни промени во времето за појава на *инфекција. (163)

Во домашната и странската литература соевите на MRSA се идентификувани како најчести Грам-позитивни причинители. Како што напоменавме и претходно, *Acinetobacter spp.* ги истиснува овие микроорганизми од болничкиот био-систем, но микроорганизмот сеуште се одржува во средината. (140-144)

Застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017) беше најголема во 2016 година – 24 (12,7%) следено со 2010 година – 33 (9,1%) и 2014 година – 14 (8,09%). Добиениот тренд за застапеноста на MRSA укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на MRSA само во канила, додека во тубус забележуваме тенденција на пораст која се одразува и на трендот на целиот примерок (тубус и канила). Во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година, најголема застапеност на MRSA имаше во 2014 година (30,8% - ноември) следено со 2010 година (26,2% - август). Отсуство на MRSA во позитивните изолати од тубус и канила согледавме во различен број на месеци во секоја од анализираниите години (2010-2017). Отсуство на MRSA во позитивните изолати од тубус забележавме во секоја од осумтте анализирани години. Максималното отсуство на MRSA во позитивен изолат од тубус изнесуваше 8 месеци, а истото го регистриравме во 2013 и 2015 година. Посебно впечатливо беше отсуството на MRSA во изолати од канила во цела 2013 година, како и 10 месеци во 2012 година, 9 месеци во 2017 година и по минимум 6 месеци во останатите години од анализираниот период. Анализата на целиот примерок (канила и тубус) според вредностите на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека MRSA тие биле најголеми во ноември – 179,68% следено со февруари – 160,64% и април – 130,52%. За $p > 0,05$, согледавме постоење на несигнификантна позитивна слаба линеарна корелација помеѓу просечната месечна влажност на воздухот и застапеноста

на MRSA во примерокот на позитивни изолати од тубус и канила (Spearman Rank Order Correlations: $R(192)=0,1281$; $p=0,0767$). Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемува и застапеноста на MRSA.

Непосредно после *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и MRSA, беше направена анализа на целиот примерок на позитивни изолати со фокус на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*. Овие три бактериски изолати се со застапеност од петто до седмо место.

Линискиот дијаграм на варијациите како и развојната тенденција (трендот) на застапеноста на *Enterobacter* spp. и *Escherichia coli* во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) за КАРИЛ (2010-2017) укажа на тенденција на благо опаѓање на *Enterobacter* spp. и *Escherichia coli*, додека линискиот дијаграм на варијациите на *Enterococcus* spp. како и развојната тенденција (трендот) на негова застапеноста укажа на тенденција на растење. Анализата на целиот примерок (канила и тубус) според вредностите на сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Enterobacter* spp. беше најмногу изолирана во март – 175,44% следено со континуирано висока изолираност во целиот периодот од јули-декември со вредности на сезонскиот индекс од 109,65% - 131,58, додека вредностите на сезонскиот индекс за *Enterococcus* spp. над 100%, односно над месечниот просек, беа највисоки во месец февруари – 213,18% следено со месец март – 174,42% и месец ноември – 155,04%. Вредностите на сезонскиот индекс за *Escherichia coli* над 100%, односно над месечниот просек, беа највисоки во месеците март и јуни – 196,08% следено со месец јануари – 147,06% и месец мај – 122,55%. Добиените резултати за сезонските варијации на овие три бактерии укажуваат дека март месец е критичен за развој на овие микоорганизми во КАРИЛ. Согласно корелационата анализа (Spearman Rank Order Correlations), со растењето на влажноста на воздухот несигнификантно се зголемува и застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* во изолатите од тубус и

канила на КАРИЛ. Со оглед на тоа дека овие бактерии имаат фекално потекло и се оддржуваат во води и при ниски температури, нашите резултати содејствуваат согласно нивните епидемиолошки карактеристики. (82, 145-147)

Магичниот круг на колонизација и инфекција на пациентот, ширењето и одомаќинувањето на микроорганизмите во хоспиталната (нежива) средина, како и колонизација на здравствениот персонал и другите пациенти им овозможува на овие бактерии да останат главни компоненти на еко-системот во Клиниката за анестезија, реанимација и интензивна нега во периодот од 2010 до 2017 година.

Потребна е континуирана микробиолошка контрола на неживата средина во болниците и систематско следење на микрофлората во болничките еко-системи со цел да се направат корекции во превентивните мерки.

Со утврдување на колонизаторите и ендемичните соеви во болничкиот еко-систем, можно е да се предвиди инфекција, дијагноза и соодветна терапија, како и да се преземат мерки за превенција на нозокомијални инфекции предизвикани од овие бактерии. Особено со одредувањето на сезонските варијации на бактериите, може уште поспецифично да се делува во критичните сезони за развој на овие патогени.

Резултатите од оваа дисертација може да се искористат за превентивно предвидување на развојот на најзастапените бактерии, преку нивната сезонска застапеност, со што ќе се подобри и унапреди здравјето на пациентите, ќе ги намали болничките денови и трошоците за лекување.

ЗАКЛУЧОЦИ

9. ЗАКЛУЧОЦИ

Согласно поставените цели и добиените резултати од направеното истражување се добија следните заклучоци:

9.1. Застапеноста на бактериите на ендотрахеалните тубуси и назални канили кај пациентите од КАРИЛ ги покажа следните специфики:

9.1.1. Колонизацијата на ендотрахеалните канили и тубуси е голема (во 80,36% од испитуваните примероци), со широк диверзитет на бактерии. Изолатите од тубус за $p < 0,05$, имаат сигнификантно поголема веројатност да бидат негативни споредено со изолатите од канила ($p = 0,00001$).

9.1.2. Најзастапени беа седум бактериски причинители од позитивните наоди. Грам-негативните бактерии - *Acinetobacter* spp. (36,96%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,07%) и *Klebsiella* spp. (8,26%), па Грам-позитивните бактерии: MRSA (6,88%); Coagulase negative *Staphylococcus* - Methicillin resistant (3,44%); *Enterococcus* spp. (3,29%) и *Enterobacter* spp. (2,87%). Првите најзастапени четири бактериски изолати (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и MRSA) беа идентични и во целиот примерок на позитивни изолати и поединечно во изолатите од тубус односно канила.

9.1.3. *Acinetobacter* spp. е статистички сигнификантно повеќе застапен во тубус во однос на канила, а *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella* spp. се сигнификантно позастапени во канила, отколку во тубус.

9.1.4. Не беше утврдена статистички значајна разлика помеѓу застапеноста на MRSA во тубус и во канила ($p > 0,05$).

9.1.5. Развојната тенденција (трендот) за застапеноста на *Acinetobacter* spp во целиот примерок на позитивни наоди како и поединечно во тубус односно канила во КАРИЛ (2010-2017) покажува тенденција на растење во двата примерока - најголема застапеност на *Acinetobacter* spp. имало во 2017 година (46,0%), а трендот за *Pseudomonas aeruginosa* покажува тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Pseudomonas aeruginosa* за целиот примерок (тубус и канила) во осумгодишниот период на анализа. Добиениот

тренд на *Klebsiella* spp. укажува на тенденција на опаѓање на позитивните изолати на *Klebsiella* spp. во целиот примерок.

9.1.6. Застапеноста на MRSA во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) од КАРИЛ во периодот (2010-2017) беше најголема во 2016 година – 24 (12,7%) следено со 2010 година – 33 (9,1%) и 2014 година – 14 (8,09%). Добиениот тренд за застапеноста на MRSA покажува тенденција на опаѓање на позитивните изолати на MRSA само во канила, додека во тубус забележуваме тенденција на пораст.

9.1.7. Трендовите на следните три најзастапени бактерии укажаа дека застапеноста на *Enterobacter* spp. и *Escherichia coli* во целиот примерок на позитивни изолати (тубус и канила) за КАРИЛ (2010-2017) имаат тенденција на благо опаѓање, додека застапеноста на *Enterococcus* spp. има тенденција на раст.

9.2. Потврда и приказ на сезонските варијации на најчесто изолираните патогени - предизвикувачи на интрахоспитални инфекции:

9.2.1. Дистрибуцијата на *Acinetobacter* spp. на месечно ниво во целиот примерок на позитивни изолати од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година покажала најголема застапеност во 2013 година (75% - јануари) следено со 2015 година (66,67% - јули) и 2011 година (64% - декември и 61,9% - јуни). Сезонскиот индекс покажа дека *Acinetobacter* spp. беше најмногу изолиран во ноември – 171,67% и декември - 118,33% следено со февруари - 113,33%, март - 110% и јуни - 101,67%.

9.2.2. Дистрибуцијата на *Pseudomonas aeruginosa* на месечно ниво во целиот примерок од КАРИЛ за периодот 2010-2017 година покажала најголема застапеност во 2012 година (октомври-46,15%) и 2013 година (36,36% - јуни) следено со 2017 година (35,29% - јули). Сезонскиот индекс над 100% односно над месечниот просек, укажа дека *Pseudomonas aeruginosa* беше најмногу изолиран во ноември – 150,4% и декември – 119,71% следено со јануари – 110,5%, февруари – 107,43%, мај – 110,5% и октомври – 110,5%.

9.2.3. Во однос на месечната дистрибуција на *Klebsiella* spp. во тубус и канила, најголема застапеност имаше во 2013 година (50% - декември) следено со 2017 година (30% - септември). Сезонските варијации на *Klebsiella* spp. говорат дека во позитивните изолати од КАРИЛ била најмногу изолирана во ноември – 160,26%; следено со декември – 134,62% и март – 121,79%. Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемуваше и застапеноста на *Klebsiella* spp. во целиот примерок за испитуваниот период.

9.2.4. Најголема застапеност на MRSA во примероците имаше во 2014 година (30,8% - ноември) следено со 2010 година (26,2% - август). Вредностите на сезонскиот индекс за MRSA биле најголеми во ноември – 179,68% следено со февруари – 160,64% и април – 130,52%. Со растењето на влажноста на воздухот сигнификантно се зголемуваше и застапеноста на MRSA.

9.2.5. Со растењето на влажноста на воздухот се зголемува застапеноста на *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* во изолатите од тубус и канила на КАРИЛ, а согласно сезонските варијации на овие три бактерии, месец март е најкритичен за развој на трите бактерии.

9.3. Молекуларните испитувања на изолатите *Acinetobacter* spp. со автоматизираната молекуларна платформа (DiversiLab® систем) докажаа постоење на два различни клонови на *Acinetobacter* spp. во КАРИЛ.

9.4. Големиот број на позитивни наоди добиени во испитуваните примероци и податоците од литература потврдуваат дека превенцијата на интрахоспиталните инфекции има особено значење:

9.4.1. Добиените согледувања од направеното истражување укажуваат дека детекцијата на најчестата микрофлора во КАРИЛ може да се искористи за превенција, дијагностицирање, емпириска терапија и намалување на интрахоспиталните инфекции предизвикани од најчесто детектираните бактерии.

9.4.2. Со одредување на сезонските варијации на најчестите бактерии од хоспиталната средина се овозможува преземање на посилни глобални и сезонски специфични мерки на претпазливост во болниците, во критичните сезони, со што ќе се подобри и унапреди здравјето на пациентите, ќе ги намали болничките денови и трошоците за лекување.

ЛИТЕРАТУРА

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Custović A, Zulčić-Nakić V, Ascerić M, Hadzić S. Surveillance of intrahospital infections at the clinic for gynaecology and obstetrics. *Bosn J Basic Med Sci.* 2009; 9(1):66–70.
2. Data and Statistics | HAI | CDC. Available from: <http://www.cdc.gov/HAI/surveillance/>
3. Report of European Science Foundation. 2005. Available from: <https://www.escmid.org/>
4. Поповска Јовановска, К. Нозокомијални инфекции. Неживата средина во контрола и превенција на нозокомијалните инфекции. Скопје, Р. Македонија: НИКО Компани; 2003. стр. 28; 34; 37-39
5. Поповска К. и соработници. Интрахоспитални инфекции. Мултифакторски пристап за превенција на нозокомијалните инфекции. Скопје: Дејо Интернационал; 2014
6. A. A. Forder. A brief history of infection control - past and present. *S Afr Med J.* 2007 Nov; 97(11 Pt 3): 1161–1164.
7. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M Bin. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; Volume 11:2321–33.
8. Amann S, Neef K, Kohl S. Antimicrobial resistance (AMR). *Eur J Hosp Pharm.* 2019; 26(3):175–7.
9. Kritsotakis E, Kontopidou F, Astrinaki E, Roubelaki M, Ioannidou E, Gikas A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist.* 2017; Volume 10:317–28.
10. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015; 91(3):211–7.
11. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2015 Oct; 35(10):949–62.

12. Britt NS, Ritchie DJ, Kollef MH, Burnham C-AD, Durkin MJ, Hampton NB, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: Shifting burden of disease? *Am J Infect Control*. 2018; 46(10):1092–6.
13. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016; 387(10014):176–87.
14. Baker AW, Dicks K V., Durkin MJ, Weber DJ, Lewis SS, Moehring RW, et al. Epidemiology of Surgical Site Infection in a Community Hospital Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37(5):519–26.
15. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017; 7(5):478–82.
16. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(6):229–41.
17. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinical microbiology laboratory: implications for patient care and antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Rep*. 2017; 9(1).
18. Dancer SJ. Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(4):665–90.
19. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(11):1690–9.
20. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(11):996–1011.
21. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5):309–32.

22. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 1991; 324(6):377–84.
23. Cillóniz C, Dominedò C, Torres A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care.* 2019; 23(1):79.
24. Anderson DJ, Kaye KS. Controlling Antimicrobial Resistance in the Hospital. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(4):847–64.
25. Brinkmann I, Kibuule D. Effectiveness of antibiotic stewardship programmes in primary health care settings in developing countries. *Res Soc Adm Pharm.* 2019
26. Irek EO, Amupitan AA, Obadare TO, Aboderin AO. A systematic review of healthcare-associated infections in Africa: An antimicrobial resistance perspective. *Afr J Lab Med.* 2018 ;7(2).
27. Salmanov AG, Vdovychenko SY, Litus OI, Litus VI, Bisyuk YA, Bondarenko TM, et al. Prevalence of health care–associated infections and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: Results of a multicenter study (2014-2016). *Am J Infect Control.* 2019; 47(6):e15–20.
28. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(1):1–18.
29. Mitchell BG, Shaban RZ, MacBeth D, Wood C-J, Russo PL. The burden of healthcare-associated infection in Australian hospitals: A systematic review of the literature. *Infect Dis Heal.* 2017; 22(3):117–28.
30. Castro-Sánchez E, Holmes AH. Impact of organizations on healthcare-associated infections. *J Hosp Infect .* 2015; 89(4):346–50.
31. Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, et al. Extra length of stay and costs because of health care–associated infections at a German university hospital. *Am J Infect Control.* 2016; 44(2):160–6.
32. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377(9761):228–41.

33. Jarvis WR. Selected Aspects of the Socioeconomic Impact of Nosocomial Infections: Morbidity, Mortality, Cost, and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996; 17(8):552–7.
34. Guggenbichler JP, Assadian O, Boeswald M, Kramer A. Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials - catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2011; 6(1):Doc18.
35. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* (London, England). 2003; 361(9374):2068–77.
36. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit Associated with Invasive Medical Devices. *Curr Infect Dis Rep*. 2001; 3(6):487–95.
37. Hassan EA, Elsherbiny NM, Abd El-Rehim AS, Soliman AMA, Ahmed AO. Health care-associated infections in pre-transplant liver intensive care unit: Perspectives and challenges. *J Infect Public Health*. 2018; 11(3):398–404.
38. Frickmann H, Bachert S, Warnke P, Podbielski A. Validated measurements of microbial loads on environmental surfaces in intensive care units before and after disinfecting cleaning. *J Appl Microbiol*. 2018; 124(3):874–80.
39. Van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016; 315(14):1469.
40. Hu H, Johani K, Gosbell IB, Jacombs ASW, Almatroudi A, Whiteley GS, et al. Intensive care unit environmental surfaces are contaminated by multidrug-resistant bacteria in biofilms: combined results of conventional culture, pyrosequencing, scanning electron microscopy, and confocal laser microscopy. *J Hosp Infect*. 2015; 91(1):35–44.
41. Trubiano JA, Padiglione AA. Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015; 16(12):598–602.
42. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31(3):535–50.
43. Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology. *Médecine Mal Infect*. 2015; 45(1–2):34–40.

44. Iwuafor AA, Ogunsola FT, Oladele RO, Oduyebo OO, Desalu I, Egwuatu CC, et al. Incidence, Clinical Outcome and Risk Factors of Intensive Care Unit Infections in the Lagos University Teaching Hospital (LUTH), Lagos, Nigeria. Lazzeri C, editor. PLoS One. 2016; 11(10):e0165242.
45. Ferrer M, Difrancesco LF, Liapikou A, Rinaudo M, Carbonara M, Li Bassi G, et al. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. Crit Care. 2015; 19(1):450.
46. Tigen ET, Dogru A, Koltka EN, Unlu C, Gura M. Device-Associated Nosocomial Infection Rates and Distribution of Antimicrobial Resistance in a Medical-Surgical Intensive Care Unit in Turkey. Jpn J Infect Dis. 2014; 67(1):5–8.
47. Alp E, Altun D, Cevahir F, Ersoy S, Cakir O, McLaws M-L. Evaluation of the effectiveness of an infection control program in adult intensive care units: A report from a middle-income country. Am J Infect Control. 2014; 42(10):1056–61.
48. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. Acta Anaesthesiol Scand. 2006; 50(10):1192–7.
49. Alp E, Cookson B, Erdem H, Rello J, Akhvlediani T, Akkoyunlu Y, et al. Infection control bundles in intensive care: an international cross-sectional survey in low- and middle-income countries. J Hosp Infect. 2019; 101(3):248–56.
50. Masse J, Elkalioubie A, Blazejewski C, Ledoux G, Wallet F, Poissy J, et al. Colonization pressure as a risk factor of ICU-acquired multidrug resistant bacteria: a prospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36(5):797–805.
51. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 2009; 302(21):2323.
52. Datta P, Rani H, Chauhan R, Gombar S, Chander J. Health-care-associated infections: Risk factors and epidemiology from an intensive care unit in Northern India. Indian J Anaesth. 2014; 58(1):30.
53. Öncül O, Öksüz S, Acar A, Ülkür E, Turhan V, Uygur F, et al. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: Analysis of an eleven-year active surveillance. Burns. 2014; 40(5):835–41.

54. Ille I, Mayr A, Kreidl P, Brühwasser C, Hinterberger G, Fritz A, et al. Cross-sectional point prevalence survey to study the environmental contamination of nosocomial pathogens in intensive care units under real-life conditions. *J Hosp Infect.* 2018; 98(1):90–5.
55. Kim H-J, Jeong E, Choe PG, Lee S-M, Lee J. Intensive Care Unit Relocation and Its Effect on Multidrug-Resistant Respiratory Microorganisms. *Acute Crit Care.* 2018; 33(4):238–45.
56. Russotto V, Cortegiani A, Fasciana T, Iozzo P, Raineri SM, Gregoretti C, et al. What Healthcare Workers Should Know about Environmental Bacterial Contamination in the Intensive Care Unit. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1–7.
57. Iordanou S, Middleton N, Papathanassoglou E, Raftopoulos V. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):607.
58. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, García-Horton A, López-Velázquez M, Ñamendys-Silva S, Volkow-Fernández P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1):274.
59. Locci R, Peters G, Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices. IV. Scanning electron microscopy of intravenous catheters invaded by yeasts. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg B.* 1981; 173(6):419–24.
60. Lorente L, Henry C, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care.* 2005; 9(6):R631–5.
61. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010; 10(1):66.
62. Fact sheet of World Health Organization: Health-care associated infections. http://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf
63. Diaz E, Rodríguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care.* 2005; 50(7):900–6; discussion 906–9.
64. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005; 50(6):725–39; discussion 739–41.

65. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25(10):1072–6.
66. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1):158–62.
67. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996; 275(11):866–9.
68. Rello J, Lorente C, Diaz E, Bodi M, Boque C, Sandiumenge A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest.* 2003; 124(6):2239–43.
69. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA.* 1998; 279(20):1605–6.
70. Hurley JC. Inapparent outbreaks of ventilator-associated pneumonia: an ecologic analysis of prevention and cohort studies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(4):374–90.
71. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972; 77(5):701–6.
72. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(3):309–19.
73. Schierholz JM, Beuth J. Implant infections: a haven for opportunistic bacteria. *J Hosp Infect.* 2001; 49(2):87–93.
74. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6):848–54.
75. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, Pérez-Jiménez C, Ñamendys-Silva SA, Sandoval-Hernández S, Volkow-Fernández P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 2015; 31:31–4.
76. Rosenthal VD. Device-associated nosocomial infections in limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Am J Infect Control.* 2008; 36(10):S171.e7–12.

77. Dogru A, Sargin F, Celik M, Sagiroglu AE, Goksel MM, Sayhan H. The rate of device-associated nosocomial infections in a medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in Turkey: one-year outcomes. *Jpn J Infect Dis.* 2010; 63(2):95–8.
78. Ramirez Barba EJ, Rosenthal VD, Higuera F, Oropeza MS, Hernández HT, López MS, et al. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in four Mexican public hospitals. *Am J Infect Control.* 2006; 34(4):244–7.
79. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. *Ann Intern Med.* 2006; 145(8):582–91.
80. Popovska Jovanovska K, Detection of Carbapenemase resistant *Acinetobacter baumannii* international (European) clone II lineage in surgical ICU - Clinical center Skopje, IFIC, 2012; 24-25
81. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One.* 2011; 6(9):e25298.
82. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(10):934–40.
83. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(2):148–65.
84. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(7):1938–41.
85. Fukuta Y, Clarke LG, Shields RK, Wagener MM, Pasculle AW, Doi Y. Lack of seasonality in the occurrence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33(10):1051–2.
86. Retalliau HF, Hightower AW, Dixon RE, Allen JR. *Acinetobacter calcoaceticus*: a nosocomial pathogen with an unusual seasonal pattern. *J Infect Dis.* 1979; 139(3):371–5.

87. Nelson RE, Schweizer ML, Perencevich EN, Nelson SD, Khader K, Chiang H-Y, et al. Costs and Mortality Associated With Multidrug-Resistant Healthcare-Associated *Acinetobacter* Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37(10):1212–8.
88. Kim YA, Kim JJ, Won DJ, Lee K. Seasonal and Temperature-Associated Increase in Community-Onset *Acinetobacter baumannii* Complex Colonization or Infection. *Ann Lab Med*. 2018; 38(3):266.
89. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2015; 38:32–5.
90. Shamsizadeh Z, Nikaeen M, Nasr Esfahani B, Mirhoseini SH, Hatamzadeh M, Hassanzadeh A. Detection of antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospital environments: potential sources for transmission of *Acinetobacter* infections. *Environ Health Prev Med*. 2017; 22(1):44.
91. Hurley JC. World-wide variation in incidence of *Acinetobacter* associated ventilator associated pneumonia: a meta-regression. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1):577.
92. Da Silveira M, da Silva LP, de Oliveira Emídio ZP, Fortaleza CMCB. Weather, climate control, and imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*: an ecological approach. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39(9):1133–5.
93. Sagi HC, Cooper S, Donahue D, Marberry S, Steverson B. Seasonal variations in posttraumatic wound infections after open extremity fractures. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(6):1073–8.
94. Safari M, Mozaffari Nejad AS, Bahador A, Jafari R, Alikhani MY. Prevalence of ESBL and MBL encoding genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients of intensive care units (ICU). *Saudi J Biol Sci*. 2015; 22(4):424–9.
95. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(5):416–23.
96. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268–81.

97. Burnham JP, Feldman MF, Calix JJ. Seasonal Changes in the Prevalence of Antibiotic-Susceptible *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* Complex Isolates Result in Increased Multidrug Resistance Rates During Winter Months. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(6).
98. Segagni Lusignani L, Starzengruber P, Dosch V, Assadian O, Presterl E, Diab-Elschahawi M. Molecular epidemiology of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Wien Klin Wochenschr.* 2017; 129(21–22):816–22.
99. García-Arata MI, Alarcón T, López-Brea M. Emergence of resistant isolates of *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex in a Spanish Hospital over a five-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15(6):512–5.
100. Gong Z, Li J, Luo H, Zhan D, Liu X, Gao C, et al. Low-temperature laminar flow ward for the treatment of multidrug resistance *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020
101. Pailhoriès H, Tiry C, Eveillard M, Kempf M. *Acinetobacter pittii* isolated more frequently than *Acinetobacter baumannii* in blood cultures: the experience of a French hospital. *J Hosp Infect.* 2018; 99(3):360–3.
102. Yin T, Chiang M-C, Liaw J-J, Kuo S-C, Chen T-L, Katherine Wang K-W. Clinical characteristics of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in patients receiving total parenteral nutrition. *J Chinese Med Assoc.* 2012; 75(3):102–8.
103. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2019; 8(1):1747–59.
104. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(5):692–9.
105. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5):1133–7.

106. Siau H, Yuen KY, Wong SS, Ho PL, Luk WK. The epidemiology of *Acinetobacter* infections in Hong Kong. J Med Microbiol. 1996; 44(5):340–7.
107. Crowe M, Towner KJ, Humphreys H. Clinical and epidemiological features of an outbreak of acinetobacter infection in an intensive therapy unit. J Med Microbiol. 1995; 43(1):55–62.
108. Petrovska B., Popovska K., Zdravkovska M., Petrovska M., Stojkova V., Osmani D., Memeti Sh., Kirovska Petreska E. Seasonal variation of endemic strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from intubated surgical ICU patients. Medicus. 2014; Vol. 19 (2): 268 - 272. 2.
109. Petrovska B., Memeti Sh., Kakaraskoska-Boceska B., Osmani D., Pollozhani A., Popovska K. Seasonal variation in Gram-negative bacteria as agents of intra-hospital infections. Medicus 2015, Vol. 21 (1): 82-389
110. Petrovska Basovska B., Jankoska G., Kakaraskoska-Boceska B., Memeti Sh., Osmani D., Kochinski D., Petrovska M., Popovska K. Colonizing Flora Dynamics in Intubated Surgical ICU Patients. Acta Microbiologia Bulgarica. 2018; Vol. 3 (2): 106 - 110.
111. Пановски Н. и соработници. *Pseudomonas* и псеудомонади. Во: Учебник по медицинска микробиологија и паразитологија – специјален дел. Катедра за микробиологија со паразитологија, Медицински факултет, Скопје, Р. Македонија: Дакатлон; 2011, стр. 91-94
112. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF. Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. Int J Infect Dis. 2013; 17(9):e757–61.
113. Remold SK, Purdy-Gibson ME, France MT, Hundley TC. *Pseudomonas putida* and *Pseudomonas fluorescens* Species Group Recovery from Human Homes Varies Seasonally and by Environment. PLoS One. Public Library of Science; 2015; 10(5):e0127704.
114. Psoter KJ, De Roos AJ, Wakefield J, Mayer J, Rosenfeld M. Season is associated with *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young children with cystic fibrosis. Clin Microbiol Infect. 2013 ;19(11):E483–9.
115. Gorski M, Genis A, Awwad A, Lazzaro DR. Seasonal Variation as a Risk Factor for Infectious Keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2014;55(13):1507.
116. Mozioglu E. Fluorescence-based real-time monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* and a simple, continuous screening method for detection of antibiofilm activity. Int J Environ Anal Chem. 2019; 1–10.

117. Abernethy JK, Johnson AP, Guy R, Hinton N, Sheridan EA, Hope RJ. Thirty day all-cause mortality in patients with *Escherichia coli* bacteraemia in England. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(3):251.e1-251.e8.
118. Abernethy J, Guy R, Sheridan EA, Hopkins S, Kiernan M, Wilcox MH, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* bacteraemia in England: results of an enhanced sentinel surveillance programme. *J Hosp Infect*. 2017; 95(4):365–75.
119. Deeny SR, van Kleef E, Bou-Antoun S, Hope RJ, Robotham JV. Seasonal changes in the incidence of *Escherichia coli* bloodstream infection: variation with region and place of onset. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(10):924–9.
120. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7:13.
121. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R. Seasonal variations in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:851–854. 45. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(10):947–50.
122. Toval F, Köhler C-D, Vogel U, Wagenlehner F, Mellmann A, Fruth A, et al. Characterization of *Escherichia coli* isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(2):407–18.
123. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(4):589–603.
124. Shah PS, Yoon W, Kalapesi Z, Bassil K, Dunn M, Lee SK. Seasonal variations in healthcare-associated infection in neonates in Canada. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(1):F65–9.
125. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(12):1057–98.
126. Aliyu S, Furuya Y, Larson E. Risk of subsequent health care-associated infection among patients with a bloodstream infection present on hospital admission. *Am J Infect Control*. 2019; 47(2):196–200.

127. Durdu B, Hakyemez IN, Bolukcu S, Okay G, Gultepe B, Aslan T. Mortality markers in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. Springerplus. 2016; 5(1):1892.
128. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin North Am. 2017; 31(3):535–50.
129. Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, et al. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology. Médecine Mal Infect. 2015; 45(1–2):34–40.
130. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung Y-J, Huang AT, et al. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. J Infect Dis 2008; 197(5):752–6.
131. Khan F, Siddiqui N, Sultan A, Rizvi M, Shukla I, et al. Seasonal Variation in *Klebsiella pneumoniae* Blood Stream Infection: A Five Year Study. 2016. Clin Microbiol 5: 247.
132. Rodrigues FS, Clemente de Luca FA, Ribeiro da Cunha A, Fortaleza CMCB. Season, weather and predictors of healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: a case-only study. J Hosp Infect. 2019; 101(2):134–41.
133. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen EGY, Tambyah PA. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014; 14(1):615.
134. Wong PH, von Krosigk M, Roscoe DL, Lau TT, Yousefi M, Bowie WR. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002–2011. BMC Infect Dis. 2014; 14(1):393.
135. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, Perencevich E, Tuite AR, Mermel LA. Geographical Variability in the Likelihood of Bloodstream Infections Due to Gram-Negative Bacteria: Correlation with Proximity to the Equator and Health Care Expenditure. Chuang J-H, editor. PLoS One. 2014; 9(12):e114548.
136. Schwab F, Gastmeier P, Meyer E. The Warmer the Weather, the More Gram-Negative Bacteria - Impact of Temperature on Clinical Isolates in Intensive Care Units. Kluytmans J, editor. PLoS One. 2014; 9(3):e91105.

137. Chen I-L, Lee C-H, Su L-H, Tang Y-F, Chang S-J, Liu J-W. Antibiotic Consumption and Healthcare-Associated Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli at a Large Medical Center in Taiwan from 2002 to 2009: Implicating the Importance of Antibiotic Stewardship. Zhang Q, editor. PLoS One. 2013; 8(5):e65621.
138. Aliyu S, Smaldone A, Larson E. Prevalence of multidrug-resistant gram-negative bacteria among nursing home residents: A systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control. 2017; 45(5):512–8.
139. Asadollahi P, Farahani NN, Mirzaii M, et al. Distribution of the Most Prevalent *Spa* Types among Clinical Isolates of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* around the World: A Review. *Front Microbiol.* 2018;9:163.
140. Gradel KO, Nielsen SL, Pedersen C, Knudsen JD, Østergaard C, Arpi M, et al. Seasonal Variation of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia According to Acquisition and Patient Characteristics: A Population-Based Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(8):946–53.
141. Yuen J, Chung T, Loke A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Contamination in Bedside Surfaces of a Hospital Ward and the Potential Effectiveness of Enhanced Disinfection with an Antimicrobial Polymer Surfactant. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(3):3026–41.
142. Delorme T, Garcia A, Nasr P. A longitudinal analysis of methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* incidence in respect to specimen source, patient location, and temperature variation. *Int J Infect Dis.* 2017; 54:50–7.
143. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(5):592–8.
144. Popovska, K., M. Zdravkovska, M. Jurhar Pavlova. Important changes in dynamic balance and resistance of hospital eco system in surgical intensive care unit in the period of 15 years. *IJIC.* 2009; 5(3):70.
145. Sivert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Cont Hosp Ep.* 2013;34:1–14.

146. Poh CH, Oh HM, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. *J Infect.* 2006;52(5):383–6.
147. Sagara H, Yamamoto T, Sekiryu T, Ogasawara M, Tango T. Seasonal Variation in the Incidence of Late-onset Bleb-related Infection After Filtering Surgery in Japan: The Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 3. *J Glaucoma.* 2016;25(1):8-13
148. DiversiLab® Automated rapid strain typing platform. 2017. Available from: <http://www.biomerieux-diagnostics.com/diversilab>
149. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect;* 2000;6(12):635–43.
150. Higgins PG, Hujer AM, Hujer KM, Bonomo RA, Seifert H. Interlaboratory reproducibility of DiversiLab rep-PCR typing and clustering of *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Med Microbiol. Microbiology Society;* 2012;61(Pt 1):137–41.
151. Pasanen T, Koskela S, Mero S, Tarkka E, Tissari P, Vaara M, et al. Rapid Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* Clones with rep-PCR and Evaluation of Carbapenemase Genes by New Multiplex PCR in Hospital District of Helsinki and Uusimaa. *Public Library of Science;* 2014;9(1):e85854.
152. Versalovic J, de Bruijn FJ, Lupski JR. Repetitive Sequence-based PCR (rep-PCR) DNA Fingerprinting of Bacterial Genomes. In: *Bacterial Genomes.* Boston, MA: Springer US; 1998 p. 437–54.
153. Hiatt KL, Seal BS. Use of Repetitive Element Palindromic PCR (rep-PCR) for the Epidemiologic Discrimination of Foodborne Pathogens. In: *Methods in molecular biology (Clifton, NJ);* 2009. p. 49–58.
154. Spigaglia P, Mastrantonio P. Evaluation of repetitive element sequence-based PCR as a molecular typing method for *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology;* 2003;41(6):2454–7.
155. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Schweizer ML, Callaghan JJ. The Incidence of and Risk Factors for 30-Day Surgical Site Infections Following Primary and Revision Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30(9):47–50.

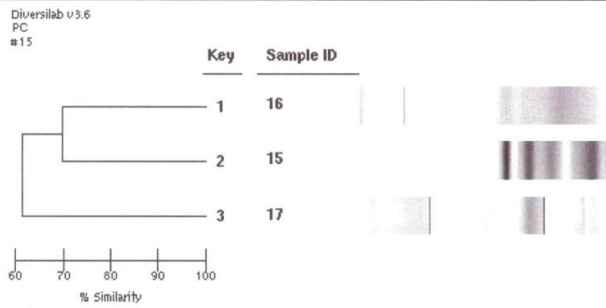
156. Van Kleef E, Green N, Goldenberg SD, Robotham JV, Cookson B, Jit M, et al. Excess length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection: a multi-state modelling approach. *J Hosp Infect.* 2014; 88(4):213–7.
157. Lei J, Han S, Wu W, Wang X, Xu J, Han L. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2016; 44(11):1280–4.
158. Nouetchognou JS, Ateudjieu J, Jemea B, Mesumbe EN, Mbanya D. Surveillance of nosocomial infections in the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon. *BMC Res Notes.* 2016; 9(1):505.
159. Azimirad M, Tajeddin E, Hasani Z, Mirjalali H, Alebouyeh M, Zali MR. Development of a culture-independent method for rapid monitoring of microbial indicators in water samples. *Int J Environ Sci Technol.* 2019; 16(7):3165–70.
160. Zangbar B, Rhee P, Pandit V, Hsu C-H, Khalil M, Okeefe T, et al. Seasonal Variation in Emergency General Surgery. *Ann Surg.* 2016; 263(1):76–81.
161. Sagi HC, Donohue D, Cooper S, Barei DP, Siebler J, Archdeacon MT, et al. Institutional and Seasonal Variations in the Incidence and Causative Organisms for Posttraumatic Infection following Open Fractures. *J Orthop Trauma.* 2017; 31(2):78–84.
162. Martinez ME. The calendar of epidemics: Seasonal cycles of infectious diseases. Kline KA, editor. *PLOS Pathog.* 2018; 14(11):e1007327.
163. Lindsay EA, Tareen N, Jo C-H, Copley LA. Seasonal Variation and Weather Changes Related to the Occurrence and Severity of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018; 7(2):e16–23.

ПРИЛОГ

ПРИЛОГ



DENDROGRAM



SIMILARITY MATRIX

