



T. C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KAN KÜLTÜRÜ ALIMLARINDA ŞİŞE SAYISININ VE ALINAN KAN HACMİNİN BELİRLENMESİ VE
ÜREME ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. AYŞEGÜL TUNA

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2019

T. C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KAN KÜLTÜRÜ ALIMLARINDA ŞİŞE SAYISININ VE ALINAN KAN HACMİNİN BELİRLENMESİ VE
ÜREME ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. AYŞEGÜL TUNA

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BİRGÜL KAÇMAZ

KIRIKKALE

2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kan Kültürlerinde Kullanılan Tanımlamalar (15)	4
2.2. Kan Kültürünün Klinik Kullanımdaki Yeri	5
2.2.1. Kan Kültürlerinin Tanı ve Prognoz Belirlemedeki Önemi.....	5
2.2.2. Kan Kültürlerinin Alınma Endikasyonları.....	6
2.2.3. Kan Kültürlerinin Alınmasında Genel Kurallar	6
2.2.4. Klinik Laboratuvar İletişimi.....	7
2.3. Örnek Alımı ve Kandan Patojen Saptanmasında Kritik Faktörler.....	8
2.3.1. Kandan Patojen Saptanmasında Kritik Faktörler	8
2.3.2. Cilt Dezenfeksiyonu ve Kültür Kontaminasyonun Önlenmesi	12
2.3.3. Kan Kültürü Alımı	12
2.3.4. İstem Formunda Olması Gereken Bilgiler	13
2.4. Kan Kültürü Yöntemleri	13
2.4.1. Manuel Kan Kültürü	14
2.4.2. Otomatize Kan Kültürü Sistemleri.....	15
2.5. Kan Kültürlerinin İnkübasyonu ve İncelenmesi.....	16
2.5.1. Otomatize Kan Kültür Sistemleri ile İnkübasyon	16
2.5.2. Otomatize Olmayan Sistemlerde İnkübasyon Süresi ve Pozitif Kan Kültürlerinin Saptanması.....	17
2.5.3. Pozitif Saptanan Kan Kültürlerinde Yapılması Gerekenler.....	17
2.6. Pozitif Kültür Sonuçlarının ve Kontaminasyonların Değerlendirilmesi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
3.1. Etik Kurul Onayı	24
3.2. Mikrobiyolojik Teknikler.....	24
3.2.1. BacT/ALERT® Kan Kültür Sistemi (bioMérieux Inc., Durham, NC).....	24

3.2.2. VITEK®2 Sistemi İdentifikasyon ve Antimikrobiyal Duyarlılık Sistemi (bioMérieux Inc., Durham, NC)	24
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Kan Kültür Şişelerine Ait Tanımlayıcı Veriler	26
4.2. Kan Kültürlerine Ait Korelasyon ve Karşılaştırma Verileri	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50



Tablo-Şekil Dizini

Tablo 1. Olgu rapor formu	23
Tablo 2. Kliniklere göre gönderilen kan kültür şişelerinin dağılımı.....	27
Tablo 3. Hasta sayısı ve eş zamanlı alınan kan kültür şişe sayıları	27
Tablo 4. Kan kültür şişesine alınan kan miktarının değerlendirilmesi	27
Tablo 5. Kan kültürlerinin üreme sonuçları	28
Tablo 6. Kliniklere göre alınan şişe sayıları	30
Tablo 7. Dahili ve cerrahi kliniklere göre alınan şişe sayılarının karşılaştırılması	30
Tablo 8. Tek şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları	31
Tablo 9. İki şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları	32
Tablo 10. Üç şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları.....	33
Tablo 11. Dört şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları.....	33
Tablo 12. Kan kültür şişe sayısına göre etken ve negatif üreme karşılaştırması	34
Tablo 13. Alınan kan kültürlerinin sayı ve hacim olarak değerlendirilmesi	34
Tablo 14. Alınan kan hacmine göre kültür sonucu	35
Tablo 15. Şişe sayısı ve alınan kan hacimlerine göre etken oranları (Kontaminant örnekler çıkartıldı)	36
Şekil 1. Etken mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerinin inkübasyon süreleri...37	
Tablo 16. Etken mikroorganizmaların üretildiği şişelerin alınan kan hacmine göre inkübasyon süreleri.....	37
Şekil 2. Kontaminant bakteri üretilen kan kültür şişelerinin inkübasyon süreleri.....	38
Şekil 3. Etken mikroorganizmaların üretildiği şişelere koyulan kan hacmi (mg)	39
Tablo 17. Branş türüne göre kontaminasyon oranları	40
Tablo 18. Bölümlere göre kontaminasyon oranları	41

TUTANAK

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Ayşegül TUNA'nın "Kan Kültürü Alımlarında Şişe Sayısının ve Alınan Kan Hacminin Belirlenmesi ve Üreme Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Ayşegül TUNA, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 10.06.2019

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji AD Başkanı
Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kenan HİZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD Başkanı

Üye

Prof. Dr. Kenan HİZEL
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Dış No: 5724 Dış Tez No: 5724

Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Üye

Kırıkkale Üniversitesi
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Dış No: 5724 Dış Tez No: 5724

KISALTMALAR

APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CLSI:	Clinical Laboratory Standarts Institute
CO ₂ :	Karbon dioksit
EUCAST:	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
gr:	Gram
H ₂ :	Hidrojen gazı
KNS:	Koagülaz negatif stafilokok
mg:	Miligram
MIK:	Minimum inhibitör konsantrasyon
ml:	Mililitre
N ₂ :	Azot gazı
O ₂ :	Oksijen gazı
pO ₂ :	Parsiyel oksijen basıncı
°C:	Santigrat derece

TEŞEKKÜR

Bölüme başladığım ilk günden, tezimin yazılmasına kadar her aşamada bilgisinden yararlandığım ve benden desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak beni geliştiren, her türlü bilimsel desteği esirgmeden biz asistanlarına veren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ, Sayın Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU AÇIKGÖZ ve Sayın Prof. Dr. Dilek KILIÇ'a çok teşekkür ederim. Tüm bunlara ek olarak bize ağabeylik yapan her sıkıntımızda yanımızda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serdar GÜL'e çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım süre boyunca hem abim hem kıdemlim olan sevgili dostum Okan ÇALIŞKAN'a, kardeş bildiğim ve birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim bu yabancı şehirde ailem olan değerli asistan arkadaşlarım Gökçe AYVAZ'a, Burçin TUNCEL'e, Hatice BULUT'a ve İlknur AKKUŞ'a çok teşekkür ederim. Başladığım ilk günden itibaren bilgi ve becerilerime katkı sağlayan tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tıp fakültesi hayatım ve uzmanlık eğitimim dahil yaşamımın her alanında yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini eksik etmeyen, benimle birlikte tüm sorunları göğüsleyen anneme, babama, kardeşime çok teşekkür ederim. Karşılaştığım gün için şanslı hissettiğim, tüm sorunlarıma benle birlikte göğüs geren, bana güç veren, hayat arkadaşım ve sevgili eşim Onur TUNA'ya çok teşekkür ederim. İyiki varsınız. Uzmanlık eğitimimin sonlarına yetişen ancak tez yazım döneminde küçük tekmeleriyle bana destek olan "Kıvanç"ım sen de iyi ki varsın.

Bugünlere gelmeme destek olan herkese sevgilerimi sunarım...

ÖZET

TUNA A, Kan Kültürü Alımlarında Şişe Sayısının ve Alınan Kan Hacminin Belirlenmesi ve Üreme Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

Kan kültürü uygulama rehberlerinde bakteremi veya fungemi şüphesi varlığında erişkinlerde iki ayrı venden en az 2-4 adet kan kültür şişesi içine 5-10 ml kan alınması önerilmektedir. Çalışmamızda erişkin hastalardan alınan kan kültür şişe sayısı ve alınan kan miktarının uygunluğu ve üreme üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 1.09.2016 - 1.09.2017 tarihleri arasında, kliniklerde yatan erişkin hastalardan alınan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürleri dahil edilmiştir. Hastalardan 24 saat içinde alınan kan kültür şişeleri, şişe sayısına göre “uygun”, “uygun değil” ve alınan kan hacimlerine göre “yetersiz”, “uygun”, “fazla” olarak değerlendirilmiştir. Üreme sonuçları ile hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiş, etken/kontaminasyon ayrımı yapılmıştır. Veri analizi için SPSS 20 paket programı, grupların karşılaştırılması için ki-kare ve Kruskal Wallis testi kullanılmış, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bazı grupların karşılaştırılmasında rölatif pozitiflik hesaplanmıştır.

Çalışmada 874 hastadan toplam 1557 adet kan kültürü değerlendirilmiştir. 202 (%13) hastadan tek kan kültürü alınırken, 832 (%53.4) kan kültürü şişesinin yetersiz hacimde kan içerdiği görülmüştür. Kan kültürlerinin %17.5’inde etken mikroorganizmalar, %8.2’sinde ise kontaminant mikroorganizmalar üretilmiştir. Kan kültürü şişe sayısı ile mikroorganizmaların üreme oranları karşılaştırıldığında, tek şişeye karşı iki şişe kan kültürü alınmasıyla etken mikroorganizmaların, iki şişeye karşı tek şişe alınmasıyla da kontaminant bakterilerin üreme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Alınan kan hacminin mikroorganizmaların üreme oranları üzerinde bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak; rehberlerin önerisine uygun olarak kan kültürü alımlarında en az iki adet kültür şişesi kullanılmasını öneriyoruz. Alınacak kan

hacminin belirlenmesinde hastanın klinik durumu da deęerlendirilerek yapılacak olan prospektif ve çok merkezli çalıřmalara ihtiyaç vardır. Hastanemizde kontaminasyon oranlarının dūřurılması için dūzenli eęitimlerin planlanması gerekmektedir. Eęitimlere ek olarak kan kūltūru alım takımlarının oluřturulmasının maliyeti azaltarak daha yararlı olabileceęi sonucuna varılmıřtır.

Anahtar kelimeler: otomatize sistemler, kan dolařımı enfeksiyonu, kan hacmi, kan kūltūru, kan kūltūr řiře sayısı



ABSTRACT

TUNA A, Determination of bottle number and blood volume collected in blood cultural samples and their effects on bacterial yield, University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis of Speciality, Kırıkkale, 2019

In guidelines on blood cultures, it has been suggested to collect 5-10 ml blood sample at least in 2-4 blood culture bottles from two different veins in adults in the presence of suspicion of bacteremia or fungemia. In our study it was aimed to evaluate the appropriateness of number of blood culture bottles and amount of blood and their effects on bacterial yield in adult patients.

The blood cultures obtained from hospitalised adult patients and blood cultures sent to Kırıkkale University Medical Faculty Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory between 1.9.2016 and 1.9.2017 were included in this study. The number of blood culture bottles obtained from patients in 24 hours were classified as appropriate and inappropriate and also blood amounts were classified as inadequate, adequate and overage. Blood culture results were evaluated respectively and causative/contamination distinction was made according to patient cases. SPSS 20 program was used for data analysis and chi-square and Kruskal Wallis tests were used for comparing groups and $p < 0.05$ was accepted as significant. Relative positivity rate was calculated for comparing some groups.

1557 blood cultures obtained from 874 patients were included in this study. It was seen that only one blood culture was obtained from 202 (%13) patients. 832 (%53.4) blood culture bottles were containing inadequate volume of blood. %17.5 of the blood cultures yielded causative and %8.2 yielded contaminant microorganisms. When the recovery rates and the number of blood culture bottles were compared it was found that causative microorganism isolation rates in two bottles were more than one bottle and contaminant microorganism isolation rates were higher in one bottle than two bottles ($p < 0.05$). It was detected that the volume of blood did not affect the recovered rates ($p > 0.05$).

Based on the results of this study we suggest that at least two bottles for blood cultures in accordance with the guidelines. But for determining the volume of blood to be collected, prospective and multicentre studies are needed in which the the clinical status of the patient is considered. For decreasing the contamination rates, planning regular educations is needed in our hospital. It was concluded that, in addition to education, creating phlebotomy teams can be more beneficial.

Keywords: automated methods, blood culture, bloodstream infection, blood volume, number of blood cultures bottle



1. GİRİŞ:

Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda, mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Bu nedenle ateşi olan enfeksiyon hastalarında etken olan patojen bakteriyi saptamak için kan kültürü alınmalıdır (1-3). Kan kültürü aseptik koşullarda tercihen venöz girişimle alınan kan örneğinin sıvı besiyeri içeren şişelere ekilmesini tanımlar. Ekim yapılan kan kültürü şişe sayısı ve kültür şişelerine konulan kan miktarı (mililitre cinsinden) mikroorganizmaların üremesini etkileyen faktörlerdendir. Bu nedenle bakteremi veya fungemi olasılığında erişkinlerde iki ayrı venden uygun miktarda kan alınarak iki adet kan kültür şişesine ekim yapılması önerilmektedir. Uygun kan miktarının kan kültür şişesinin içindeki sıvı besiyerine göre 1:5 veya 1:10 olması gerekmektedir (4-6).

Yapılan çalışmalarda alınan kan kültür şişe sayısı ve şişeye konulan kan miktarı arttıkça mikroorganizmaların üretilme oranının arttığı gösterilmiştir (4, 6-8). Tek şişe kan kültürü alımları ile bakteremi ve kontaminasyon ayırımı yapılamayacağı için bu yaklaşım önerilmemektedir (9). Bu nedenle kan kültürü uygulama kılavuzları 24 saatlik süre içinde birbirinden bağımsız 2 ila 4 şişe kan kültürü alınmasını önermişlerdir (4, 9-11). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda bakteremi ve fungemi için alınan iki kan kültürünün %80 oranında kan dolaşımı enfeksiyonunu tespit ettiği, üç kan kültürünün %96, dört kan kültürünün ise %100 oranında başarı sağladığını göstermişlerdir (4, 8).

Diğer taraftan yapılan bir çalışmada bakteremi ve fungemisi olduğu düşünülen hastalardan az sayıda ve düşük hacimde kan kültürü alınması sebebiyle hastaların %70'inde kan kültüründe üreme saptanamamıştır (11). Normal insan kanı mikroorganizmaların üremesini inhibe eden maddeler içerebilmektedir. Bu yüzden kan kültürü için alınan hasta kanının belirli bir oranda dilüe edilmesi gerekir. Otomatize sistemlerde kullanılan şişelerde bu oranlar 1:5 veya 1:10 arasında olması gerekmektedir. Genellikle erişkinlerde kan kültürü alımında her bir kan kültürü şişesine 5-10 ml örnek alınması uygun bulunmaktadır (10). Neves ve ark.larının yaptıkları çalışmada kan kültür

şişelerinin ağırlığının tartılması ile şişe içine konulan kan hacminin saptanabileceğini göstermişlerdir (12). Üniversitemizde erişkin hastalardan alınan kan kültürü şişelerinde uygun miktarda ve yeterli sayıda kan kültürü alınmadığı gözlenmektedir. Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada, kliniklerden gelen kan kültür şişe sayılarının uygun olmadığı tespit edilmiştir (13). Literatürde kan kültür şişe sayısı kadar alınan kan miktarının da önemli olduğunu saptayan çalışmalar vardır (7, 11, 12).

Bu çalışmada hastanemizde dahili ve cerrahi kliniklerde yatan erişkin hastalardan alınan, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür şişelerinin sayısı, alınan kan miktarının uygunluğu ve alınan şişe sayısı ile alınan kan miktarının üreme oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis retiküloendotelial sistemin ortadan kaldıracabileceği kapasitenin üzerindeki mikroorganizma varlığı ile ortaya çıkan bir durumdur. Sepsisin dünya genelinde bir yılda on sekiz milyon, bir günde yirmi bin civarı ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda hastaneye yatış endikasyonlarının en pahalı nedenlerinden biridir. Sepsis yüksek morbidite ve mortalite sebebi olduğu için doğru tanı önemli olup, bunun için yapılması gereken ilk ve en önemli test “kan kültürü”dür (10, 14).

Kan kültürü için yapılan çalışmalar sonucunda etkenlerin hızlı izolasyonu için en uygun besiyeri ve ortamların geliştirilmesi sağlanmıştır (15). Hızlı tanı için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi yöntemler olmasına rağmen, en duyarlı ve güvenilir yöntem kan kültürüdür. Üremenin saptanma süresinin kısılması ve şişelerdeki zengin besiyeri içeriği sayesinde patojenleri üretme özelliğine sahip otomatize sistemler, kan kültürü çalışması için en çok tercih edilen yöntemlerdir. Enfeksiyonun lokalize olması, örneğin doğru zamanda alınmaması veya yetersiz alınması, antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle yanlış negatiflik oranı 1/3 civarındadır (10).

Büyük kısmı gerçek kan dolaşımı enfeksiyonu olan pozitif kan kültürlerindeki mikroorganizmaların etken veya kontaminant olup olmadığının anlaşılması, etkenlerin antibiyotik duyarlılığı yapıldıktan sonra tedaviye yön verilmesi mortalite, morbidite ve sağlık giderlerinin azaltılmasına neden olur (10).

Kan kültürü uygulamaları hastaneler/klinikler arasında kan örneği alımındaki zamanlama, cilt antiseptisi, şişe sayısı, şişelerin laboratuvara ulaştırılması ve üreyen mikroorganizmaların yorumlanması esnasında farklılıklar gösterir. Uygun alınan kan kültürü kontaminasyonu azalttığı için doğru sonuç çıkmasını sağlayarak hastane giderlerini ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmaktadır (16).

Kliniklerde kan kültürü alınmasına karar veren hekimin ve örneği alan personelin (hemşire, intörn doktor gibi) zamanlama, cilt temizliği, etiketleme ve laboratuvara ulaştırma konularında özel eğitim alması anahtar hususlardır. Kontaminasyon oranı

yüksek olan merkezlerde yapılan eğitimler ile bu oranlar düşmekte ve hastane giderleri azalmaktadır (17).

2.1. Kan Kültürlerinde Kullanılan Tanımlamalar (15)

Antiseptik: Mikroorganizmaların üremesini engelleyen madde

Bakteremi: Kan dolaşımında bakterinin bulunması hali

Belirsiz izolat: Kontaminant veya gerçek pozitif olarak kategorize edilemeyen izolat

Bifazik kan kültürü sistemi: Aynı şişede sıvı ve katı besiyerini birlikte içeren kan kültürü sistemi

Dezenfektan: Patojen mikroorganizmaların üremelerinin durdurulması veya öldürülmesi için kullanılan kimyasal maddeler

Dolaşım sistemi enfeksiyonu: Bakteremi veya fungemi ile ilişkili enfeksiyon

Fazla dolum: Şişe üzerinde önerilen kan hacminin %20'sinden daha fazla kan içeren şişe

Gerçek pozitif: Bir hastalık veya durum varlığında o hastalığa yönelik testin pozitif olması

Yalancı pozitif: Kontaminant olarak değerlendirilen bir izolatın varlığı nedeniyle testin pozitif sonuçlanması

Kontaminant: Kan örneği alınan hasta için patojen olmayan, örneğin alımı ya da işlenmesi sırasında bulaşan ancak örnek alınırken hastanın kanında olmayan mikroorganizma

Kan kültürü serileri: Belli bir dönem içerisinde bir hastada bakteremi veya fungemi varlığını araştırmak için alınan kan kültürlerinin tamamı

Kan kültürü seti: Her bir damar girişiminden alınan kan kültür şişelerinin tamamı

Önemsiz izolat: Klinik önemi tanımlanamamış mikroorganizma

Pasaj: Kan kültürü şişesi gibi ön kültür ortamından alınan mikroorganizmaların çoğaltma/tanımlama amacıyla taze kültür ortamlarına aktarılma işlemi

Pozitif şişe: Mikrobiyal üreme belirtisi veren şişe

Terminal pasaj: Rutin inkübasyon sonunda üreme negatif olan kan kültür şişesinden yapılan pasaj

Yeterli kan hacmi: Şişe üzerinde önerilen hacimde kan içeren kan kültürü şişesi

Yetersiz kan hacmi: Şişe üzerinde önerilen kan hacminin %80'inden daha az kan içeren kan kültür şişesi

2.2. Kan Kültürünün Klinik Kullanımdaki Yeri

2.2.1. Kan Kültürlerinin Tanı ve Prognoz Belirlemedeki Önemi

Sepsise bağlı mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle yaşayan canlı mikroorganizmaların hastanın kan dolaşımında varlığı tanısal ve prognostik öneme sahiptir (10). Bu nedenle kan kültür sonuçlarının doğru yorumlanması, üreyen mikroorganizmaların en kısa sürede saptanarak etken veya kontaminant olup olmadığının değerlendirilmesi, yapılan duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviye erken başlanması mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlar. Aynı zamanda pozitif bir kan kültürü prognoz olarak konağın savunmasında, primer enfeksiyon odağının ortadan kaldırılmasında problem olduğunu da göstermektedir (15).

2.2.2. Kan Kùltürlerinin Alınma Endikasyonları

Bakteremi veya fungemiden şüphe edilen durumlar, endokardit ön tanısı varlığı, sepsis kliniğinin varlığında (vücut sıcaklığının normal değerlerin dışında olması, taşikardi-bradikardi, kan basıncı düşüklüğü ve solunum sayısının fazlalığı, üşüme titreme varlığı, lökopeni ya da lökositoz varlığı, yeni veya kötüleşen konfüzyon) kan kùltürü alınmalıdır (10).

2.2.3. Kan Kùltürlerinin Alınmasında Genel Kurallar

Kan kùltürü alımı sadece klinik gereklilikler doğrultusunda yapılmalıdır. Santral venöz katater, diyaliz katateri gibi herhangi bir damar içi cihazdan kan kùltürü alınması sadece katater ilişkili enfeksiyon şüphesinde uygulanmalıdır (18). Bakteremi ve fungemi şüphesi varlığında erişkinlerde ayrı venlerden iki set kan kùltürü alınmalıdır. Özellikle antibiyotik tedavisi başlanmadan alınan kan kùltürlerinde etkeni üretme şansı yüksektir. Otomatize sistemlerde kullanılan besiyerlerinde antibiyotikleri nötralize etmek için gerekli reçine kombinasyonlarının varlığı sayesinde hasta antibiyotik tedavisi almış olsa dahi kan kùltürü alma endikasyonu varsa kan kùltürü alınmalıdır (10).

Yapılan bir çalışmada kan kùltür setlerinin aynı anda veya 24 saat aralıklı olarak alınmasında kùltürün sonuçlanmasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (19). Bu nedenle kan kùltür setlerinin mümkünse eş zamanlı olarak alınması önerilmektedir. Antimikrobiyal tedavi başlangıcından hemen sonra kan steril hale gelemediği için tedavi takibi için kontrol kan kùltürü alınacak ise 2-5 gün sonra alınmalıdır (15).

Bakteremi ve fungemisi olan hastaların tedavi takibinin sadece klinik olarak yapılması uygundur ve kontrol kan kùltürü alınması önerilmez. Ancak enfektif endokarditte veya katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu varlığında ise bakteremi ya da fungeminin temizlendiğini göstermek ve *Staphylococcus aureus* bakteremisinde tedaviye rehberlik etmek için tekrarlayan kan kùltürleri alınması gerekir (15, 20). 48-96. saatlerde alınan takip kùltürlerinde üreme olması komplike bakteremiyi işaret etmektedir (10).

Septik atakların öngörülmesi için rutin kan kültürü alınması ise hem maliyeti arttırması hem de hasta yönetimini etkilememesi nedeniyle önerilmemektedir (21).

2.2.4. Klinik Laboratuvar İletişimi

Uygun zamanda ve uygun koşullarda alınmış, uygun miktardaki kanın en kısa sürede laboratuvara gönderilmesi sağlanmalı, gereken miktardan az örnek alınmış ise gerekçesi belirtilmelidir. Şişe üzerinde örnek alındığı tarih, saat, hasta kayıt numarası veya T.C. numarası, örneği alan kişinin adı ve telefon numarası, örnek alınan yer (sağ kol, sol kol, katater vb) gibi bilgileri içeren etiket olmalıdır. Klinik açıdan uzun inkübasyon gerektiren bir mikroorganizma ön tanıda etken olarak düşünülüyorsa belirtilmelidir (10).

Laboratuvar personeli ise kılavuzlar doğrultusunda şişelerin uygun olup olmadığının kontrolünden sonra şişeyi teslim almalı; etiketi olmayan, doğru istem yapılmamış şişeler için klinikle temasa geçmeli; şişede isim yoksa şişeler kırılmış/hasar görmüş ya da sızdırıyorsa, şişe içerisindeki kan pıhtılaşmışsa, antikoagülan içeren tüplerde örnek gönderilmişse mutlaka reddetmeli; şişelerin üzerini kan kontaminasyonu ve kirlenme açısından kontrol etmelidir (10, 15). Kabul edilen şişelerin hacim olarak eksik olduğu düşünülüyorsa kliniğe bildirilmeli ve gerekirse tekrar alınması sağlanmalıdır. Örneğin alınmasının üzerinden 2 saatten fazla vakit geçmişse şişe içerisinde baloncuk, sediment oluşumu, renk endikatörünün değişimi gibi üreme açısından görsel veriler değerlendirilmelidir. Tek şişelik set gönderilmesi halinde bu durum belirtilerek işleme alınmalıdır. Kan kültüründeki üremeler hızla kliniklerle paylaşılmalı ve bilgi verilen kişi ve raporlama saati not edilmeli, karşı tarafa söylediklerini tekrar ettirerek yanlışlık olup olmadığının kontrolü sağlanmalıdır (10, 22).

2.3. Örnek Alımı ve Kandan Patojen Saptanmasında Kritik Faktörler

Tek bir venöz girişimle alınan bir ya da daha fazla sayıdaki kan kültürlerinden en az birinde üreme saptanırsa pozitif kabul edilir. Ancak birden fazla şişeye ekilen kültürler ayrı kültür olarak değerlendirilmezler (10).

2.3.1. Kandan Patojen Saptanmasında Kritik Faktörler

Hastaneye yatması gereken, ateş, hipotermi, lökositoz, nötrofili varlığı gibi durumlarda ideal olan kan kültürünün antibiyotik başlanmadan alınmasıdır (10).

Kan kültürünün alınma zamanı ve doğru sonuçlandırma için kültürler arasında olması gereken optimum süre ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Deneysel çalışmalar sonucunda bakterinin vücuda girmesinden ateşin yükselmesine kadar geçen süre 1 saat olarak gösterilmiştir. Pratikte ise ateş çıkınca kültür alınması yaygındır, ancak kanda bulunan mekanizmalar nedeniyle ateş çıktığında bakteri kandan temizlenmiş olabilir. Bu nedenle ateş yanıtı ve titremenin ortaya çıkmasını takiben en erken zamanda kan kültürü alınmalıdır (23).

Hastanın durumuna göre hastadan 2-3 set kan kültürü alınması gerekebilir. Akut primer bakteremi/fungemi, menenjit, osteomyelit, pnömoni, artrit gibi durumlarda ayrı bölgelerden 2-3 set kan kültürleri ard arda alınmalıdır. Nedeni bilinmeyen ateş varlığında ayrı bölgelerden alınan 2-3 set kan kültüründe herhangi bir üreme saptanmazsa 24-48 saat içerisinde kültür tekrarı yapılmalıdır. Bakteremi/fungemi şüphesi varlığında kan kültürü sonuçları negatif olarak raporlandıysa mikobakteri, mantar gibi üretilmesi zor ve nadir görülen etkenler akla getirilmeli ve bunlara yönelik alternatif testler uygulanmalıdır (16).

Alınan kan kültür şişeleri laboratuvara en geç 2 saat içerisinde ulaştırılmalıdır. Günümüzde kullanılan otomatize sistemler üremeyi her aşamada tespit edebilseler de, 2

saatten fazla bekletilmiş kan kültürlerinde pozitif sonuç elde edilmesinde gecikme olmaktadır (10).

Alınan kan hacmi miktarı ise etkenin izole edilmesi için tek başına en önemli faktör olarak görülmektedir (4, 15, 19, 24). Çok sayıda çalışma manuel kan kültürünün tanısal değeri ile alınan kan hacmi arasında direk ilişki olduğunu göstermektedir. Alınan kan miktarı 2 ml'den 30 ml'ye çıkartıldığında kültür pozitifliği %30-50 oranında artmaktadır (4, 19, 24). Kan kültürleri için alınacak kan miktarı her kültür seti için 20-30 ml olarak önerilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda laboratuvarlara gelen kan kültürlerindeki kan miktarlarının önerilenden daha az olduğu görülmüştür. Şişede optimalin altında gelen kan miktarlarının personele geri bildirimini sağlanması, hasta bakımının ve kaynak kullanımının geliştirilmesi için kurumun kalite güvence programının parçası olarak rapor edilmesi gerekmektedir (15, 25).

Normal insan kanında mikroorganizmaların üremesini inhibe eden maddelerde mevcuttur. Bu nedenle alınacak kan kültürlerinde hasta kanının belirli oranda dilüe edilmesi gerekmektedir. Kanda bulunan mikroorganizmaların üremesini inhibe eden kompleman, lizozom, fagositik hücre, antikor ve antibiyotik gibi maddelerin etkisinin azaltılması veya minimal düzeye indirilmesi için 1:5 veya 1:10 oranında dilüsyon önerilmektedir (26). Yarı otomatize sistemlerde ise bu oranlar daha düşük olabilir. Kanda bulunan inhibe edici maddelere bağlanan tescilli maddelerin eklenmesi nedeniyle bu oran kabul edilebilir (15).

Geleneksel ve otomatize kan kültürü sistemlerinde çok sayıda besiyeri mevcuttur. Soya-kazein en yaygın kullanılan içeriktir. Beyin-kalp infüzyonu, Columbia, tiyol, tiyoglikolat, pepton içeren besiyerleri aerobik ve anaerobik kültürler için kullanılan besiyerleridir. Mikobakterilerin üremesini arttırmak için otomatize kan kültür sistemleri için Middlebrook formülasyonları kullanılmaktadır (15).

Tüm kültür ortamları pıhtılaşmayı engellemek için antikoagülan madde içerir. En etkili antikoagülan olan sodyum polianetanolsulfonat, lizozimi nötralize eder, fagositozu inhibe eder, bazı aminoglikozidleri etkisiz hale getirir ve kompleman kaskatının bir kısmını

inhibe eder (6). Sodyum polianetanolsulfonat *Neisseria* türleri, *Peptostreptokoklar*, *Moraxella catarrhalis* ve *Gardnerella vaginalis* gibi birçok bakteri üremesini engellemesine rağmen, diğer Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin üreme hızını arttırdığı için en yaygın kullanılan antikoagülandır (15, 27-29). Heparin, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ve sitrat mikroorganizmalar için toksik olması nedeniyle bunları içeren kan toplama tüplerine kan kültürü alınmamalıdır (15).

Kanı dilüe etmek ve kanda bulunan antimikrobiallerin etkisini azaltmak için antikoagülan maddelere ek antimikrobiyal bağlayıcı ajanlarda kan kültür besiyerine eklenir. Böylece diğer formülasyonlara göre stafilokok türleri ve maya türlerinde üreme şansı arttırılmış olur (30-33).

Erişkin hastalardan alınan kanlar kan kültürü işlemi için aerop ve anaerop şişelere ekilmelidir. Her şişeye en az 10 ml kan alınması gerekir. Yeterli kanın alınmadığı durumlarda öncelikle aerop şişeye yeterli miktarda kan konulmalı, kalanı anaerop şişeye ekilmelidir (15, 17, 23). Bunun sebebi *Pseudomonas* spp. gibi mutlak aerop bakterilerin ve mantarların çoğunlukla aerop şişelerde üremesinin tespit edilmesidir (15, 34). Anaerop şişe kullanılmayacaksa uygun kan besiyeri oranı sağlayabilmek için 2 şişeye örnek alınmalıdır (15).

Özellikle endokardit düşünülen hastalarda 24 saat içinde 2-3 set kan kültürü alınması gerekmektedir (4). Ancak setler arasındaki optimal bekleme süresi hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır (10).

Alınan kan kültürleri laboratuvara teslim edildikten sonra 35° C'de inkübe edilmelidir. Kültürlerin inkübatöre geç konulması çoğu otomatize sistem için kültür sonucunu etkilemese de mikrobiyal üremede gecikmeye sebep olarak tedavi başlangıç süresini etkileyebilmektedir (15, 31).

Kan kültür şişelerinde içerisine eklenecek kan hacminin sağlıklı aktarılabilmesi için kültür şişeleri vakumlu olarak üretilir. Bazı manuel sistemlerde aerobik atmosfer oluşturmak için şişeye eklenen kandan sonra bir iğne ile şişe içi havalandırılmalıdır.

Otomatik kan kültürlerinde ise aerobik şişe başlığında sadece CO₂, anaerobik şişe başlığında ise CO₂ ve N₂ mevcuttur (15).

Fungemi düşünüldüğünde aerop şişelerin yanında mantar izolasyonunu sağlayan özel besiyerleri de kullanılmalıdır. HACEK (*Haemophilus parainfluenza*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), nutrisyonel varyant streptokok, *Brucella* spp. gibi etkenler için geçmişte özel besiyerleri kullanılsa da günümüzde otomatize kan kültür sistemleri ile bu etkenler izole edilebilmektedir. Ancak bu etkenler için 5 güne kadar uzayabilen inkübasyon ve/veya inkübatör sinyal vermeden önce yapılan kör pasajlar gerekmektedir (16, 23, 34). Geleneksel manuel yöntemlerde ise 7 gün inkübasyon önerilirken, daha yavaş üreyen *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Nocardia* spp., dimorfik mantarlar gibi etkenler için daha uzun inkübasyon süreleri gerekmektedir (15).

Özellikle ilk 24 saatlik inkübasyon döneminde şişenin çalkalanmasının aerobik şişelerde mikroorganizma tespit hızını arttırdığı gösterilmiştir (35, 36).

Alınan kan kültür şişelerinin sayısı arttıkça mikroorganizma saptama oranları da artmaktadır. Bir set kan kültüründe pozitiflik saptama oranı %80 iken, 2-3 set alındığında pozitiflik saptama oranı %88-99'a kadar çıkmaktadır (17). 24 saat içinde alınan ve 3 setten daha fazla sayıda olan kan kültürleri ise etkenin izolasyon oranını arttırmadığı gibi maliyetin yükselmesine ve iatrojenik anemiye sebep olabileceğinden önerilmemektedir (15).

Tüm bakteremi düşünülen ve akut ateş etyolojisi değerlendirilecek hastalardan en az 2 ayrı venden 2 set kan kültürü alınması gerekmektedir (4, 10, 15). Akut endokardit varlığında ise 3 ayrı bölgeden 3 set kan kültürü alınmalıdır. Birden fazla kan kültürü alınması pozitiflik saptama oranını arttırdığı gibi sonuçları değerlendirmeyi de kolaylaştırır. Persistan bakteremi olguları, gerçek bakteremi ve cilt kontaminantlarını ayırt etmede klinisyen ve mikrobiyolog için önemlidir (10).

2.3.2. Cilt Dezenfeksiyonu ve Kültür Kontaminasyonun Önlenmesi

Kan kültürü alımında antisepsi-dezenfeksiyon gibi birtakım kurallara uyulması enfeksiyon etkeninin en kısa sürede ve doğru bir şekilde saptanmasını sağlar. Antisepsiye dikkat edilmediğinde deriden bulaşabilecek koagülaz negatif streptokoklar veya *Corynebacterium* spp. gibi cilt florası elemanları yanlış değerlendirmeye sebep olabilirler (10, 37).

Standart uygulama önce %79 propil alkol ile temizlik ardından %1-2 lik iyot tentürü veya iyodofor ile cildin silinmesidir. İyodoforların maksimum antiseptik etkisi için 1.5-2 dakika temas gerekmektedir. İyot tentürü ise etkisini 30 saniye sonra gösterir. Bakterinin hücre duvarına olan etkisi için ıslak halden kuru hale dönmesi gerekmektedir. Bu nedenle alkol bazlı solüsyon tercih edilirse kuruma daha hızlı olacaktır. İyot tentürü ve klorheksidin kullanımı eşdeğer olup povidon iyodin kullanımına göre daha az kontaminasyon saptanır. Aynı zamanda klorheksidin cilt irritasyonuna nadir sebep olur ve renksizdir. Ancak hem iyodoforlar hem de klorheksidin 2 aydan daha küçük çocuklarda toksik olabilir. İyot kullanıldıktan sonra kan kültürü alımını takiben cildin alkol ile temizlenmesi gerekir (10, 15, 16, 23).

2.3.3. Kan Kültürü Alımı

Kültür için alınacak kan örneğinin venöz olması tercih edilir, arteryel kan kültürünün üstünlüğü gösterilememiştir (38). Katater veya diğer damar içi cihazlarda kontaminasyon riski fazla olduğu için alınması önerilmez (39). Kataterden de kan kültürü alınması gereken katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gibi durumlarda ayrıca venöz kandan da örnek alınmalıdır (15, 23, 40, 41). Kataterden örnek alınması için başlangıçta alınan kanın atılması veya yıkanması gerekmez (42). Örneğin alındığı şişe üzerine kataterden alındığı ve alınma zamanı mutlaka yazılmalıdır (10).

Venöz girişim yeri belirlendikten sonra kültür şişesinin kapak kısmı izopropil alkol ile temizlenerek kuruması beklenmelidir. Venöz kan örneği alınan enjektör ve iğne ile

şişeye ekimin yapılması önerilir. Çünkü iğne değişimi sırasında sağlık çalışanının yaralanma riski artar (10, 15). Hastadan alınan kan kan kültür şişesine alım sırasında ekilmeyecekse sadece sodyum polianetolsulfonat içeren kan tüplerine alınarak laboratuvara gönderilir. Ancak bu yöntemde fazladan işlem basamağı olacağı için kontaminasyon riski artmaktadır (43-45). İlk girişimde damara ulaşılamamış ise yeni iğne kullanılarak başka damar aranmalıdır. Alınan kan şişeye ekildikten sonra şişenin kapağı yine antiseptikle silinmeli ve ters çevirerek hem kanın koagülasyonu engellenmeli hem de besiyeri ile karışması sağlanmalıdır (10, 15). Örnek 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalı, ulaştırılamayacaksa buzdolabı veya derin dondurucu gibi soğutucu özellikteki yerlere konulmamalıdır. Soğutma veya dondurma işlemi bazı mikroorganizmaların ölmesine sebep olacağı gibi sıvı dolu kapların dondurulması sonucu kabın kırılmasına da neden olabilir. Ancak şişeler laboratuvara ulaşana kadar oda ısısında da birkaç saatten uzun tutulmamalıdır (15, 23, 31). Çünkü inkübatöre ne kadar geç konulursa üreme o kadar geç saptanabilir ya da hiç saptanamaz (15).

2.3.4. İstem Formunda Olması Gereken Bilgiler

Hastanın adı soyadı, TC numarası veya protokol numarasının yanında; yattığı servis, yaşı, örneğin alındığı saat, hangi bölgeden alındığı, muhtemel klinik tanı, altta yatan hastalık varlığı, kullandığı antibiyotikler, protez-şant-katater-sonda gibi enstrüman varlığı, kanı alan kişinin ve tedavisinden sorumlu doktorun adı soyadı, üreme olduğunda bilgi verilecek telefon numaraları laboratuvara gönderilen her kültürün üzerine yapıştırılan etikette olması gereken bilgilerdendir (10).

2.4. Kan Kültürü Yöntemleri

Kan kültürleri manuel veya otomatik yöntemlerle çalışılabilir. Manuel yöntemlerde mikroorganizmaların üremesini değerlendirmek için görsel öğelere, bifazik ortam kullanan

kültürlere, lizis santrifüjleme tekniğine başvurulur. Otomatize sistemler ise bakteriyel/fungal metabolizma yan ürünlerini izleyerek üremeleri değerlendirir (15).

2.4.1. Manuel Kan Kültürü

Geleneksel kan kültürleri beyin-kalp infüzyonu, Columbia, aerobikten mikroaerofiliğe kadar olan mikroorganizmalar için triptikaz soya agar, mikroaerofilikten anaerobiğe kadar olan mikroorganizmalar için tiyol veya tiyoglikolat formülasyonları bulunur. Bunlara ek mikroorganizmaların büyümesini indüklemek için hemin, K vitamini, L-sistein gibi besinlerle desteklenebilir. Kanın besiyerine oranı 1:5 ile 1:10 arasında olmalıdır (38). Ticari olarak hazırlanan kan kültür şişeleri ise 18 ile 100 ml arasında değişen besiyeri içermektedir (15). Kan inkübasyonunu takiben şişeler 35°C de inkübe edilir ve görsel olarak üreme kanıtı aranır. İlk iki gün 12 saatte bir kontrol edildikten sonra 3-7 gün boyunca günlük kontrol yapılır (46). İlk inceleme sırasında kör pasaj ve Gram boyama yapılması ise kültürdeki üremenin erken tespit edilmesine yardımcı olur (47, 48).

Hem katı agar hem de sıvı besiyeri içeren kan kültürü şişelerine ise bifazik şişeler denmektedir. Başlangıçta Brucella türlerinin üretilmesi için geliştirilmiştir (49). Daha sonra mantarların ve diğer bakterilerin üremelerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak şişe hazırlamanın komplike olması ve ticari ürünlerin eksikliği nedeniyle çok tercih edilmemiştir. Pediyatrik-yetişkin hastalar, aerobik-anaerobik mikroorganizmalar için çeşitli kombinasyonlarda şişeler halen mevcuttur. Kan agara ekilir daha sonra şişe ters çevrilerek ekim yüzeyinin üzerini sıvı besiyerinin yıkamasına izin verilerek sıvı besiyeri kısmına da ekim yapılmış olur. Böylece hem agar yüzeyinde hem de sıvı besiyerinde üreme takip edilir (15). Bifazik sistemlerin geleneksel manuel kan kültür şişelerine göre aerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerin mantarların üremesini arttırması, izole kolonileri tespit etmesi ve daha kısa sürede sonuç vermesi gibi avantajları mevcuttur. Ancak anaerobik bakterilerin üretilmesindeki zorluk nedeniyle dezavantajı mevcuttur. Yine geleneksel kan kültür şişeleri gibi bifazik şişelerde 7 gün kuluçkada bırakılmalıdır (15, 50-53).

Lizis santrifüjleme; lizise uğratılmış kanın santrifüjlenerek katmanlara ayrılması sonucu mikroorganizmaların ayırt edilmesi ile sonuçlanan kan kültürü yöntemidir. Konsantre haldeki mikroorganizmalar daha sonra katı ortama aktarılır. Lizis santrifüjleme ile mikroorganizmaların üreme süreleri bifazik kan kültürü sistemlerine eşdeğerdir (15).

2.4.2. Otomatize Kan Kültürü Sistemleri

Ticari olarak temin edilebilen üç otomatize sistemden ikisi mikroorganizmalar tarafından üretilen CO₂ tespitine dayanmaktadır. Bu sistemler yüksek sayıda kan kültür şişesini aynı anda değerlendirebilecek kapasiteye ve modüler tasarıma sahiptir. Her iki sistemde aerobik ve anaerobik formülasyonlara ek mikobakteri gibi özel mikroorganizmaların üretilmesi içinde gereken çeşitli formülasyonlara sahiptir. Ortamdaki pO₂'yi arttırmak için inkübasyon sırasında otomatize sistemler aracılığı ile aerobik şişeler mekanik olarak havalandırılır. Kan kültür şişesinin alt kısmında bulunan geçirgen membran sayesinde sıvı ortamdan ayrılan CO₂ miktarı bir sensör yardımıyla değerlendirilir. CO₂, mikroorganizmaların metabolizmaları sonrasında üretilir, geçirgen membran boyunca yayılır ve hidrojen iyonlarını değiştirerek asit ortam oluşmasına sebep olur. Bu durum sisteme bağlı olarak kalorimetrik veya fotometrik düzeyde sensör tarafından algılanır. Işık yayan bir diyot sensörü 10 dakikada bir ortamı aydınlatır ve yansıyan ışık fotoğraf detektörü tarafından yakalanır. Sinyal miktarındaki değişiklik kültür ortamında çözünmüş CO₂ miktarı ile ilişkilidir. Veriler analiz edilerek CO₂ üretimi artışlarını değerlendiren bilgisayarda toplanır ve en sonunda pasajlanabilmesi için o şişe işaret edilecek şekilde sinyal verilir.

Üçüncü otomatize kan kültürü sistemi ise kan kültürü şişesinin baş kısmındaki gaz basıncını ölçerek mikrobiyal büyümeyi tespit eder. Bu basınç değişimi mikroorganizmanın O₂ ve/veya N₂ tüketimi ile H₂ veya CO₂ üretimine bağlı olarak görülür. Aerobik ve anaerobik şişeler 12-24 dakikada bir izlenir ve basınç değerleri atmosferik basınç değeri düzeltmelerinden sonra büyüme eğrilerine çevrilir. Yazılımsal algoritma sonucu

mikroorganizmaya bağlı üreme tespit edilen şişelerin pasajlanabilmesi için o şişeyi işaret eden sinyal verilir.

Otomatize sistemlerin avantajları çok sayıda kan kültürünü hızla bir şekilde değerlendirmeleri ve laboratuvar personel ihtiyacının ve iş yükünün azalmasını sağlamalarıdır. 10-24 dakikada bir her bir şişe kontrol edildiği için pozitif kültürlerin tespit edilmesi daha kısa sürede olmaktadır (15, 54).

2.5. Kan Kültürlerinin İnkübasyonu ve İncelenmesi

Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli ve yüksek derecede dikkat isteyen testleridir. Bu nedenle otomatize ya da manuel sistemde her vardiyada mutlaka pozitiflik açısından değerlendirilmelidir. İdeal olan pozitiflik saptandığı anda şişelerden ekim yapılarak kültür sonucunun hekime bildirilmesidir.

Tüm pozitif sinyale sahip şişeler katı besiyerlerine (kanlı agar, emb agar, çukulata agar, anaerop kanlı agar vb) pasajlanmalı ve Gram boyalı preparatları hazırlanmalıdır. Gram boya sonucuna göre kliniğe haber verilerek hastaya ait tedavinin etkin hale getirilmesi sağlanmalıdır (10, 15).

2.5.1. Otomatize Kan Kültür Sistemleri ile İnkübasyon

Onaylarını 5 günlük inkübasyon süresine göre almış olan otomatize sistemler 10-24 dakikalık aralıklarla kan kültürlerinin pozitifliklerini değerlendirir (15, 23). Ancak bazı izolatların üretilmesi için daha fazla süreye ihtiyaç duyulabilir. Bu durumda kullanıcılar inkübasyon süresini değiştirmek istediklerinde kendi şartlarında ayarlama yapabilirler (10). Otomatize sistemlerde en az 5 gün boyunca izlenen ve negatif olarak sonuçlanan kan kültürlerinden rutin veya kör pasaj yapılması önerilmemektedir (55).

2.5.2. Otomatize Olmayan Sistemlerde İnkübasyon Süresi ve Pozitif Kan Kültürlerinin Saptanması

Şişeler üreme açısından önce 6-12 saatlik inkübasyon sonunda, sonra da günlük olarak 7 gün boyunca izlenmelidir. Kültürler parlak florasan ampullerle veya akkor ışıkla bulanıklık, hemoliz, gaz üretimi, yüzey kolonisi oluşumu veya kan rengindeki değişiklikler açısından incelenmelidir (15). Şişeler çalkalandığı zaman üreme oranları artar ancak bu durumda görsel değerlendirme yapılmaksızın 12-18 saat sonra kör pasaj yapılarak üreme değerlendirilmelidir. Pasaj sırasında Gram boyama, akridin oranj ile boyama yapılması üremenin erken saptanmasını sağlayabilir (10, 15). Anaerop şişelerde ise çalkalama yapılmaksızın inkübe edilmesi ve gaz, bulanıklık, hemoliz gibi belirteçlerin aranarak pozitiflik değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir. Anaerop şişelerden kör pasaj yapılması gerekli değildir (10).

2.5.3. Pozitif Saptanan Kan Kültürlerinde Yapılması Gerekenler

Bir kan kültüründe üreme belirlendiği anda yapılması gereken en önemli test Gram boyamasının yapılarak incelenmesidir (23). Eğer kan kültürü şişesi karbon partikülleri içeriyor ise akridin oranj yöntemi ile boyanarak incelenmelidir. Gram boyama bildirilirken mümkün olduğunca açık ifadeler kullanarak tanımlamak gerekir. Gram pozitif kok kavramı tüm stafilkokları, streptokokları, enterokokları tariflerken; gram pozitif diplokok ve kok zincirleri tanımlama pnömokok, enterokok ve streptokokları düşündürür. Bu nedenle hastanın doğru tedaviyi hızla alabilmesi için açık, yanıltıcı olmayan ifadeler kullanılmalıdır (10).

Gram boyamada mikroorganizma görülmediği halde pozitif üreme sinyali olan kan kültürlerinin *Mycoplasma spp.*, *Campylobacter spp.*, *Brucella spp.* gibi zayıf boyanan mikroorganizmaları saptanabilmesi için akridin oranj ve florasan izotiyosiyanat filtresi kullanarak incelenmesi gerekir (10).

Otomatize sistemle bakılan kan kültürlerinde tüm pozitif sinyal saptanan kan kültürü şişeleri, manuel sistemle çalışılan bulanıklık, gaz kabarcığı, granüler yapıların

oluşması, pamuksu yapıların oluşması vb görsel elemanlarla pozitiflik düşünülen kan kültür şişelerinin tamamı katı besiyerlerine pasajlanmalıdır (10).

Pasaj için kullanılan besiyeri en azından %5 koyun kanı içeren triptik soya agarı ve çukolata agar gibi zengin besiyerleri olmalıdır. Bu iki besiyerine 1-2 damla olacak şekilde örnek aktarılmalı ve yayılmalıdır. Plaklar 35-37°C'de, %3-5 CO₂ içeren ortamda her gün kontrol edilerek en az 48 saat inkübe edilmelidir (15).

Eğer üreme sadece anaerop şişede olursa ve değerlendirmede her iki şişede görülen mikroorganizmalar anaerobu düşündürürse; vitamin K ve hemin ile zenginleştirilmiş kanlı agara da ekim yapılmalı ve anaerop şartlarda 48-72 saat inkübe edilmelidir (15).

Gram boyama sonuçlarına göre Gram negatif basiller için MacConkey veya EMB agara, mantarlar için özel mikolojik besiyerlerine ekim yapılmalıdır (10).

Bakteri saf kültür olarak elde edildiğinde CLSI (Clinical Laboratory Standarts Institute) veya EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standartlarına göre antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanması önerilir. Ancak hastanın en kısa sürede doğru tedaviye başlanması, yatış süresinin azaltılması, gerekirse enfeksiyon kontrol önlemlerinin hızla alınabilmesi için altın standart olmayan ancak %95 oranında doğruluk payı olan doğrudan duyarlılık testleri de uygulanabilir (56).

Sağlık sistemi maliyetini arttıran ve klinisyenler tarafından akıl karıştırıcı olarak bulunan kan kültürü yalancı pozitifliği ve kontaminasyonu sık görülen durumlardandır. Kontaminasyon riskini azaltmak için cilt antiseptisine dikkat etmek gerekir. Bunun haricinde kısa zamanda flora ile kontamine olması beklenen katater ve diğer damar içi cihazlardan kan kültürü sadece katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülen hastalardan alınmalı ve eş zamanlı mutlaka periferik venlerden de örnek alınmalıdır. Periferik kan örneği bulunmadığı takdirde sadece kataterden alınan kültür sonucunun herhangi bir değeri bulunmamaktadır (10).

Deri antiseptisinde %2'lik klorheksidin glukonat diğer birçok dezenfektana (tentürdiyot, klorperoksit, povidon iyodür vb.) üstünlük sağladığını gösteren çalışmalar vardır ancak maliyeti yüksektir. Bu nedenle alkol veya tentürdiyot kullanımını siktir (10).

Kan kültür kontaminasyonu hizmet kalitesi açısından indikatör olarak kabul edildiği için tüm kan kültürlerine oranı %3'ü geçmemelidir (15). Kontaminasyon oranlarını azaltmak için doğru kan alım teknikleri ve sık karşılaşılan kontaminantlar (KNS, viridans streptokoklar, bazı *Bacillus* spp. gibi) ile ilgili yapılacak raporlamalarda kullanılacak yazılı bir yönerge olmalıdır. Kontaminasyonun en çok görüldüğü kliniklere eğitim verilmesi ve kontaminasyon oranının azaltılması önemlidir (16).

Kan kültürü kontaminasyonu olarak sıkça karşılaşılan organizmalar olan KNS, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. uygun bir durumda sistemik enfeksiyon etkenleri de olabileceği için klinisyen için olduğu kadar laboratuvar içinde kafa karıştııcı bir durumdur. Potansiyel kontaminant bakteri tek bir kültür setinin bir veya her iki şişesinde de saptanabilir. İkinci bir kan kültürü olmadığı durumlarda bu mikroorganizmanın önemine karar verilemez. Kontaminasyon olarak kabul edilen mikroorganizmalar için duyarlılık testleri yapılmamalıdır, yapılsa dahi bildirilmemelidir (10, 15).

İlk üreme sinyalinden sonra şişe pasajlanıp tekrar otomatize sisteme yerleştirilmediği için polimikrobiyal bakteremiler hakkında bilgi kısıtlıdır. Bilinen risk faktörü olarak diş çekimleri gibi mukoza, mide ve bağırsaklarda bakteriyel translokasyona sebep olan durumlar düşünölmelidir. Ancak polimikrobiyal bakteremi etkenleri arasında kontaminant olarak değerlendirilen bakteriler mevcutsa kültürün önemi azalır. Tüm potansiyel kontaminantlar bir düzeye kadar tanımlanır ve hastadan tekrar izole edildiği zaman işlemlere devam edilmesi için stoklanır (10).

2.6. Pozitif Kültür Sonuçlarının ve Kontaminasyonların Değerlendirilmesi

Pozitif kan kültürlerinde doğru yorumlama yapılabilmesi için hastanın klinik tablosu ile birlikte hastaya ait laboratuvar verileri kullanılmalıdır (10).

Farklı venlerden alınan kan kültür setlerinin çoğunluğunda ya da tümünde üreyen tek tip bakterinin etkene bakılmaksızın gerçek kan dolaşımı enfeksiyonu varlığını gösterme oranı son derece yüksektir. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* gibi etkenler her zaman gerçek kan dolaşımı enfeksiyonunu gösterirken; tek bir kültürde *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp. üretilmesi kontaminasyonu düşündürür (23, 57).

Viridans grup streptokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar da ise karar vermek daha zordur. Hastanın implantı veya kalıcı katateri olması, birden fazla kan kültürü setinde aynı etkenin izole edilmesi gibi veriler eşliğinde karar vermek gerekir. Bu durumların varlığında etken olarak kabul edilebilir (23).

KNS'ler insan cilt florasında bulunduğu için protez, katater ve çeşitli enstrümana kolonize olabildiği ve biyofilm oluşturabildiğinden dolayı katater ilişkili bakteremi ve yanlış pozitif kan kültürü etkeni olarak en sık karşımıza çıkan mikroorganizmalardır (58, 59). Yalnızca tek kan kültürü alınan durumlarda üremenin önemi değerlendirilemez. Bu nedenle hastadan alınacak olan başka kan kültür setlerinde de üreme görülmesi durumunda işleme alınmak için bekletilir (15, 23).

Richter ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kontaminantlara yönelik işlemleri en aza indirmek için algoritma araştırılmış, doğrulanmış ve ortaya konulmuştur. KNS, aerobik ve anaerobik difteroidler, *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp. ve viridans grup streptokoklarda belli kriterler mevcutsa kontaminant olarak kabul edilmiştir. İki veya daha fazla alınan kan kültürünün sadece bir tanesinde pozitiflik saptanmışsa izolat "olası kontaminant" olarak rapor edilmiş ve hastanın hekimi tarafından ek bir bilgi istenmeden duyarlılık testi yapılmamıştır. Yalnızca tek kan kültürü alınan durumlarda ise hastanın dosyası incelenerek izolatin klinik önemine karar verilmiş, kontaminant kabul edilirse yine duyarlılık testi

yapılmamıştır. 2 veya daha fazla alınan kan kültür setinde en az 2 pozitiflik saptanan durumlarda ise viridans streptokok üremeleri klinik olarak anlamlı bulunarak duyarlılık testleri yapılmış; ancak diğer olası kontaminantlarda hasta dosyası değerlendirilerek klinik öneme göre testlere devam edilmiştir. Hasta dosyası değerlendirmelerinde hastanın doktoru ile konuşma ve hastanın genel durumunu değerlendirme haricinde hastanın öyküsü, beyaz küre sayısı, vücut ısısı, kan kültürü sayısı, alınan diğer kültürlerin sonuçları, radyolojik bulguları ve patolojik bulguları da incelenmiştir (60).

Weinstein, modifiye protokolle yaptığı çalışmada, yine aynı etkenleri kontaminant olarak değerlendirmiş ve alınan tek kan kültüründen üreyen tek olası kontaminant etken için “klinik önemi belirsiz izolat, eğer çalışılmasını istiyorsanız laboratuvarı arayın”, 2 veya daha fazla alınan kan kültüründe üreyen tek bir kontaminant etkeni için “olası kontaminant” olarak raporlama yapılmış. İki veya daha fazla kan kültüründe 48 saat sonunda KNS dışında olası kontaminant üremesi durumunda tüm testlere devam edilmiş ve izolatlar aynı ise identifikasyon ve duyarlılık sonuçları rapor edilmiş, ancak izolatlar farklıysa olası kontaminant olarak raporlanmıştır. İki veya daha fazla kan kültüründe KNS saptandığında tür identifikasyonu ve duyarlılık sonuçları test edilmiş, ancak izole edilen suşların biyokimyasal profilleri ve antibiyogram sonuçları aynı ise etken kabul edilerek sonuçlar klinisyenle paylaşılmış, aynı olmadığı zamanlarda iki farklı KNS tanımlandığını klinisyene bildirmiş ancak duyarlılıklarını rapor etmemiştir (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 1 Eylül 2016 ile 1 Eylül 2017 tarihleri arasında, dahili ve cerrahi kliniklerde yatan erişkin hastalardan alınan ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür şişelerinin sayısı ve alınan kan miktarları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kan kültür şişelerini hastanemiz laboratuvarına temin eden firma ile görüşülerek erişkin tip kan kültür şişelerinin boş ağırlığı öğrenilmiştir. Bu sonucu teyit etmek için 100 adet içine kan örneği koyulmamış BacT/ALERT® FA Plus (bioMérieux, Inc., Durham, NC) kan kültürü şişesi Precisa 310 M model numaralı hassas tartı ile tartılarak ortalama ağırlığı tespit edilmiştir. Bir adet BacT/ALERT® FA Plus kan kültürü şişesi ağırlığı 62,631 gram kabul edilmiştir.

Kan kültür şişesinin üzerine yapıştırılmış barkod kağıdından hastanın dosya numarası, kan kültürünün ne zaman alındığı, yattığı klinik bilgileri olgu rapor formuna yazılmıştır. Böylece bir hastadan 24 saat içinde kaç adet kan kültürü gönderildiği değerlendirilerek olgu rapor formuna bu bilgi eklenmiştir. Tablo 1 de olgu rapor formu ayrıntılı gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm kan kültür şişelerindeki kan miktarları (miligram ile) hassas terazi kullanılarak ölçümü yapılmıştır. Tartı ile tespit edilen ağırlık kan volümüne karşılık olarak olgu rapor formuna yazılmıştır. Yapılan çalışmalarda önerilen kan miktarının 5-10 ml olması ve en az %80 oranında kan alınması gerektiği gösterildiği için; 4 ml (4 gr) 'den az olan tüm örnekler "yetersiz", 4-10 ml (4-10 gr) arasında olan örnekler "uygun", 10 ml (10gr) 'den daha yüksek kan hacmine sahip olanlar "fazla" olarak değerlendirilmiştir.

Hastaya ait üreme sonuçlarının yorumlanmasında, hasta dosyasındaki klinik, laboratuvar bilgileri ve almış olduğu antibiyotikler retrospektif olarak değerlendirilmiş, etken/kontaminasyon ayrımı yapılmıştır.

Tablo 1. Olgu rapor formu

	Hastanın Dosya Numarası	Kan Kültürü Alınma Tarihi	Hastanın Yattığı Klinik Servis	Alınan Kan Kültürü Sayısı	Kan Kültürü Şişesine Alınan Kan Miktarı (ml)	Kan Kültürü Şişesinin İnkübasyon Süresi	Kan Kültürü Üreme Sonucu (var/yok)	Üretilen Mikroorganizma	Etken/ Kontaminasyon Durumu
1									
2									
3									

Kanda saptanan patojen mikroorganizma varlığında hastada ateş, titreme, hipotansiyon, beyaz küre yüksekliği, sepsis belirti ve bulguları mevcutsa; hastadan farklı zamanlarda alınan iki veya daha fazla kan kültüründe aynı cilt flora üyesi (KNS, viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp. ve *Micrococcus* spp., *C. diptheriae* dışındaki difteroidler ve *B. anthracis* dışındaki *Bacillus* spp.) üretilmişse etken olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak enfeksiyon kanıtı olmayan ya da tek bir kan kültüründe üretilen cilt flora elemanları kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.

Nedeni bilinmeyen ateş, endokardit ve akut enfeksiyon şüphesinde alınması gereken aynı anda ya da 24 saat içerisinde farklı periferik damarlardan alınmış en az 2 adet kan kültürü, kan kültür şişe sayısı uygunluğu açısından “uygun” olarak değerlendirilmiştir. Sadece tek kan kültürü alınan durumlar “uygun değil” olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın dışlama kriterleri; 18 yaş altı hastalar, pediatrik kan kültür şişeleri, üzerinde barkod bilgisi olmayan numuneler, yoğun bakım hastaları ve klinikte yatıyor olmasına rağmen katateri olan hastalar olarak belirlenmiştir.

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alınmıştır (Tarih: 17.10.2017; Toplantı Numarası – Onay Numarası: 2017/18 - 18/09).

3.2. Mikrobiyolojik Teknikler

3.2.1. BacT/ALERT® Kan Kültür Sistemi (bioMérieux Inc., Durham, NC)

Her biri 10 ml kan alabilecek kapasitede sıvı besiyeri bulunan kan kültür şişelerinin tabanlarında CO₂'ye duyarlı kimyasal ayıraç ve geçirgen zar bulunmaktadır. Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan CO₂ ayıracın renginin yeşilden sarıya dönmesine neden olur. Her 10 dakikada bir her şişe için özel olan diyotlardan salınan ışın şişenin endikatörüne yöneltilir ve gönderilen ışının kırılma açısı değişirse bu durum CO₂ artışı olarak yorumlanır ve muhtemel üreme için sinyal verilir. Kan kültür şişeleri 5 gün (laboratuvar tarafından 7 güne uzatılabilir) inkübe edilerek değerlendirilir. Süre sonunda pozitif sinyal alınamayan örnekler negatif üreme (bakteri üremesi olmaması) olarak kabul edilir.

3.2.2. VITEK®2 Sistemi İdentifikasyon ve Antimikrobiyal Duyarlılık Sistemi (bioMérieux Inc., Durham, NC)

VITEK®2 identifikasyon kartlarında bulunan her kuyucuk için saat başı optik okuma gerçekleştirilir. Test kuyularının ışık yansımalarına olan orantısı ile ilk okunan değer analiz edilerek yüzde değişimi bulunur. Her kuyucuk için o kuyuya ait değişim oranları eşik

değerleriyle karşılaştırılarak testin pozitif/negatif değeri belirlenir. Bu değerler biyolojik sayılara çevrilerek organizmalara özgü “takson” olarak bilinen biyolojik değerler elde edilir.

VITEK®2 okuyucusunun duyarlılık kartları ise ilaç bazlı analiz kuralları ile değerlendirilmektedir. Güncel yazılım ile her bir kuyucukta bulunan antibiyotik ayrı ayrı değerlendirilir. Program kartların barkod numaraları aracılığıyla hangi kuyuda hangi antibiyotik olduğunu tanır. Sıfır ile 15 saat arasında her 15 dakikada 1 her bir kuyudan geçen ışık miktarını ölçerek kuyulardaki üreme miktarını değerlendirir. Üreme sonucu daha az ışık geçmektedir. Final okumasıyla birlikte pozitif kontrol kuyusundaki üreme eşik değeri olarak kabul edilir ve her bir kuyucuk için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri hesaplanır. Pozitif kontrol kuyusunda oluşan üreme beklenen üremenin %30’una ulaştığı anda tüm veriler doğru sonuç verebilecek düzeye ulaşmış sayılır. Pozitif kontrol kuyucuğu ve antibiyotik içeren kuyucuklardaki üreme oranları karşılaştırılır ve MİK değerleri CLSI’ya göre yorumlanır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde ettiğimiz veriler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde ki-kare testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İki yöntem arasındaki uyumun düzeyini görmek için Pearson Correlation testi kullanılmıştır. P değeri sınır düzeyinin (0.05) altında ise değişkenler arasında tesadüfe bağlı olmayan gerçek bir farkın olduğu kabul edilmiştir. Oranlar arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan durumlarda iki değer arasındaki rölatif pozitiflik hesaplanmıştır. (%a ile %b arasındaki rölatif pozitiflik için $(a-b)*100/b$ formülü kullanıldı)

4. BULGULAR

4.1. Kan Kültür Şişelerine Ait Tanımlayıcı Veriler

Bu araştırmada 1 Eylül 2016 ile 1 Eylül 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 3854 adet kan kültür şişesi incelenmiştir. Bu şişelerin 2387 adetinin erişkin hastadan alınan kan kültür şişesi olduğu belirlenmiştir. Dışlama kriterlerimiz doğrultusunda bunların 1557 tanesinin çalışma için uygun olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınmayan şişelerin 715 adetinin yoğun bakımdan, 115 adetinin ise serviste yatan katateri olan hastalardan alınmış olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen kan kültürlerinin 1384 (%88.9)'ü dahili kliniklerden, 173 (%11.1)'ü cerrahi kliniklerden gönderilmiştir. En çok kan kültürü çalışılan klinik 451 (%29) ile iç hastalıkları kliniği, en az kan kültürü çalışılan klinikler ise 2 (%1) ile dahili kliniklerde psikiyatri kliniği ve cerrahi kliniklerde ise kulak burun boğaz kliniği olmuştur. Dahili ve cerrahi kliniklerden alınan kan kültür sayıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1557 adet kan kültür şişesi 874 hastadan gönderilmiştir. 202 hastadan tek kan kültür şişesi gönderilirken (%13), kalan hastalardan 2 veya daha fazla kan kültürü alınmıştır. Hasta sayısı ve eş zamanlı alınan kan kültür şişe sayıları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Kan kültür şişelerine konulan kan miktarlarının “yetersiz”, “uygun”, “fazla” olarak değerlendirilmesinde saptanan şişe sayıları ve oranları Tablo 4'te gösterilmiştir. 832 (%53.4) şişede yetersiz kan miktarı saptanırken, 705 (%45.3) şişede uygun kan miktarı alımı yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 1557 adet kan kültürününün %25.7'sinde (n=400) üreme saptanırken, %74.3'ünde (n=1157) üreme saptanmamıştır. Üretilen mikroorganizmalar etken/kontaminasyon ilişkisi gözetmeden incelendiğinde en çok üretilen mikroorganizma %5.3 (n=82) oranında *S. epidermidis* olarak bulunurken, bunu %4.6 (n=72) ile *S. hominis* takip etmiştir. Kan kültürlerinin üreme sonuçları ayrıntılı olarak Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Kliniklere göre gönderilen kan kültür şişelerinin dağılımı

	Klinik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Dahili	Acil	102	6.6	
	Alerji	7	0.4	
	Dermatoloji	4	0.3	
	Endokrinoloji	92	5.9	
	Enfeksiyon Hastalıkları	33	2.1	
	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	11	0.7	
	Gastroenteroloji	277	17.8	
	Göğüs Hastalıkları	117	7.5	
	İç hastalıkları	451	29	
	Kardiyoloji	24	1.5	
	Nöroloji	69	4.4	
	Onkoloji	195	12.5	
	Psikiyatri	2	0.1	
	Cerrahi	Beyin Cerrahisi	3	0.2
		Genel Cerrahi	89	5.7
Göğüs Cerrahisi		1	0.1	
Kadın Hastalıkları ve Doğum		15	1	
Kulak Burun Boğaz Cerrahisi		2	0.1	
Kalp ve Damar Cerrahisi		5	0.3	
Ortopedi		14	0.9	
Üroloji		44	2.8	
Toplam		1557	100	

Tablo 3. Hasta sayısı ve eş zamanlı alınan kan kültür şişe sayıları

Eş zamanlı alınan kan kültür sayısı	Hasta sayısı	Şişe sayısı	Şişe sayısı oranı (%)
1	202	202	13
2	664	1328	85.3
3	5	15	0.9
4	3	12	0.8
Toplam	874	1557	100

Tablo 4. Kan kültür şişesine alınan kan miktarının değerlendirilmesi

Alınan Kan Hacmi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yetersiz	832	53.4
Uygun	705	45.3
Fazla	20	1.3
Toplam	1557	100

Tablo 5. Kan kültürlerinin üreme sonuçları

Üreme Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif üreme (üreme yok)	1157	74.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0.3
<i>Aerococcus</i> spp.	1	0.1
<i>Brucella</i> spp.	3	0.2
<i>Candida albicans</i>	9	0.6
<i>Candida dublinensis</i>	1	0.1
<i>Candida tropicalis</i>	2	0.1
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0.1
<i>Dermacoccus</i> spp.	4	0.3
<i>Enterobacter aerogenosa</i>	3	0.2
<i>Enterobacter cloaca</i>	8	0.5
<i>Escherichia coli</i>	55	3.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	0.8
<i>Enterococcus faecium</i>	13	0.8
<i>Granulococcus</i> spp.	1	0.1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0.1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	19	1.2
<i>Kocuria</i> spp.	20	1.3
<i>Micrococcus</i> spp.	1	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	0.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	40	2.6
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	82	5.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	25	1.6
<i>Staphylococcus hominis</i>	72	4.6
<i>Staphylococcus lentus</i>	1	0.1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0.1
<i>Serratia marcescens</i>	3	0.2
<i>Streptococcus pneumonia</i>	1	0.1
<i>Streptococcus</i> spp.	5	0.3
Toplam	1557	100

Üreme sonuçlarının etken/kontaminasyon ayırımında hastane bilgi sisteminin verileri dikkate alınmıştır. Hasta dosyalarının retrospektif analizinde hasta kliniği, laboratuvar sonuçları, enfeksiyon hastalıkları konsültasyon sonuçları ve verilen antimikrobiyal ajanlar değerlendirilmiştir. Kültürlerin %17.5 (n=273)'inde etken mikroorganizma üretilirken, %8.2 (n=127)'si ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Alınan kan hacimleri ortalama 3.840 ± 2.231 ml (minimum 0.114 ml, maksimum 30.324 ml) olarak bulunmuştur. Kan kültürlerinin otomatize sistemde inkübasyon süreleri ise 4.52 ± 2.242 gün (minimum 0 gün, maksimum 9 gün) olarak saptanmıştır.

4.2. Kan Kültürlerine Ait Korelasyon ve Karşılaştırma Verileri

Tek kan kültür şişesi olarak gönderilen tüm numuneler uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Eş zamanlı üç ve dört kan kültürü alınan hastaların klinikleri değerlendirildiğinde enfektif endokardit ve nedeni bilinmeyen ateş ön tanıları olması nedeniyle uygun olarak değerlendirilmiştir. Kliniklere göre alınan kan kültür şişe sayılarının dağılımı Tablo 6'da açıklanmıştır. Alınan kan kültür şişe sayılarının %13 (n=202)'ü uygunsuz olarak saptanmıştır.

Dahili ve cerrahi kliniklere göre alınan kan kültür şişe sayıları Tablo 7'de gösterilmiştir. Uygunsuz alınan kan kültür şişe sayılarının dahili ve cerrahi kliniklere göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.289$).

Kan kültürleri üreme sonuçları "etken", "kontaminasyon" ve "üreme yok" şeklinde üç başlık altında incelenmiştir. Tek şişe olarak alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranı %17.8 (n=36), etken üretebilme oranı %12.9 (n=26), üreme saptanmayan şişe oranı % 69.3 (n=140) olarak saptanmıştır. Tek şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları Tablo 8'de ayrıntılı gösterilmiştir. Kliniklere göre üreme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.09$).

Tablo 6. Kliniklere göre alınan şişe sayıları

	Klinik	Tek kan kültürü n (%)	İki kan kültürü n (%)	Üç kan kültürü n (%)	Dört kan kültürü n (%)	Toplam n
Dahili	Acil	8 (8)	90 (88)	-	4 (4)	102
	Alerji	1 (14)	6 (86)	-	-	7
	Dermatoloji	-	4 (100)	-	-	4
	Endokrinoloji	8 (8.7)	84 (91.3)	-	-	92
	Enfeksiyon Hastalıkları	11 (33.3)	22 (66.7)	-	-	33
	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	7 (63.6)	4 (36.3)	-	-	11
	Gastroenteroloji	36 (13)	238 (85.9)	3 (1.1)	-	277
	Göğüs Hastalıkları	25 (21.4)	92 (78.6)	-	-	117
	İç Hastalıkları	45 (10)	390 (86.5)	12 (2.7)	4(0.8)	451
	Kardiyoloji	2 (8.3)	18 (75)	-	4 (16.7)	24
	Nöroloji	17 (24.6)	52 (75.4)	-	-	69
	Onkoloji	15 (7,7)	180 (92.3)	-	-	195
	Psikiyatri	-	2 (100)	-	-	2
	Cerrahi	Beyin Cerrahisi	3	-	-	-
Genel Cerrahi		15 (16.9)	74 (83.1)	-	-	89
Göğüs Cerrahisi		1 (100)	-	-	-	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum		3 (25)	12 (75)	-	-	15
Kulak Burun Boğaz Cerrahisi		-	2 (100)	-	-	2
Kalp Damar Cerrahisi		1 (20)	4 (80)	-	-	5
Ortopedi		-	14 (100)	-	-	14
Üroloji		4 (9.1)	40 (90.9)	-	-	44
Toplam		202 (13)	1328 (85.3)	15(1)	12(0.7)	1557

Tablo 7. Dahili ve cerrahi kliniklere göre alınan şişe sayılarının karşılaştırılması

	Tek kan kültürü n (%)	Birden fazla kan kültürü n (%)	Toplam n
Dahili	175 (12.7)	1208 (87.3)	1383
Cerrahi	27 (15.5)	147 (84.5)	173
Toplam	202 (13)	1355 (87)	1557

Pearson Chi-Square p=0.289

Tablo 8. Tek şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları

Klinik	Üreme yok n (%)	Etken n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam
Acil	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	8
Alerji	1 (100)	-	-	1
Endokrinoloji	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25)	8
Enfeksiyon Hastalıkları	9 (81.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	11
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	2 (28.6)	-	5 (71.4)	7
Gastroenteroloji	28 (77.8)	5 (13.9)	3 (8.3)	36
Göğüs Hastalıkları	20 (80)	-	5 (20)	25
İç Hastalıkları	29 (64.4)	7 (15.6)	9 (20)	45
Kardiyoloji	2 (100)	-	-	2
Nöroloji	9 (52.9)	2 (11.8)	6 (35.3)	17
Onkoloji	11 (73.3)	4 (26.7)	-	15
Beyin Cerrahisi	2 (66.7)	1 (33.3)	-	3
Genel Cerrahi	12 (80)	2 (13.3)	1 (6.7)	15
Göğüs Cerrahisi	1 (100)	-	-	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2 (66.7)	-	1 (33.3)	3
Kalp Damar Cerrahisi	1 (100)	-	-	1
Üroloji	2 (50)	-	2 (50)	4
Toplam	140 (69.3)	26 (12.9)	36 (17.8)	202

İki şişe olarak alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranı %6.6 (n=88), etken üretebilme oranı %18.2 (n=241), üreme saptanmayan şişe oranı %75.2 (n=999) olarak saptanmıştır. İki şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. İki şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları

Klinik	Üreme yok n (%)	Etken n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam
Acil	56 (62.2)	26 (28.9)	8 (8.9)	90
Alerji	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6
Dermatoloji	3 (75)	-	1 (25)	4
Endokrinoloji	63 (75)	15 (17.9)	6 (7.1)	84
Enfeksiyon Hastalıkları	19 (86.4)	3 (13.6)	-	22
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	4 (100)	-	-	4
Gastroenteroloji	185 (77.7)	39 (16.4)	14 (5.9)	238
Göğüs Hastalıkları	83 (90.2)	2 (2.2)	7 (7.6)	92
İç Hastalıkları	261 (66.9)	102 (26.2)	27 (6.9)	390
Kardiyoloji	17 (94.4)	-	1 (5.6)	18
Nöroloji	38 (73.1)	9 (17.3)	5 (9.6)	52
Onkoloji	142 (78.9)	31 (17.2)	7 (3.9)	180
Psikiyatri	1 (50)	-	1 (50)	2
Genel Cerrahi	65 (87.8)	5 (6.8)	4 (5.4)	74
Kadın Hastalıkları ve Doğum	12 (100)	-	-	12
Kulak Burun Boğaz Cerrahisi	2 (100)	-	-	2
Kalp Damar Cerrahisi	4 (100)	-	-	4
Ortopedi	7 (50)	6 (42.9)	1 (7.1)	14
Üroloji	33 (82.5)	2 (5)	5 (12.5)	40
Toplam	999 (75.2)	241 (18.2)	88 (6.6)	1328

Üç şişe olarak alınan kan kültürlerinde etken üretebilme oranı %40 (n=6), üreme saptanmayan şişe oranı %60 (n=9) olarak saptanmıştır. Üç şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Üç şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları

	Üreme yok n (%)	Etken n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam
İç Hastalıkları	6 (50)	6 (50)	-	12
Gastroenteroloji	3 (100)	-	-	3
Toplam	9 (60)	6 (40)	-	15

Dört şişe olarak alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranı %25 (n=3), üreme saptanmayan şişe oranı %75 (n=9) olarak saptanmıştır. Dört set olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Dört şişe olarak alınan kan kültürlerinin kliniklere göre üreme sonuçları

	Üreme yok n (%)	Etken n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam
Acil	4 (100)	-	-	4
İç Hastalıkları	1 (25)	-	3 (75)	4
Kardiyoloji	4 (100)	-	-	4
Toplam	9 (75)	-	3 (25)	12

Alınan kan kültür şişe sayılarının her birinin ayrı ayrı değerlendirmesinde iki şişe kan kültürü alınımının tek şişe kan kültürü alınımına göre etken/kontaminasyon/üreme yok belirleme oranlarının karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İki şişe kan kültürü alınımında tek şişe alınımına göre etken saptama oranının daha yüksek, kontaminasyon oranının daha düşük olduğu görülmüştür (p=0.001). Ancak tek şişe kan kültürü alınımı ile iki ve daha üzeri şişe kan kültürü alınımının etken belirleme ve üreme saptanamaması açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.06, p=0.08). Bunun yanında tek şişe kan kültürü alınımı ile iki ve daha üzeri şişe kan kültürü alınımının kontaminasyon üzerine etkisinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001).

Kan kültür şişe sayılarına göre kontaminant örneklerin çıkarıldığı durumda etken mikroorganizmaların üretilebilme oranları Tablo 12’de gösterilmiştir. Sadece etken ve negatif üreme karşılaştırılmasında şişe sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.232). Ancak tek şişe kan kültürü alımlarındaki etken saptama oranı (%15.7) ile iki ve üzeri sayıdaki şişede kan kültürü alımlarında etken saptama oranı (%19.5) arasında iki ve üzeri sayıda şişe alımlarında %24 oranında rölatif pozitiflik saptanmıştır.

Tablo 12. Kan kültür şişe sayısına göre etken ve negatif üreme karşılaştırması

	Etken n (%)	Negatif n (%)	Toplam n
Tek Kan kültürü	26 (15.7)	140 (84.3)	166
Birden fazla kan kültürü	247 (19.5)	1017 (80.5)	1264
Toplam	273 (19.1)	1157 (80.9)	1430

Pearson Chi-Square p=0.232

Eş zamanlı alınan kan kültürü şişe sayılarının alınan kan hacmine göre uygunluğuna bakıldığı zaman, sadece %38.5 (n=599)’inde ideal olan iki kan kültürü alımının ideal kan hacmiyle yapıldığı görülmüştür. Alınan kan kültür şişe sayılarının hacme göre ayrıntılı değerlendirilmesi Tablo 13’de özetlenmiştir. Her bir kan kültürü sayısının hacme göre değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.863). Tek kan kültürü alımı ile iki kan kültürü alımının alınan kan hacmi bakımından karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.650).

Tablo 13. Alınan kan kültürlerinin sayı ve hacim olarak değerlendirilmesi

	Yetersiz hacim (<4 ml) n (%)	Uygun hacim (4-10 ml) n (%)	Fazla hacim (>10 ml) n (%)	Toplam n (%)
1 kan kültürü	106 (6.8)	92 (5.9)	4 (0.3)	202 (13)
2 kan kültürü	713 (45.8)	599 (38.5)	16 (1)	1328 (85.2)
3 kan kültürü	6 (0.4)	9 (0.6)	0	15(1)
4 kan kültürü	7 (0.5)	5(0.3)	0	12(0.8)
Toplam	832(53.4)	705 (45.3)	20(1.3)	1557(100)

Kan hacmine göre uygun olan örneklerden %16 (n=113)'sında etken saptanabilmiş, %8.5 (n=60)'i kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kan hacmine göre kan kültürü sonuçları Tablo 14'te gösterilmiştir. Kan kültür hacimlerine göre kültür sonuçları arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.188).

Sadece uygun sayıda alınan uygun hacimdeki örnek sayısı ise 610 olarak saptanmıştır. Bu örneklerin %16.4'ünde (n=100) etken üretilmiştir.

Tablo 14. Alınan kan hacmine göre kültür sonucu

	Üreme yok n (%)	Etken n (%)	Kontaminasyon n (%)	Toplam n
Yetersiz (<4 ml)	612 (73.6)	157 (18.9)	63 (7.6)	832
Uygun (4-10 ml)	532 (75.5)	113 (16)	60 (8.5)	705
Fazla (>10 ml)	13 (65)	3 (15)	4 (20)	20
Toplam	1157 (74.3)	273 (17.5)	127 (8.2)	1557

Tüm kontaminant örnekleri çıkardığımız zaman elimizde kalan örneklerin şişe sayısı ve hacime göre etken üretebilme oranları Tablo 15'de özetlenmiştir. Şişe sayısı ve hacme göre kontaminant örnekler çıkartıldıktan sonra etken üretebilme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.7). Tek kan kültürü alınan hastalardaki etken yakalama oranlarını değerlendirecek olursak, uygun hacimde kan alımı yapılan şişelerde yetersiz hacimde kan alınan şişelere göre rölatif olarak %14.8 oranında pozitiflik şansının arttığı hesaplanmıştır.

Tablo 15. Şişe sayısı ve alınan kan hacimlerine göre etken oranları (Kontaminant örnekler çıkartıldı)

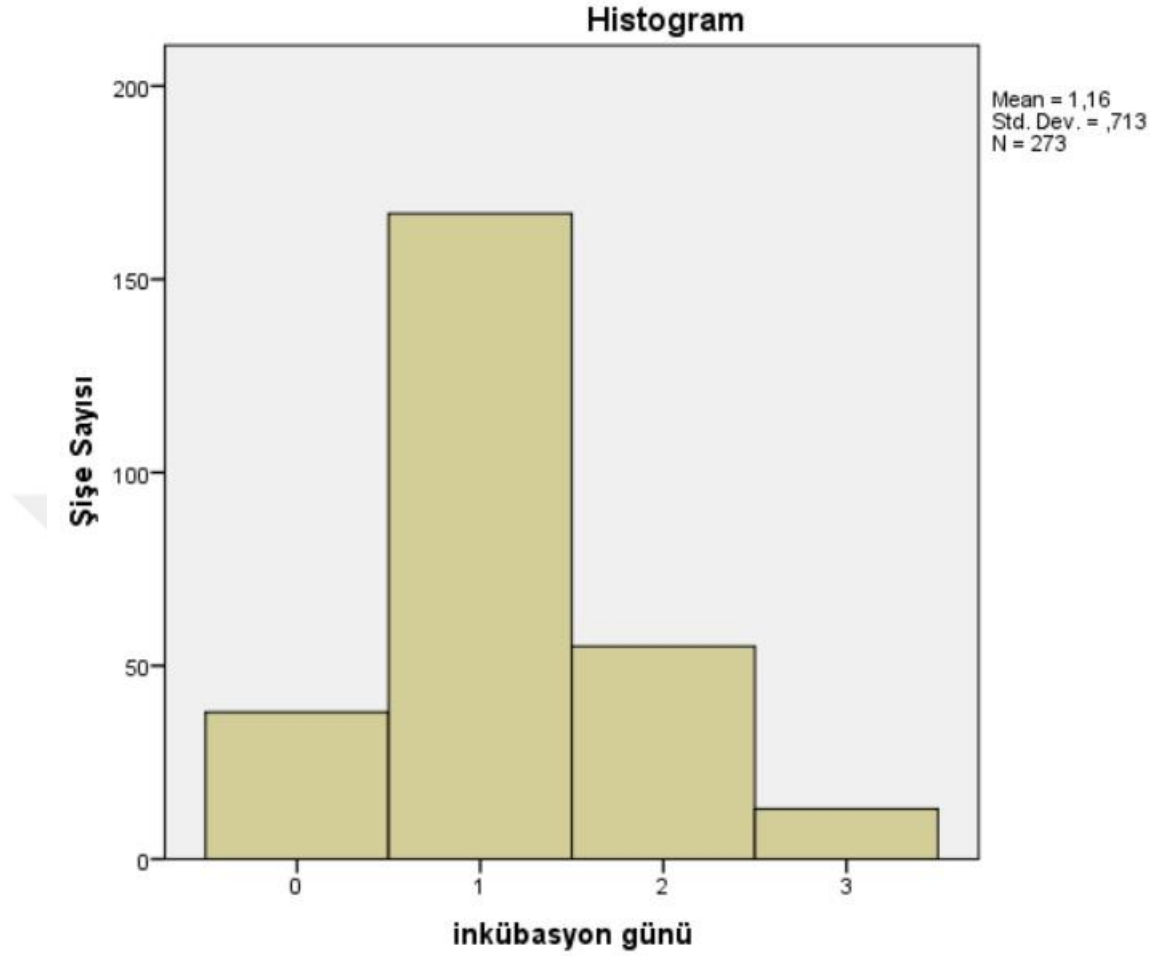
		Üreme yok	Etken	Toplam
Tek şişe	Yetersiz (<4 ml)	74 (85.1)	13 (14.9)	87
	Uygun (4-10 ml)	63 (82.9)	13 (17.1)	76
	Fazla (>10 ml)	3 (100)	-	3
Toplam		140 (84.3)	26 (15.7)	166
İki ve üzeri şişe	Yetersiz (<4 ml)	538 (78.9)	144 (21.1)	682
	Uygun (4-10 ml)	469 (82.4)	100 (17.6)	569
	Fazla (>10 ml)	10 (76.9)	3 (23.1)	13
Toplam		1017 (80.5)	247 (19.5)	1264

Etken olarak kabul edilen mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerinin otomatize sistemce pozitif olarak kabul edilmesi için geçen inkübasyon periyodu ortalama 1.16 ± 0.7 gün olarak saptanmıştır. Kan kültür şişeleri için minimum otomatize sisteme koyulduktan sonraki ilk 24 saat içinde, maksimum 72. saatlerinde pozitif sinyal elde edilmiştir. Şekil 1’de pozitif sinyal sonucu etken mikroorganizmanın üretildiği kan kültür şişelerinin inkübasyon periyodu gösterilmiştir.

Etken olarak kabul edilen mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerine alınan kan hacimlerinin inkübasyon sürelerine etkisini değerlendirmek için yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.501$). Alınan kan miktarına göre inkübasyon sürelerinin ortalama değerleri Tablo 16’da özetlenmiştir.

Kontaminant olarak kabul edilen mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerinin otomatize sistemce pozitif olarak kabul edilmesi için geçen inkübasyon periyodu ortalama 1.51 ± 0.8 gün (min. 0, maks. 6 gün) olarak bulunmuştur. Kontaminant örneklere ait şişeler otomatize sisteme yerleştirildikten sonra minimum ilk 24 saatte, maksimum 6. günde pozitif sinyal oluşturmuşlardır. Şekil 2’de pozitif sinyal sonucu kontaminant mikroorganizmanın üretildiği kan kültür şişelerinin inkübasyon periyodu gösterilmiştir.

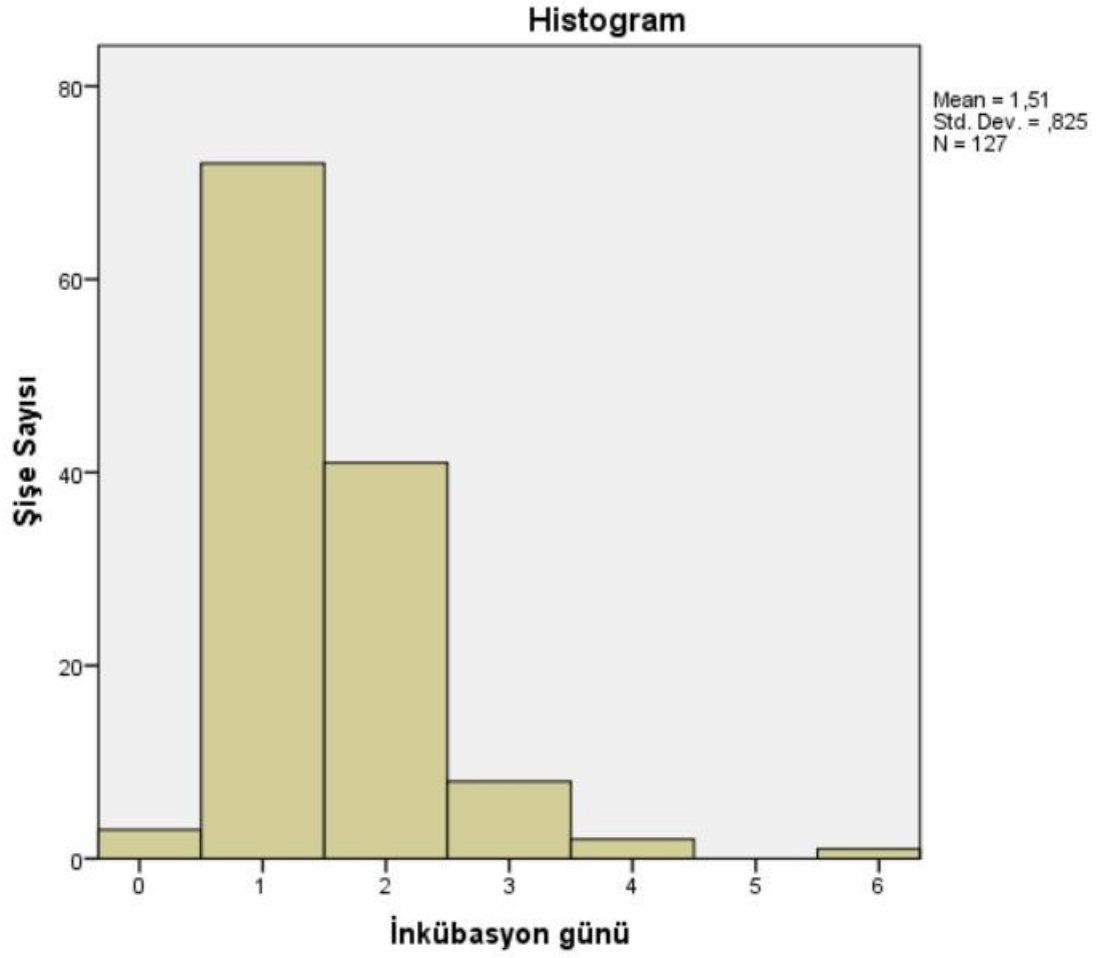
Şekil 1. Etken mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerinin inkübasyon süreleri



Tablo 16. Etken mikroorganizmaların üretildiği şişelerin alınan kan hacmine göre inkübasyon süreleri

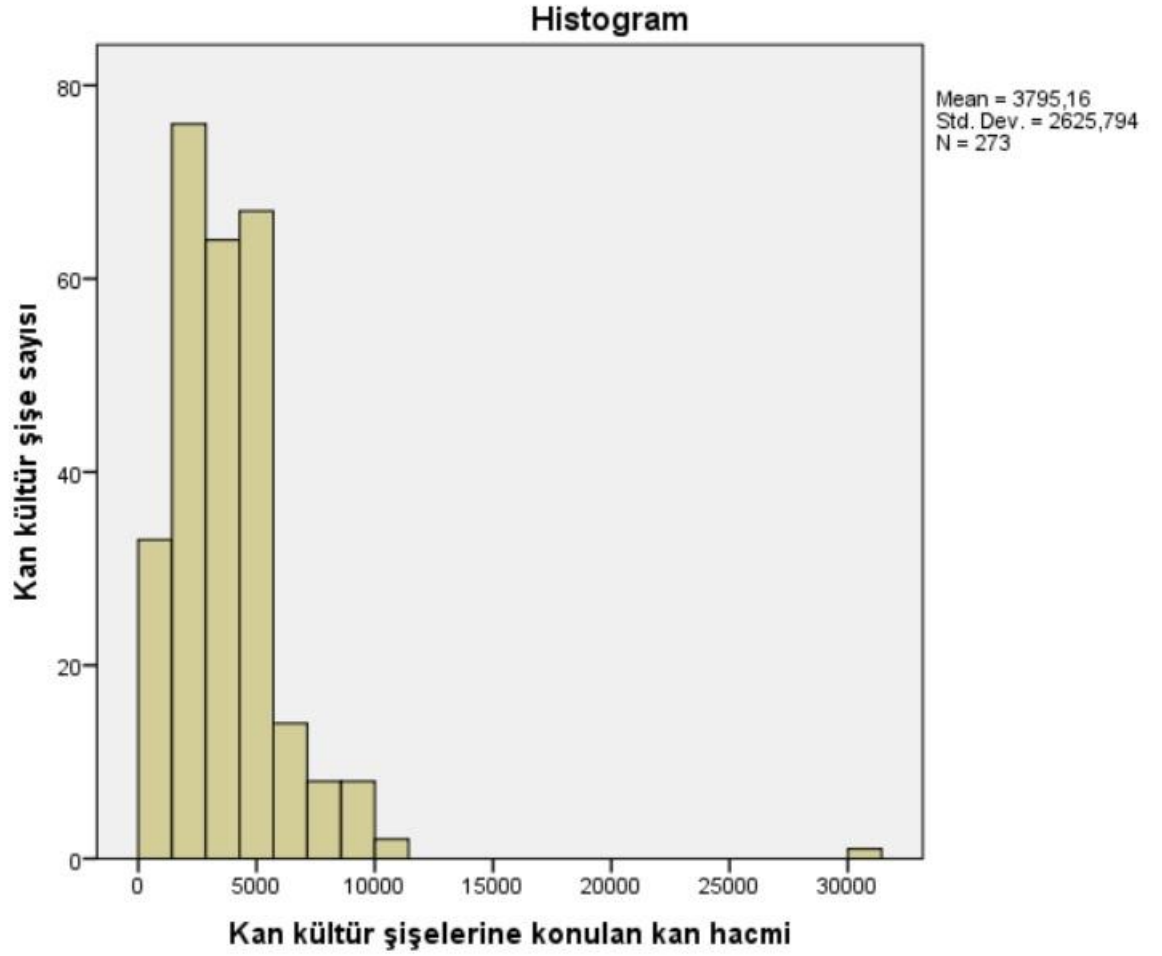
	Ortalama inkübasyon süresi	Standart sapma	Minimum inkübasyon süresi	Maksimum inkübasyon süresi
Yetersiz kan (n=157)	1.12	0.769	0	3
Uygun kan (n=113)	1.20	0.734	0	3
Fazla kan (n=3)	1.33	1.155	0	2

Şekil 2. Kontaminant bakteri üretilen kan kültür şişelerinin inkübasyon süreleri



Etken olarak kabul edilen mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerindeki kan miktarları ortalama 3800 ± 2600 mg (1 gr=1 ml) olarak saptanmıştır. Şekil 3'te pozitif sinyal sonucu etken mikroorganizmaların üretildiği kan kültür şişelerinin içerdiği kan miktarları gösterilmiştir.

Şekil 3. Etken mikroorganizmaların üretildiği şişelere koyulan kan hacmi (mg)



Alınan 1557 kan kültür şişesinde %8.2 (n=127) oranında kontaminasyon saptanmıştır. Dahili ve cerrahi branşları bütün olarak değerlendirdiğimizde kontaminasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.812$). Tablo 17' de dahili ve cerrahi branşa göre kontaminasyon oranları gösterilmiştir.

Tablo 17. Branş türüne göre kontaminasyon oranları

	Kontaminasyon n (%)	Etken/Negatif n (%)	Toplam
Dahili	112 (8.1)	1271 (91.9)	1383
Cerrahi	15 (8.6)	159 (91.4)	174
Toplam	127 (8.2)	1430 (91.8)	1557

Pearson Chi-Square $p=0.812$

Bölmelerdeki kontaminasyon oranlar değerlendirildiğinde olursa en çok kontaminasyon oranı %50 (n=1) ile psikiyatride, en az kontaminasyon oranı ise %3 ile enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde bulunmuştur. Bunu takip eden klinik ise %45.5 (n=5) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniği olmuştur. Bölüm bazında kontaminasyon oranları Tablo 18’de gösterilmiştir. Bölmeler arası kontaminasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Dahili bölmelerde toplam kontaminasyon oranı %8.1, cerrahi bölmelerde %8.6 olarak bulunmuştur. Cerrahi kliniklerde dahili kliniklere göre alınan kan kültürlerinde rölatif olarak kontaminasyon oranınının %6 daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 18. Bölümlere göre kontaminasyon oranları

	Klinik	Kontaminasyon n (%)	Etken/Negatif n (%)	Toplam	
Dahili	Acil	9 (8.8)	93 (91.2)	102	
	Alerji	1 (14.3)	6 (85.7)	7	
	Dermatoloji	1 (25)	3 (75)	4	
	Endokrinoloji	8 (8.7)	84 (91.3)	92	
	Enfeksiyon Hastalıkları	1 (3)	32 (97)	33	
	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	5 (45.5)	6 (54.5)	11	
	Gastroenteroloji	17 (6.1)	260 (93.9)	277	
	Göğüs Hastalıkları	12 (10.3)	105 (89.7)	117	
	İç Hastalıkları	39 (8.6)	412 (91.4)	451	
	Kardiyoloji	1 (4.2)	23 (95.8)	24	
	Nöroloji	11 (15.9)	58 (84.1)	69	
	Onkoloji	7 (3.6)	188 (96.4)	195	
	Psikiyatri	1 (50)	1 (50)	2	
	Cerrahi	Beyin Cerrahisi	0	3 (100)	3
		Genel Cerrahi	5 (5.6)	84 (94.4)	89
		Göğüs Cerrahisi	0	1 (100)	1
		Kadın hastalıkları ve Doğum	1 (6.7)	14 (93.3)	15
Kulak Burun Boğaz Cerrahisi		0	2 (100)	2	
Kalp Damar Cerrahisi		0	5 (100)	5	
Ortopedi		1 (7.1)	13 (92.9)	14	
Üroloji		7 (15.9)	37 (84.1)	44	
Toplam		127 (8.2)	1430 (91.8)	1557	

Pearson Chi-Square p=0.001

5. TARTIŞMA

Bir enfeksiyon hastalığında antimikrobiyal tedavi öncesi olası etkenin belirlenerek antibiyotik duyarlılık profilinin çıkarılması gereklidir. Bu nedenle kan kültürleri bakteriyal veya fungal sepsis ve septik şoktaki hastalar için önemli bir laboratuvar testidir. Erişkinler için kan kültürü alımında 24 saatlik süre içinde mümkünse periferik damarlardan en az 2-4 şişe kan kültürü alınması önerilen ve kabul edilen yaklaşımdır (4, 10, 17). Washington ve ark.ları manuel kan kültürü yöntemleriyle yaptığı çalışmada 80 bakteremik epizodun tek kan kültüründe %80'ini (n=64), iki kan kültüründe %88'ini (n=70), üç kan kültüründe %99'unu (n=79) saptayarak alınan üç adet kan kültür şişesinin bakteremiye tanımlayabilmek için yeterli olduğunu vurgulamışlardır (30). Lee ve ark.ları ise otomatize sistem kullanarak yaptıkları çalışmada 629 unimikrobiyal baktereminin tek kan kültüründe %73.1'ini (n=460), iki kan kültüründe %89.7'sini (n=564), üç kan kültüründe %98.2'sini (n=618) saptamışlardır (8). Üçten fazla kan kültürü alınmasının antimikrobiyal tedavi başlanmasında gecikmeye sebep olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (61, 62). Buna rağmen klinisyenlerin özellikle yeni bir septik atak, lökositoz veya dirençli ateş varlığında kan kültürü tekrarına başvurduğu gösterilmiştir (63).

Kan kültür şişe sayısı ile bakteremi tespiti arasında doğrusal bir ilişki olmasına rağmen, çoğu hastanede yeterli sayıda kan kültürü alınmamaktadır. Vitrat-Hincky ve ark.larının yaptığı çalışmada %55 oranında uygun olmayan kan kültürü alımı yapıldığı gösterilmiştir (64). Bizim çalışmamızda laboratuvara gönderilen kan kültür şişe sayısına göre %13 (n=202) oranında uygun olmayan sayıda kültür alımı saptanmıştır. Uygunsuz alımların 202 hastadan tek kan kültürü alınması şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların dosyalarının retrospektif değerlendirilmesi sonucu bir kısmının sepsis ve/veya septik şokta olan, acil tedavi başlanması gereken hastalar olması dikkat çekici bulunmuştur. Dahili kliniklerde alınan tek sayıda kan kültürü (%12.7) ve cerrahi kliniklerde alınan tek kan kültürü (%15.5) arasında rölatif olarak %18 oranında fark saptanmıştır. Bu sonuç dahili kliniklerin kan kültürü alımında daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Daha önce hastanemizde yapılan çalışmada uygunsuz alım oranı %30 olarak saptanmıştır (13). Çalışma sonrasında kan kültürü alan sağlık personeline kan kültürü alımının ve

değerlendirilmesinin önemi hakkında eğitim verilmesi sonucunda uygunsuz alım oranının %13'e düşürüldüğünü düşündürmektedir.

Cockerill ve ark.larının BACTEC 9240 otomatize sistemi kullanarak (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems) 37568 kan kültür şişesi ile yaptıkları araştırmada her ml artışında üretilen mikroorganizmaların düşük oranlarda arttığını ve Washington ve ark.larının manuel sistemler ile yaptığı çalışmayla kıyaslandığında bu kümülatif verimin manuel sistemler kadar yüksek olmadığını vurgulamışlardır (4, 30). Lee ve ark.ları, otomatize sistemler kullanarak yaptıkları çalışma sonucunda da bulunan kümülatif verimin düşük olması nedeniyle düşük seviyeli bakteremi ve fungeminin otomatize sistemlerce saptanabilmesi için daha fazla kan kültürü ihtiyacı olduğunu düşünmüşlerdir (8). Bu sonuç otomatize sistemlerde bakteremi ve/veya fungemiye yüksek oranlarda tespit etmek için daha fazla kan kültürü alınması gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da bir hastadan tek ve iki kan kültür şişesi alınmasıyla etken bakteri saptama oranları sırasıyla %12.9 ve %18.2 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.001). Vitrat-Hincky ve ark.larının yaptığı çalışmada tek kan kültürü alımlarında %4, birden fazla kan kültürü alımlarında %18 oranında pozitiflik gösterilmiştir (64). Willems ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kan kültürü alımında geçerli kriterler (uygun test seçimi, uygun örnek alımı, numunenin laboratuvara transportunda uygunluk, laboratuvar çalışmasında uygunluk) belirlendikten sonra bulunan gerçek pozitiflik değerleri %5-15 arasında saptanmıştır (65). Çalışmamızda da kontaminant kültürler dikkate alınmadığı zaman bakteremik olduğu düşünülen hastalardan alınan tek kan kültüründe ve birden fazla alınan kan kültüründe etken bakteriyi üretme oranları sırasıyla %15.7 ve %19.5 olarak saptanmıştır. Birden fazla alınan kan kültür şişelerinde rölatif pozitiflik oranının %24 daha fazla olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlardan yola çıkarak otomatize sistemlerde bakteremileri yüksek oranda tespit etmek için birden fazla kan kültür şişesi alınmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kan kültürlerinde kontaminasyon klinik uygulamada sıkça karşılaşılan bir durumdur. Rehberler doğrultusunda (uygun şişe sayısı), hastanın kliniği ve hastaya ait

laboratuvar verileri, otomatize sistemlerden elde edilen verilere göre alınan kan kültürlerinin pozitiflik oranları, pozitifliğe kadar geçen süre değerlendirilerek etken/kontaminasyon ayrımı yapılabilmektedir (15, 66, 67). Çalışmamızda kontaminasyon oranlarının iki veya daha fazla sayıdaki şişelere göre tek şişelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kontaminasyona neden olabilecek faktörler (cilt temizliğinin uygun yapılmamış olması vb) düşünüldüğünde kontaminasyon oranları ile şişe sayıları arasında saptanan bu anlamlı ilişki rastlantısal olarak değerlendirilebileceği gibi hastaya veya çalışma koşullarına bağlı birkaç faktörün de bu sonuca yol açtığı düşünülebilir. Bunlardan biri damar yolu zor bulunan hastadan birden fazla girişim ile tek kan kültürü alınmış olması, bir diğeri ise iş yükü fazla olan personelin (hastanemizde de olduğu gibi) cilt ve şişe antisepsisine dikkat etmeden tek bir kan kültürü alması gibi kişisel ve sosyal sebeplerle açıklanabilir. Neves ve ark.larının yaptığı çalışmada, 345 hastadan sadece 2 tanesinde (%0.58) kontaminasyon saptanmıştır (12). Bekeris ve ark.larının yaptığı çalışmada, 356 örneğin %2.89'unda kontaminasyon olduğu gösterilmiştir (66). Gibb ve ark.larının yaptığı çalışmada ise acil servisten alınan kan kültürlerinin %4.1'i diğer servislerden alınan kan kültürlerinin %1.8'i kontaminant olarak değerlendirilmiştir (68). Çalışmamızda ise tüm kan kültür şişelerinde kontaminasyon oranı %8.2 (n=127) olarak saptanmıştır. Tüm kan kültürü izolatlarında cerrahi kliniklerde alınan kan kültürlerinde kontaminasyon oranının (%8.6) ve dahili bölümlerde alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranı (%8.1) ile arasında rölatif %6 oranında daha fazla kontaminasyon saptanmıştır. Bu da daha önce vurguladığımız kan kültürü alımı konusunda dahili bölümlerin daha duyarlı olduğunu düşündüren başka bir etkidir. Kontaminasyon oranlarının yüksekliği artan maliyet ve gereksiz iş gücüne sebep olduğu için kan kültür alımında aseptik koşullara dikkat edilmesinin öneminin kurum içi eğitimlerde daha çok vurgulanması gerektiğini göstermektedir. Çünkü kan kültürlerinde kontaminasyon oranları hastaneler için kalite sorunu olmaya devam etmektedir.

Denno ve Gannon'nun yaptıkları bir araştırmada, kontamine kan kültürlerinin tek bir sebebe bağlanamayacağı ve birden fazla teknik değişiklikle kontaminasyon oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (69). Tüm personele verilecek eğitimle kan kültürleri alım teknikleri, uygun malzemelerin temini, steril eldiven kullanımı, periferik venden kültür

alımı, kan kültür şişelerinin kapak kısımlarının antiseptikle temizlenmesi gibi basit ama etkili uygulama değişiklikleri ve gerekirse sadece kan kültürü alımı ile ilgilenecek ekip kurulması ile kontaminasyon oranları düşürülebilmektedir (57, 65, 66, 70-74). Gander ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kan kültürü alımı için özel bir tim kurulduğunda maliyeti dengelemek adına önlenebilecek her kontaminasyon için 8.72 ABD doları tasarruf sağlandığı gösterilmiştir (75). Hastanemizde kullanılan kan kültür şişesi (ortalama 7 Euro) ve üreyen etkenlerin tiplendirilmesi için gereken malzeme ücreti (ortalama 9 Euro) düşünüldüğünde bir adet kontaminant kültürünün maliyeti 16 Euro olarak hesaplanmıştır. %8.2'lik kontaminasyon oranıyla senelik ortalama 316 adet kan kültürü için 5056 Euro harcanmaktadır. Bu maliyete ek olarak yanlış pozitiflik sonucu başlanan antibiyotik maliyeti de düşünüldüğünde kontaminant kültürlerin hastaneye mali yükü daha da artmaktadır. Kliniklerin kontaminasyon oranlarının geri bildirim bireysel eğitimde önemlidir (68, 76, 77). Bizim de çalışmamızda bulduğumuz kontaminasyon oranlarına göre klinik bazında önce psikiyatri kliniğinden başlanarak tüm kliniklere gerekli eğitimlerin verilmesi ve geribildirim yapılması ile kontaminasyon oranı ideal olan %3'lere çekilebileceği ve yüksek maliyetin düşürülebileceği düşünülmektedir.

Alınan kan miktarı arttıkça kan kültür pozitifliğinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Alınan her bir ml kan ile bakteremi tespit oranında %3-5 oranında artış olduğu böylece düşük yoğunlukta olan mikroorganizmaların üretilebilme şansının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (61, 78-81). Uygun kan miktarı sağlık kurumu tarafından kullanılan sisteme de bağlıdır. Otomatize sistemlerden önce kullanılan manuel yöntemlerde alınması gereken kan hacmi 10-30 ml olarak önerilmekteydi (82). Şişe başına bu kadar yüksek miktarlarda kan alınması iatrojenik anemi riskini arttırmaktadır. Bu nedenle otomatize sistemler için bu miktarın şişe başına 5-10 ml olması önerilmektedir (15, 61, 83).

Klinik değişkenler göz önüne alındığında alınan kan miktarı, kan kültür pozitifliği üzerine en önemli faktör olmasına ve uygun alınan kan miktarının uygun antimikrobiyal tedaviye yardımcı olduğunun bilinmesine rağmen, şişelere konulan kan miktarlarının uygun olup olmadığının tespiti zordur (10, 12, 15, 61, 84). Yetersiz hacimde kan içeren

şişelerin oranı Vitrat-Hincky ve ark.larının yaptığı çalışmada %65, Willems ve ark. yaptığı çalışmada %26.2-36, van Ingen ve ark.larının yaptığı çalışmada %55 olarak saptanmıştır (64, 65, 85). Bizim çalışmamızda ise alınan kan miktarının objektif değerlendirilmesi için hassas tartı ile ağırlığı hesaplandığında, yetersiz hacimde kan içeren şişelerin oranı %53.4 (832/1557) olarak bulunmuştur.

Gonsalves ve ark.larının yaptığı bir çalışmada düşük hacimli kan örneklerinde kontaminasyon oranlarının uygun hacimde alım yapılan şişelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda ise fazla hacimde alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranı %20 (n=4), uygun hacimde alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranı %8.5 (n=60) ve yetersiz hacimde alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranı %7.6 (n=63) olarak saptanmıştır. Kontaminasyon oranları arasında personele bağlı sosyal ve bireysel farklılıklar görülebileceği düşünülmüştür. Lin ve ark.larının yaptığı çalışmada 8-10 ml kan içeren kan kültürlerinde bakteri üretme şansının 3-7 ml ve 3 ml'den az olan gruplara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Çalışmamızda ise yetersiz miktarda alınan kan kültüründe bakteri üretebilme oranı %18.9 (n=157) olarak saptanmışken, uygun miktarda alınan kan kültürü ile bu oran %16 (n=113), fazla miktarda kan kültürü ile bu oran %13 (n=65) olarak gösterilmiştir ve şişe sayısından bağımsız olarak bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bouza ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, APACHE II skoru yüksek hastalarda düşük hacimde alınan kan kültürlerinde bile yüksek oranlarda pozitiflik saptanabileceği gösterilmiştir (61). Hacime göre kontaminasyon ve etken üretebilme oranlarını birlikte değerlendirecek olursak; olabildiğince az oranda kontamine edilmiş şişelerde ve zamanımızda eskiye göre daha fazla antibiyotik kullanımının olması nedeniyle mikrobiyal büyüme hızı düşük olan izolatlarda etkeni üretebilmek için ne kadar kan almamız gerektiği hala soru işareti olarak durmaktadır.

Çalışmamızda sadece alınan kan hacmine göre etken üretebilme değerlendirildiğinde yetersiz ve uygun alınan numuneler arasında herhangi bir fark bulunmadı. Oysaki Mermel ve ark.larının yaptıkları çalışmada erişkinlerde toplanan kan hacmine göre ml başına %3, Bouza E. ve ark.larının yaptıkları çalışmada %3.5, Mensa ve

ark.larının yaptıkları çalışmada %2.28 oranında etken üretme şansının arttığı bulunmuştur (61, 88, 89). Ancak daha önce de bahsedildiği gibi Bouza ve ark.larının çalışmasında özel hasta gruplarında bu sonucun desteklenmediği, az hacimde olan alımlarda da etken üretilebildiği vurgulanmıştır (61). Bizim çalışmamızda da bu sonuçla uyumlu olarak yetersiz hacimde de etken üretilebildiği saptanmıştır. Dolayısı ile hastalardan alınacak kan kültürleri için ne kadar kan alınması gerektiği hastanın kliniğine bakarak değerlendirilebilir.

Kontaminant örnekler çıkartıldıktan sonra alınan kültür şişe sayısı ve kan hacminin üreme oranları üzerine etkisini değerlendirdiğimizde, tek kan kültür şişesiyle uygun miktarda kan hacmi ile kültür alındığı durumda etken yakalama oranı %17.1, yetersiz miktarda alınması durumunda ise bu oran %14.9 olarak bulunmuştur. Tek kan kültürü alınabilen durumlarda uygun hacimde örnek elde edildiği takdirde rölatif olarak %14.8 oranında daha fazla mikroorganizma üretme şansı olduğu saptanmıştır. İki veya daha fazla kan kültür şişesi alınan durumlarda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır. Üstelik tüm kan kültürlerinde bulunan etken oranı (%17.5) sadece uygun miktarda kanla çalışılan uygun sayıda şişelerdeki etken oranına (%16.4) göre rölatif olarak %6.7 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bouza ve ark.larının bildirdiği gibi durumu ciddi hastaların dolaşım sisteminde daha az kan bulunmasına bağlı örnek toplamanın zor olması nedeniyle özellikle anemik, septik şokta, damar yolu zor bulunan, maligniteli hastalarda uygun miktarda alınmış tek kan kültürünün bile yeterli olabileceği düşünülmüştür (61). Bakteremi riski düşük olan hastalardan büyük hacimde kan alınması ise iyatrojenik aneminin yanı sıra yanlış pozitiflik ve kontaminasyon oranlarını arttırabilir. Bouza ve ark.larının yaptığı çalışmada alınan kan hacminde kanın gerekliliği ve gelişebilecek iyatrojenik anemi arasında hasta bazında denge kurulması gerektiği vurgulanmıştır (61).

Hastalardan kan kültürü alımında en az iki şişe ve şişe üzerinde önerilen kan hacminin en az %80'i kadar kan alınması gerektiği kılavuzlarca belirtilmiştir (10, 15). Bizim çalışmamızda hem şişe sayısı hem de hacim olarak rehberlere uyum oranımız %45 (n=613) olarak belirlenmiştir. Ancak çalışmamızda hasta bazında kan kültürü alımlarında tek şişe kan kültürüne uygun hacimde kan alımı yapıldığı takdirde de etken mikroorganizmaların

üretilebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle asıl yapılması gerekenin kontaminasyona dikkat edilmesinin gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamıza ait sınırlamalar tek merkezli yapılan bir çalışma olması ve örnek sayısının kısıtlı olmasıdır. Araştırmaya dahil edilen kan kültür şişelerinin alındığı zaman zarfında hastanede yatan tüm kan dolaşımı enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan kan kültürü alınıp alınmadığı retrospektif değerlendirilemediği için bakteremik ve fungemik olguların gerçek sayısı bilinmemektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kan kültür şişelerinin tamamı aerobik şişelerdir. Daha önce Grohs ve ark.larının gösterdiği aerop şişede üreme olmaksızın anaerop şişede *Enterobacteriaceae* spp. üretilmesi durumuna benzer bir tablo atlanmış olabilir (90).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kandaki etken mikroorganizmaların daha yüksek oranlarda saptanabilmesi için, kan kültürü uygulama rehberlerinde bakteremi veya fungemi şüphesi varlığında erişkinlerde iki ayrı venden en az 2-4 adet kan kültür şişesi içine 5-10 ml (kan kültür şişesi üzerinde önerilen kan hacminin en az %80'i olacak şekilde) kan alınması önerilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, tek kan kültür şişesine göre birden fazla şişenin kullanılması ile etkenin daha fazla oranda üretildiği ve/veya etken/kontaminasyon ayırımının yapılabildiği ortaya konulmuştur. Kontaminasyonlar önlenemediği sürece kan kültürü alımlarında rehberin önerisi doğrultusunda en az iki adet şişe uygulamasını desteklemekteyiz. Ancak kontaminasyonların ortadan kaldırılabilmesi sağlanabilirse tek şişe kan kültür alımı da yeterli olacaktır.

Araştırmamızda şişe içerisine konulan kan hacminin üreme üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Kültür şişesine uygun olmayan (<5 ml) miktarlarda kan konulduğunda da etken mikroorganizmaların üretilebildiği gösterilmiştir. Bu sonucumuzu destekleyen özellikle APACHE II skoru düşük hastalarda az miktarda kan alınması ile etkenlerin üretilebildiğini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Dolayısıyla otomatize sistemlerde hastadan alınacak kan miktarının belirlenmesinde hastanın klinik durumunun da değerlendirileceği prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Elde edilecek sonuçlar ile alınacak kan hacmi konusunda rehber önerilerinin yeniden düzenlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kan kültürü uygulama eğitimlerinde hastadan alınacak şişe sayısı ve kan miktarı ile birlikte kontaminasyonun azaltılması veya önlenmesi üzerinde de durulması gerektiğini düşünmekteyiz. Eğitimlerin yanı sıra sağlık birimlerinde kan kültür alım takımlarının da oluşturulması ile kontaminasyonların önlenmesi de kontaminasyona bağlı olarak gelişen mali yükün azalmasına yönelik etkin bir girişim olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bearman GM, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. Arch Med Res. 2005; 36: 646-659.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004; 39:309-317.
3. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. Ann Intern Med. 1990; 113: 495-500.
4. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS et al. Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1724-1730.
5. Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 157-163.
6. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev. 1997; 10: 444-465.
7. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. Rev Infect Dis. 1983; 5: 35-53.
8. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol. 2007; 45: 3546-3548.
9. Dargère S, Parienti JJ, Roupie E, et al. UBC study group. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014; 11: 920-927.
10. Kan kültürü uygulama kılavuzu. Ed. Ahmet Başustaoğlu. Ankara 2013.
11. Wilson ML. Outpatient blood cultures: progress and unanswered questions. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 879-880.
12. Neves L, Marra AR, Camargo TZS, dos Santos MC, Zulin F, da Silva PC et al. Correlation between mass and volume of collected blood with positivity of blood cultures. BMC Res Notes 2015; 8: 383.
13. Kaçmaz B, Gül S, Çalışkan O, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Kaygusuz S. Kan kültür şişe sayısı uygunluğunun araştırılması. KKÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2017; 19(1): 17-20.
14. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. J Clin Microbiol. 2003; 41(6): 2275-2278.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. CLSI document M47-A54.
16. Baron EJ, Miller MJ, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH et al. A Guide to utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Disease: 2013 Recommendations by the Infectious Disease Society Of America (IDSA) and The American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013; 57: 22-121.
17. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on Blood Cultures, *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(4): 347-349.
18. Beekmann SE, Henderson DK. Infections caused by percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL., Bennett JE., Dolin R., (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier, Churchill-Livingstone Inc., Philadelphia, 2010: 3497-715.
19. Li J, Plorde J, Carlson L. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 2829-2831.
20. Fowler VG Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2066-2072.
21. Levin PD, Hersch M, Rudensky B, Yinnon AM. Routine surveillance blood culture: their place in the management of critically ill patients. *J Infect* 1997; 35: 125-128.
22. Baron EJ., Thomson RB. Specimen Collection, Transport and Processing: Bacteriology: J Versalovic, KC Carroll, JH Jorgensen, G Funke, ML Landry, DW Warnock (eds):Manual of Clinical Microbiology. 10. Baskı kitabında s. 228-271, ASM Press, Washington D.C, 2011.
23. Kim TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 513-520.
24. Hall MM, Ilstrup DM, Washington JA II. Effect of volume of blood culture on detection of bacteremia. *J Clin Microbiol.* 1976; 3: 643-645.
25. Schiffman RB, Strand CL. Blood culture contamination data analysis and critique. In: Q-Probes. Chicago, IL: College of American Pathologists; 1995: 1-19.
26. Aukenthaler R, Ilstrup DM, Washington JA II. Comparison of recovery of microorganisms from blood cultures dilutes %10(volume/volume) and %20(volume/volume). *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 2391-2394.
27. Eng J. Effect of sodium polyanetholsulfonate in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1975; 1: 119-123.
28. Reimer LG, Reller LB. Effect of sodium polyanetholsulfonate on the recovery of *Gardnerella vaginalis* from blood culture media. *J Clin Microbiol.* 1985; 21: 686-688.

29. Staneck JL, Vincent SD. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by sodium polyanetholsulfonate. *J Clin Microbiol.* 1981; 13: 463-467.
30. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 91-95.
31. Washington JA. Collection, transport and processing of blood cultures. *Clin Lab Med.* 1994; 14: 59-68.
32. Wilson ML, Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Feldman RJ, Chuard CR et al. Controlled evaluation of BacT/alert standard anaerobic and FAN anaerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 2265-2270.
33. Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Wilson ML, Smith-Elekes S, Chuard CR et al. Controlled evaluation of BacT/alert standard aerobic and FAN aerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 978-981.
34. Bryan CS. Clinical implications of positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 1989; 2: 329-353.
35. Hawkins BL, Peterson EM, de la Maza LM. Improvement of positive blood culture detection by agitation. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1986; 5: 207-213.
36. Weinstein MP, Mirrett S, Reimer LG, Reller LB. Effect of agitation and terminal subcultures on yield and speed of detection of the Oxoid Signal blood culture system versus the BACTEC radiometric system. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 427-430.
37. Tokars JL. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1; 39(3): 333-41.
38. Reller LB, Murray PR, MacLowry JD. *Cumitech 1A, Blood Cultures II.* Washington JA. II, coordinating ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1982.
39. Bryant JK, Strand CL. Reliability of blood culture collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Pathol.* 1987; 88: 113-116.
40. Al-Juaid A, Walkty A, Embil J, Crockett M, Karlowsky J. Differential time to positivity: vascular catheter drawn cultures for the determination of catheter-related bloodstream infection. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(10): 721-5.
41. Ataman Hatipoğlu C, Ipekkın K, Oral B, Onde U, Bulut C, Demiroz AP. Assessment of diagnostic methods for the catheter-related bloodstream infections in intensive care units. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45(1): 75-85.
42. Everts RJ, Harding H. Catheter drawn blood cultures: Is withdrawing the heparin lock beneficial? *Pathology.* 2004; 36: 170-173.

43. Krumholz H, Cummings S, York M. Blood culture phlebotomy: Switching needles does not prevent contamination. *Arch Intern Med.* 1990; 113: 290-292.
44. Isaacman DJ, Karasic RB. Lack of effect of changing needles on contamination of blood cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 274-278.
45. Leisure MK, Moore DM, Schwartzman JD, Hayden GF, Donowitz LG. Changing the needle when inoculating blood cultures: a no-benefit and high-risk procedure. *JAMA.* 1990; 264: 2111-2112.
46. Blazevic DJ, Stemper JE, Matsen JM. Comparison of macroscopic examination, routine Gram stains, and routine subcultures in the initial detection of positive blood cultures. *Appl Microbiol.* 1974; 27: 537-539.
47. McCarthy LR, Senne JE. Evaluation of the acridine orange stain for detection of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1980; 2: 107-111.
48. Tierney BM, Henry NK, Washington II JA. Early detection of positive blood cultures by the acridine orange staining technique. *J Clin Microbiol.* 1983; 12: 576-587.
49. Casteneda MR. A practical method for routine blood cultures in brucellosis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1947; 64: 114-115.
50. Roberts GD, Washington JA II. Detection of fungi in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1975; 1: 309-310.
51. Hall MM, Mueske CA, Ilstrup DM, Washington JA II. Evaluation of biphasic medium for blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1979; 10: 673-676.
52. Pfaller MA, Sibley TK, Westfall LM, Hoppe-Bauer JE, Keating MA, Murray PR. Clinical laboratory comparison of a slide blood culture system with a conventional broth system. *J Clin Microbiol.* 1982; 14: 681-683.
53. Weinstein MP, Reller LB, Mirrett S, Wang WL, Alcid DV. Controlled evaluation of Trypticase soy broth in agar slide and conventional blood culture systems. *J Clin Microbiol.* 1985; 21: 626-629.
54. Savinelli T, Parenteau S, Mermel LA. What happens when automated blood culture instrument detect growth but there are no technologist in the microbiology laboratory? *DMID.* 2004; 48: 173-174.
55. Hardy DJ, Hulbert BB, Migneault PC. Time to detection of positive BacT/Alert blood cultures and lack of need for routine subculture of 5 to 7-day negative cultures. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 2743-2745.
56. Coyle MB, McGonagle LA, Plorde JJ, Clausen CR, Schoeneck FD. Rapid antimicrobial susceptibility testing of isolates from blood cultures by direct inoculation and early reading of disk diffusion tests. *J Clin Microbiol.* 1984; 20: 471-477.

57. Dawson S. Blood culture contaminants. *Journal of Hospital Infection* 2014; 87: 1-10.
58. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincon C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(6): 820-826.
59. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(5): 265-274.
60. Richter SS, Beekmann SE, Croco DJ, Koontz FP, Pfaller MA, Doern GV. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40(7): 2437-2444.
61. Bouza E, Sousa D, Rodríguez-Crèixems M, Lechuz JG, Muñoz P. Is the volume of blood cultured still significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 2765-2769.
62. Araújo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretações de resultados. *J Infect Control*. 2012; 1: 8–19.
63. Tabriz MS, Riederer K, Baran J Jr, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 624–627.
64. Vitrat-Hincky V, François P, Labarere J, Recule C, Stahl JP, Pavese P. Appropriateness of blood culture testing parameters in routine practice. Results from a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 533-539.
65. Willems E., Smismans A., Cartuyvels R., Coppens G., Vaerenbergh K.V., Abeele AM.V., Frans J., on behalf of the Bilulu Study Group. The preanalytical optimization of blood cultures: a review and the clinical importance of benchmarking in 5 Belgian hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012; 73: 1-8.
66. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129(10): 1222-1225.
67. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(4): 584-602.
68. Gibb AP, Hill B, Chorel B, Brant R. Reduction in blood culture contamination rate by feedback to phlebotomists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 503-507.
69. Denno J, Gannon M. Practical steps to lower blood culture contamination rates in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2013; 39: 459-464.

70. Schifman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination. A College of American Pathologists Q probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Archs Pathol Lab Med* 1998; 122: 216-221.
71. Falagas ME, Kazanti MS, Bliziotis IA. Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1-8.
72. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derson JH, Madison BM, Mass D et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2012; 45: 999-1011.
73. Kim NH, Kim M, Lee S, Yun NR, Kim KH, Park SW et al. Effect of routine sterile gloving on contamination rates in blood culture. *Ann Intern Med* 2011; 154: 145-151.
74. Hoffman PC, Arnow PM, Goldmann DA, Parrott PL, Stamm WE, McGowan JE Jr. False positive blood cultures association with nonsterile blood collection tubes. *JAMA* 1976; 236: 2073-2075.
75. Gander RM, Byrd L, Decrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baugman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1021–1024.
76. Larkin S, Baker N, Anderson R, Ward S, Forde S. An interactive approach to reducing blood culture contamination. *J Hosp Infect* 2010; 76: 273-275.
77. Youseff D, Shams W, Bailey B, O'Neil TJ, Al-Abbadi MA. Effective strategy for decreasing blood culture contamination rates: the experience of a Veterans Affairs medical centre. *J Hosp Infect* 2012; 81: 288-291.
78. Dorn GL, Burson GG, HAYNES Jr. Blood culture technique based on centrifugation: clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 1976; 3: 258-263.
79. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, Thompson RL, Wilson WR, Washington JA. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *J. Clin. Microbiol.* 1983; 17: 864– 869.
80. Kellogg JA, Manzella JP, Mc Conville JH. Clinical laboratory comparison of the 10-ml isolator blood culture system with BACTEC radiometric blood culture media. *J Clin Microbiol.* 1984; 20: 618–623.
81. Tarrand JJ, Guillot C, Wenglar M, Jackson J, Lajeunesse JD, Rolston KV. Clinical comparison of the resin-containing BACTEC 26 Plus and the Isolator 10 blood culturing systems. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 2245–2249.
82. Dunne J, Nolte F, Wilson M. Blood cultures III. In J. Hindler (ed.), *Cumitech 1B*. American Society for Microbiology, 1997, Washington, DC.

83. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41: 580-637.
84. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzales R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9: 412–418.
85. van Ingen J, Hilt N, Bosboom R. Education of phlebotomy teams improves blood volume in blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 1020-1021.
86. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M, Chen A, Varman M. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3482–3485.
87. Lin HH, Liu YF, Tien N, Ho CM, Hsu LN, Lu JJ. Evaluation of the blood volume effect on the diagnosis of bacteremia in automated blood culture systems. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2013; 46: 48-52.
88. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-272.
89. Mensa J, Almela M, Casals C, Martinez JA, Marco F, Tomas R, Vidal F, Soriano E, Jimenez de Anta T. Yield of blood cultures in relation to the cultured blood volume in Bactec 6A bottles. *Med Clin (Barcelona)* 1997; 108: 521–523.
90. Grohs P, Mainardi JL, Podglajen I, Hanras X, Eckert C, Buu-Hoi A, Varon E, Gutmann L. Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2711–2715.