

T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ  
ANKARA

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE KAN  
KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER VE  
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ DURUMLARININ İRDELENMESİ

Welbona MATAJ  
Sağ. Yüzbaşı

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
DOKTORA TEZİ

ANKARA  
2017

T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ  
ANKARA

**GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE KAN  
KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER VE  
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ DURUMLARININ İRDELENMESİ**

Welbona MATAJ  
Sağ. Yüzbaşı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin Tıbbi Mikrobiyoloji Programı  
için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÜNEY

ANKARA  
2017

## Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

“Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Durumlarının İrdelenmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Mustafa GÜNEY

Başkan : Prof. Dr. Ali ALBAY

Üye : Prof. Dr. Ayşe KALKANCI

Üye : Doç. Dr. Alpaslan ALP

Üye : Doç. Dr. Orhan BEDİR

Sağ. Yüzbaşı Welbona MATAJ'ın 26/01/2017 tarihinde savunduğu bu tez Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitü Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Ömer AZAL

Profesör Doktor

Gülhane Sağ. Bil. Enstitü Müdürü

## TEŐEKKÜR

Bu tezin konusu Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitü Kurulu'nun 16 Kasım 2016 tarih ve 000048 sayılı kararı ile verilmiŐ olup çalışmaya başlanmıştır.

Dört senelik eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetiŐmemde büyük emeği geçen oğretim yelerimiz; Prof. Dr. Mehmet Baysallar, Prof. Dr. Ali Albay, Prof. Dr. Őinasi Taner Yıldırım, Prof. Dr. Engin Araz, Doç. Dr. Orhan Bedir, Doç. Dr. Özgür Kuru ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Őahiner ile benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Ali Korhan Sığ, Dr. Bio. Aylin Üsküdar Güçlü'ye ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görevli tüm biyolog, teknisyen ve diğer klinik personeline teŐekkür eder saygılarımı sunarım.

Hem doktora eğitimim hem de tez çalıŐmam süresince değerli katkılarından yararlandığım ve bana desteğini her zaman hissettiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa Güney'e teŐekkürlerimi borç bilirim.

Son olarak beni yetiŐtiren değerli annem Natasha Mataj ve babam Astrit Mataj'a, kardeŐim Drini Mataj'a ve her konuda yanımda olan ve en zor anlarımda bana sabırla yaklaŐan biricik ocuklarım İna ve Adrian'a sonsuz teŐekkür ediyorum.

Dr. Sağ. Yzb. Welbona MATAJ

## ÖZET

### **Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Durumlarının İrdelenmesi**

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) sağlık hizmetleri ile ilişkili mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindedir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların sıklığının ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi, klinisyenlere hastaların ampirik tedavisine ilişkin bilgiler sağlayabilmektedir. Çalışmanın amacı Ocak 2007- Aralık 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların sıklığının ve antimikrobiyal ajanlara duyarlılığının araştırılmasıdır. Kan kültürleri BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, ABD) (2007-2015) ve Bact/Alert (bio-Merieux, Fransa) (2014-2016) otomatize sistemlerinde inkübe edildi. Besiyerlerinde üreme gözlenen mikroorganizmaların tanımlanmasında Phoenix™ 100 otomatize sistemi (BD Phoenix System, Becton Dickinson, ABD) (2007-2014) ve MALDI-TOF MS (Bruker, Almanya) (2015-2016) ile konvansiyonel yöntemler kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2007-2014) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2015-2016) ölçüt doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve Phoenix™ 100 otomatize sistemi (BD Phoenix System, Becton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. Çalışma sürecinde 31380 kan kültürü örneğinin 7367'si (%23,5) pozitif sonuçlanmıştır. Bu pozitifliklerin dışında, 503 (%6,4) kan kültürü örneğine ait üreme sonucu kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir ve çalışma dışı bırakılmıştır.

İzole edilen 7367 mikroorganizmanın 3680 (%50,0)'i Gram-negatif bakteri, 3303 (%44,8)'i Gram-pozitif bakteri ve 384 (%5,2)'i mantar olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif mikroorganizmalardan en sık koagülaz negatif

stafilokoklar (KNS) ( $n=2075$ ; %28,2), gram negatiflerden ise en sık *E.coli* ( $n=978$ ; %13,3) tespit edilmiştir. *S.aureus* suşlarının %31,7'si ve KNS'lerin %90,3'ü metisilin dirençli olarak belirlenmiştir. *Enterococcus* türleri içinde sadece 75 izolat (%12,1) vankomisine dirençliydi. *E. coli* suşlarının %40,6'sında, *Klebsiella* spp. suşlarının %30,7'sinde GSBL (Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz) tespit edilmiştir.

İzolasyon oranı açısından ilk beş yıl ve son beş yıl kıyaslandığında, anlamlı derecede farklılık bulunan üç bakterinin (*Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. ve *Streptococcus* spp.) sadece bir tanesinin (*Enterococcus* spp.) izolasyonunda artış görülmüştür. Ayrıca bazı bakterilerin belirli antibiyotiklere karşı dirençleri (*Klebsiella* türlerinde karbapenem direnci ve *Enterococcus* türlerinde vankomisin direnci gibi) ilk ve son beş yıl olarak kıyaslandığında kaygı verici gelişmeler olarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kan kültürü, antimikrobiyal direnç, kan dolaşımı enfeksiyonu.

## **SUMMARY**

### **Investigation of Bacterial Pathogens from Blood Cultures and Antimicrobial Resistance Profile in Gulhane Training and Research Hospital**

Bloodstream infections (BSIs) are one of the major causes of healthcare-associated morbidity and mortality. Investigation of prevalence on isolated microorganisms from blood cultures and antibiotic susceptibilities may give the physicians information about empiric therapies that are applied to the patients. The aim of this study is to investigate the prevalence of the microorganisms isolated from blood cultures and to evaluate susceptibilities to antimicrobial agents in Gulhane Training and Research Hospital. Blood cultures were incubated in BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) (2007-2015) and Bact/Alert (bio-Merieux, France) (2014-2016) automated systems. Phoenix™ 100 automated system (BD Phoenix System, Becton Dickinson, USA) (2007-2014), MALDI-TOF MS (Bruker, Germany) (2015-2016) and conventional techniques were used for identification of isolated microorganisms. According to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2007-2014) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2015-2016) criteria, Kirby-Bauer disc diffusion method and Phoenix™ 100 automated system (BD Phoenix System, Becton Dickinson, USA) were applied for antimicrobial susceptibility testing. From the overall evaluated 31380 blood cultures, 7367 cultures (23.5%) were positive. Except these positive cultures, other 503 blood cultures (6.4%) were interpreted as contamination and excluded from the study.

Of 7367 isolated microorganisms, 3680 (50.0%) of them were gram negative bacteria, 3303 (44.8%) of them were gram positive bacteria and 384 (5.2%)

of them were fungi. Coagulase negative staphylococci (CoNS) were predominantly isolated ( $n=2075$ ; 28.2%) among gram positives, *E.coli* ( $n=978$ ; 13.3%) was the most isolated microorganism among gram negatives. 90.3% of CoNS and 31.7% of *Staphylococcus aureus* were methicillin resistant. Only 75 strains of *Enterococcus* spp. (12.1%) were vancomycin resistant. Extended spectrum beta lactamase (ESBL) were detected in 40.6% of *E. coli* strains and 30.7% of *Klebsiella* spp.

Only one genus (*Enterococcus* spp.) of three major bacteria (*Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp.), which were isolated significantly different between the first and the last five-year period, showed increased isolation rates. It is also stated that arising condition of antimicrobial resistance rates of some strains to especially some particular antimicrobials while comparing between the first and the last five year-period was interpreted as very threatening and concerning.

**Keywords:** Blood cultures, antimicrobial resistance, bloodstream infections



## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	i
<b>TESEKKÜR</b> .....	ii
<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	viii
<b>TABLolar</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	15
2.1. Laboratuvarda Kullanılan Gereç ve Malzemeler.....	15
2.2. Kullanılan Besiyerleri.....	16
2.3. Test Edilen Antibiyotikler .....	16
2.4. Yöntem.....	19
2.5. İstatistiksel Analiz.....	20
<b>3. BULGULAR</b> .....	21
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	34
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	49
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	51
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	61

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>SIRS</b>	: Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
<b>KDE</b>	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>CDC</b>	: Centers for Disease and Prevention - Hastalık Korunma ve Engelleme Merkezi
<b>°C</b>	: derece Celcius
<b>LO-KDE</b>	: Laboratuvar Tarafından Onaylanmış Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>KNS</b>	: Koagülaz Negatif Stafilokok
<b>EARSS</b>	: Avrupa Antimikrobiyal Direnci Sürveyans Ağı - European Antimicrobial Resistance Surveillance System
<b>SBTK-KDE</b>	: Sağlık Bakımı İlişkili Toplum Kaynaklı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
<b>KK-KDE</b>	: Kateter Kaynaklı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
<b>IDSA</b>	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -The Infectious Diseases Society of America
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ESCMID</b>	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>EUCAST</b>	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamaz

<b>MALDI-TOF MS</b>	: Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>R</b>	: Direnç
<b>MRSA</b>	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>BD</b>	: Becton Dickinson
<b>CLSI</b>	: The Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>.ASM</b>	: The American Society for Microbiology
<b>MR-KNS</b>	: Metisilin Dirençli KNS'ler
<b>hVISA</b>	: Heteroresistant to Vancomycin <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VISA</b>	: Intermediate Susceptibility to Vancomycin <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VRSA</b>	: Fully resistant to vancomycin <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Q/D</b>	: Quinupristin-dalfopristin

## TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1	Kullanılan antimikrobiyal diskler ve içerdikleri etken madde miktarları ..... 16
3.1.	Hemokültürlerin, üreme saptanan (pozitif) ve üreme saptanmayan (negatif) sonuçların kliniklere göre dağılımı ..... 23
3.2.	Kliniklerdeki pozitiflik oranlarının (%) yıllara göre dağılımları ..... 23
3.3.	İzole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde sayıları ve yüzde oranları ..... 24
3.4.	İzole edilen mikroorganizmaların tür düzeyinde sayıları ve yüzde oranları ..... 24
3.5.	İzolatların Kliniklere göre dağılımları ..... 29
3.6.	Koagülaz negatif stafilakoklarda antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları..... 29
3.7.	<i>S.aureus</i> izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları. .... 30
3.8.	<i>Enterobacteriaceae</i> üyelerinde antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları..... 31
3.9.	<i>E. coli</i> ve <i>K.pneumoniae</i> GSBL oranları..... 32
3.10.	<i>Acinetobacter</i> spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş

yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.....	32
<b>3.11.</b> <i>Pseudomonas</i> spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.....	33
<b>3.12.</b> <i>Enterococcus</i> spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.....	34



## 1. GİRİŞ

Sepsis, basitçe, vücudun steril alanlarının mikrobiyal işgale uğraması sonucunda gelişen bir hastalık tablosudur (1). Aynı zamanda, konağın enfeksiyona inflamatuvar cevabı olarak da tanımlanmıştır. Ancak zaman içerisinde, sepsis kavramının net tanımlama gerektirdiği ortaya çıkmış ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) kriterleri belirlenmiştir. Bu SIRS kriterleri; ateş, kalp atım hızı, solunum hızı ve beyaz küre sayımını içeren kıstaslardan oluşmaktadır (2). Buna göre, bir hastaya sepsis denmesi için, SIRS kriterlerinin var olması ve enfeksiyona yönelik klinik kanıtların bulunması şart koşulmuştur (3). Her ne kadar SIRS kriterleri olayı anlamayı basitleştirmiş olsa da, ciddi travma, yanıklar, pankreatit gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da sepsis görülebilmektedir. Eğer yukarıda bahsettiğimiz sepsis tanı kriteri kullanılırsa (SIRS ölçütleri + enfeksiyon odağı) hemen her enfeksiyon hastalığının da sepsis tanımına gireceği açıktır (2).

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) incelendiğinde, hemen tüm bakteriyemili olguların, birincil veya ikincil, hastane veya toplum kaynaklı olması farketmeden sepsis kriterlerine uyduğunu anlayabiliriz. KDE, tüm dünyada ciddi mortaliteye neden olan, hastanede yatış süresini anlamlı düzeyde arttıran (ve dolaylı olarak hastane enfeksiyonlarına maruziyet riskini arttıran), yüksek sağlık masraflarına yol açan ve enfeksiyon sonrasında bile ciddi morbidite nedeni olan tablolardır. KDE, hastanın kan kültüründen mikroorganizma üretilmesi ile sistemik enfeksiyon belirtilerinin gözlenmesi olarak tanımlanır. KDE, birincil ve ikincil olmak üzere iki gruba ayrılır. Birincil enfeksiyonlarda, vücudun başka bir alanında enfeksiyon odağı bulunmadan gelişen kan dolaşımının enfeksiyonu söz konusuysen; ikincil kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise hasta vücudunun başka bir alanında mikrobiyolojik olarak bir kaynak noktası saptanır. Bir başka KDE sınıflaması ise toplum kaynaklı KDE ve hastane kaynaklı KDE şeklindedir (4). Öte yandan, KDE için tartışmalı olan bir konu vardır ki araştırmacılar ve klinisyenleri uzun zamandır meşgul etmektedir: Kontaminasyon ile gerçek enfeksiyon ve katater kaynaklı enfeksiyonun ayrımı. KDE düşünülen bir hastanın, sepsis ölçütlerine göre

değerlendirilmesi işte bu nedenle çok sınırlı veri sağlamaktadır. KDE tanımı ve hastanın doğru tedaviye yönlendirilmesi için KDE'na özel tanımlayıcı kriterler koyma zorunluluğu ortadadır. Ayrıca kontaminasyon oranının doğru kan kültürü almak için ciddi bir ölçüt olması, katater kaynaklı olan ve olmayanlarda tedavideki ciddi değişiklikler de yine özel ölçütlerin getirilmesini zorunlu kılmıştır. İşte bu nedenlerle, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) Hastalık Korunma ve Engelleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), santral katater kaynaklı olan ve olmayan KDE için net ölçütler yayımlamış ve bunları her yıl güncellemiştir. Buna göre (5, 6);

**Santral Katater:** Infüzyon, kan alımı veya hemodinamik izlem için kullanılan, kalbe yakın büyük damarlardan biri (aort, pulmoner arter, vena cava superior, vena cava inferior, brakioyosefalik venler, internal juguler venler, subklavian venler, eksternal iliyak venler, common iliyak venler, femoral venler ve yenidoğanlarda umbilikal arter/ven) ile sonlanan intravasküler katatere verilen isimdir.

**Laboratuvar Tarafından Onaylanmış KDE (LO-KDE):**

a. Bir veya daha fazla kan kültüründe veya kültür dışındaki tanısal mikrobiyolojik yöntemlerle bir patojenin tespit edilmesi ile kandan tespit edilen patojenin vücudun başka alanındaki enfeksiyonla ilişkisinin bulunmaması durumu olarak tanımlanabilir.

b. Hastanın  $>38$  °C ateş, titreme veya hipotansiyon semptomlarından en az birine sahip olması [eğer hasta bir yaşında veya daha küçük ise  $>38$  °C ateş, hipotermi ( $<36$  °C), apne veya bradikardi bulgularından en az birine sahip olması ] ve kandan tespit edilen patojenin vücudun başka alanındaki enfeksiyonla ilişkisinin bulunmaması ve cilt florasında yer alan olan mikroorganizmaların [Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Bacillus anthracis* hariç *Bacillus* türleri, *Micrococcus* türleri, *Corynebacterium jeikeium* hariç *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium acnes*, viridans grup streptokoklar ve *Aerococcus* türleri] iki veya daha fazla ayrı setteki en az birer şişeden izole edilmesidir (aynı gün veya birbirini takip eden günlerde alınmış asgari iki ayrı set kan kültürü). Bir set kan kültürü, bir aerop ve bir anaerop şişeden oluşmaktadır.

**Santral Katater Kaynaklı KDE:** > 2 gün süreyle bir santral katateri olan hastada laboratuvar tarafından onaylanmış kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesi ve kan dolaşımı enfeksiyonu geliştiğinde santral kataterin halen hasta üzerinde olması veya katater çıkarıldıktan sonraki bir gün içinde alınan kanda izolasyonun olması durumudur.

**Santral Kaynaklı Olmayan KDE:** Herhangi bir santral katateri olmayan hastada laboratuvar tarafından onaylanmış kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesi durumudur.

**İkincil KDE:** Hastada kan dışındaki herhangi bir yerden enfeksiyona neden olabilecek bir patojen izole edilmesi (site spesifik infeksiyon – SSI) ve bu izole edilen patojenin kan kültürlerinden en az birinde izole edilmesidir (SSI bağlı ikincil KDE için, SSI'nın gerçekleştiği 17 günlük bir zaman aralığında - SSI 1'inci günden başlayarak- KDE gelişmesi gerekmektedir).

**Toplum Kaynaklı KDE:** Ayaktan hastada veya hastaneye yatışından sonraki ilk 48 saat içinde gelişen (ilk 48 saatte alınan örneklerden tespit edilen) KDE tablosu.

**Hastane Kaynaklı KDE:** Hastanın hastaneye kabulünden sonraki ilk 48 saatten sonra alınan kültür örneklerinden tespit edilen veya taburcu işleminden sonraki ilk 48 saatte gelişen KDE tablosudur.

**Polimikrobiyal KDE:** Aynı hastadan 48 saat içinde alınan kültürlerden iki veya daha fazla patojen mikroorganizmanın izole edilmesi durumudur.

Kan dolaşımı enfeksiyonları, ciddi bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaktadır. ABD'de her yıl ortalama 750,000 kişide bakteriyemi/fungemi gelişmekte ve toplum kaynaklı olgularda %14, hastane kaynaklı olgularda %34 mortalite görülmektedir (7). Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen hastaların %5'inde KDE gelişmektedir. Ancak bu oranlar son derece değişkendir. Bu değişkenler içinde izole edilen patojen, hastanın komorbid durumları, yaşı ve hatta hastanenin bakım kalitesi gibi pek çok faktör sayılabilir. Yayımlanan geniş çaplı bir çalışmada, Avrupa'da KDE gelişen hastalar içerisinde ölüm oranını %13-20 olarak, ABD'de ise %13,5 olarak bildirilmiştir. YBÜ'lerinde gelişen KDE'lerde ölüm oranları daha yüksektir (%35-50) (8). Genel olarak çalışmalarda belirtilen ölüm oranları KDE



başlangıcından itibaren hep ilk 30 gün içerisindeki dönemi kapsamaktadır. Bu durum KDE'nin uzun dönem etkilerinin araştırılmasının zorluğundan veya uzun dönemdeki ölümlerin KDE'ye bağlanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar bu bahsedilen rakamlar kısa dönem mortalite olarak algılsa da, yapılan çalışmalar KDE olgularında uzun dönem etkilerinden de bahsetmek gerektiğini ortaya koymuştur. Öyle ki İngiltere'de yapılan bir çalışmada, KDE'ye bağlı erken dönem ilk 30 günlük süreçte mortalite oranı %15 bulunmuş iken, üç yıllık süreçte KDE sonrası gelişen durumlar nedeniyle %49 gibi yüksek mortalite oranı elde edilmiştir (9).

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı KDE ile birincil ve ikincil KDE olgularında etyolojik patojenler değişkenlik göstermektedir. Genel olarak bakıldığında; sırasıyla *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Klebsiella* türleri en sık KDE etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Ancak yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonları net şekilde ayıran veriler son derece sınırlıdır. Bu durum bu iki ayrı kategoriye ait epidemiyolojik verilerin net olarak ortaya konulamamasına neden olmaktadır. Öyle ki, toplum kökenli birçok çalışma en sık KDE etkeni mikroorganizmayı *E.coli* olarak bildirirken, hastane sürveyansı kökenli çalışmalar *S.aureus* bakterisini en sık etken olarak raporlamaktadır (10). Tabii burada bu sıralamanın tüm KDE'leri için olduğunu ve bu nedenle, ikincil KDE olgularının burada ciddi "veri karıştırıcı" etken olabileceğini unutmamak gerekir (örn.: üriner sistem enfeksiyonu kaynaklı KDE gibi). Wilson ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladıkları çalışmada (11), *E.coli* en sık görülen KDE etkeni olarak tespit edilmiş ve KNS'lerin neden olduğu bakteriyemilerde belirgin düşüş yaşandığı gözlenmiştir. Adam ve arkadaşları (12) ile De Kraker ve arkadaşlarının (13) çalışmalarında da merkezler arasında farklılıklar görülmekle birlikte en sık KDE etkeni patojen, *E.coli*, onu takip eden patojen ise *S.aureus* olarak bulunmuştur. De Kraker ve arkadaşları (13), Avrupa Antimikrobiyal Direnci Sürveyans Ağı'nın (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) 2002-2008 arasındaki verilerini paylaştıkları çalışmada *S.aureus*, *E.coli*, *S.pneumoniae*, *E.faecium* ve *E.faecalis* bakterilerine bağlı bakteriyemi

olgularında anlamlı bir artış gözleendiğini ancak en net çıkışın *E.coli* ve *E.faecium* bakterilerinde olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan KNS'lerin en sık etken olduğunu bulan araştırmacılar da bulunmaktadır ki bazı araştırmacılar da KNS'leri kategorik olarak kontaminant kabul edip çalışma dışı bırakmışlardır (10); ancak çalışmalardaki sınırlılıklar özellikle katater kaynaklı bakteriyemileri ayırt etmekte ciddi zorluklara yol açmakta ve daha önce de belirttiğimiz gibi epidemiyolojik verilerin güvenilirliğine ket vurmaktadır. Burada yeni bir terminoloji olarak Sağlık Bakımı İlişkili Toplum Kaynaklı KDE (SBTK-KDE) kavramından bahsetmek gerekir. Özellikle evde, küçük sağlık teşkilllerinde bakım vb durumların yaygınlaşması ile birlikte epidemiyoloji ve direnç verilerinde farklılık gösteren bu KDE türü ortaya çıkmıştır (14). SBTK-KDE şu kriterleri taşımaktadır (8,14);

- Hasta bakımevi veya uzun süreli bakım klinikleri gibi yerlerde KDE'den önceki 30 gün içinde bulunmak,
- KDE gelişmeden önceki son 90 gün içerisinde hastaneye kaldırılma ve hastanede 48 saatten uzun süre kalmak,
- KDE gelişmeden önceki son 30 günde herhangi bir hastaneye veya diyaliz kliniğine intravenöz terapi için başvurmuş olmak,
- KDE gelişmeden önceki son 30 gün içerisinde, intravenöz terapi, yara bakımı, enterik nutrisyon veya evde özel tıbbi bakım almış olmak.

Yapılan çalışmalar, bu yeni terminolojiye uygun KDE'lerin farklı epidemiyolojik verilere sahip olduğuna işaret etmektedir. Örneğin, SBTK-KDE olgularında toplum kaynaklı olanlara göre etken olarak *S.aureus* ve *P.aeruginosa* daha fazla görülmektedir. Yine *E.coli* toplum kaynaklı olanlarda SBTK-KDE olgularına göre daha sıktır (8). Ayrıca bu KDE'leri, toplum kaynaklı KDE'ler ile karşılaştırıldığında, antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmaların izole edilme oranı daha yüksektir. Ek olarak, bu hastalarda geniş spektrumlu ampirik antimikrobiyal tedavilere başvuru oranı ile mortalite oranları da toplum kaynaklı KDE'lere göre daha yüksektir (15).

Bir mikroorganizmanın kan kültürlerinden üretilmesi hastada mutlaka KDE olduğuna işaret etmez. Bunun tersi durum da aynen geçerlidir ki hastadan mikroorganizma üretilmemesi de hastada KDE varlığını ekarte

etmez. Buradaki en temel sorunlar, kan kültürünün doğru alımı (uygun zamanda alım, yeterli miktar vb.) ve kontaminasyondur. Kontaminasyon, hastanın gereksiz tedavi almasına sebep olmaktadır. Bu tedavinin hastaların komorbid durumları, özellikle de yatan hastalarda böbrek, karaciğer vb organ fonksiyon kayıpları olabileceği düşünüldüğünde, toksititesi yüksek antimikrobiyallerin kullanılması ve hastada ek morbidite ve mortalite gelişmesi ihtimalini attırmaktadır. Buna ilave olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının uzun vadede bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimini tetikleyebileceğini de göz ardı etmemek gerekir. Ayrıca hastanın hastanede yatış süresini uzatabilmekte (ki bu da hastane enfeksiyonlarına maruziyet riskini arttırmakta ve diğer hastaların yatışını engellemektedir), ciddi bir maliyet ve iş gücü kaybına yol açmaktadır. Kontaminasyona mali açıdan bakıldığında; Hopkins ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımlanan çalışmasında (16), kontaminasyon oranı %3,7'den %1,7'ye azaltılarak sadece iki yıllık süreçte 2 milyon ABD doları kadar ek israf ortadan kaldırılmıştır. Yine Alahmadi ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan çalışmasında (17), sadece 13 aylık süreçte tespit edilen kan kültürü kontaminasyonunun sağlık sistemine ek maliyeti 1 milyon İngiliz Sterlininden fazladır.

Öte yandan, kontaminasyonu gerçek patojenlerden ayırt etmek de oldukça zor bir iştir. Bu nedenle en uygun yöntem kontaminasyonun engellenmesidir. Ancak yapılan çalışmalar, tüm yöntemlere rağmen kontaminasyonun %2'nin altına düşürülemediğini ortaya koymuştur. Amerikan Mikrobiyologlar Cemiyeti (American Society of Microbiologists) kan kültüründeki kontaminasyon oranının %3 ve altında olması gerektiğini bildirmiştir. Kontaminasyonun düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ve hepsinin ortak yorumu; etkin personel eğitimi, özel kan kültürü alım kitlerinin kullanılması ve güçlü kalite kontrol önlemlerinin alınması ile oranlar tavsiye edilen rakamlara çekilebilmektedir. KNS'ler, *Bacillus anthracis* hariç *Bacillus* türleri, *Micrococcus* türleri, *Corynebacterium jeikeium* hariç *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium acnes*, viridans grup streptokoklar ve *Aerococcus* türleri sıklıkla görülen kontamine edici mikroorganizmalardır.

Bu mikroorganizmalar cilt florasında bulunurlar ve alım sırasında şişeleri kontamine ederler (16-20). Ek olarak, kan kültüründe birkaç saatte pozitif veren kontaminant mikroorganizmaların; mantarlar, *Brucella* türleri, ananeroplar gibi daha uzun sürelerde kan kültürüne pozitif sonuç verdiren mikroorganizmaların tespitini gölgeleyebileceğini unutmamak gerekir. Bu kontamine edici mikroorganizmalar deri yolu ile kanı kontamine ederek kendileri de etken mikroorganizma olabileceklerinden bu mikroorganizmaların üretilmesi de illa ki kontaminasyona işaret etmez. Bunun için birçok yayında tavsiyeler bulunmaktadır ve hatta LO-KDE için genel kriterleri CDC tarafından yayımlanmıştır (Bkz. LO-KDE tanımı) (5, 6). Bu ölçütlerden anlaşılacağı üzere, hem klinik hem de laboatuvar verilerinin ortak kullanımı ile gerçek patojen KDE etkenleri tespit edilebilmektedir. Örneğin KNS'ler, hem birçok yayında en sık KDE etkeni olarak tanımlanmıştır hem de kan kültürlerini kontaminasyonunda en sık görülen mikroorganizmalardır (21). Buradan da KDE'nin tespitinde klinik laboratuvar işbirliğinin önemi daha net olarak ortaya çıkmaktadır.

Katater kaynaklı KDE'leri (KK-KDE), KDE'leri içinde ayrıca öneme sahiptir. Normalde kontamine edici olarak kabul edebildiğimiz mikroorganizmalar, başta biyofilm yapabilme yetenekleri sebebiyle, KK-KDE'lere neden olabilmektedir (22). Yayımlanan bir çalışmada 2014 yılında KK-KDE etkeni olarak en sık KNS'ler %48 gibi bir oranla tespit edilmiştir ve genel mortalite oranı %18 olarak bulunmuştur (23). Santral katater kaynaklı KDE'ler için daha önce de belirttiğimiz CDC kriterleri bulunsa da, klinisyenleri yönlendirmesi açısından Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (The Infectious Diseases Society of America – IDSA) de bir tanımlama geliştirmiştir. Buna göre KK-KDE için şartlar şu şekildedir (10):

- Perkütan alınan bir kan kültürü şişesinde ve şüpheli katater ucu kültüründe aynı mikroorganizmanın üretilmesi veya,
- Perkütan alınan bir kan kültürü şişesinde ve kataterden alınan kan kültürü şişesinde aynı mikroorganizmanın üretilmesi [kantitatif kan kültürlerindeki 3 kat fark veya pozitif verme zamanı konusundaki (2 saat ve daha fazla) süre farkı şartlarıyla]

Anlaşılabacağı üzere KK-KDE için kataterden ve periferden aynı anda kan kültürü alınması gereklidir veya periferik kan kültürü ile hastanın kataterinin kültürü birlikte yapılmalıdır. Katater kaynaklı olgularda, daha önce belirttiğimiz üzere, hastanın KK-KDE tanısını koymak, klinik ve laboratuvar işbirliğine dayanır ve sadece mikroorganizmaya göre karar vermek doğru olmayacaktır.

KK-KDE'lerin maliyeti konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış ve ortaya ciddi sonuçlar çıkmıştır. Bir geniş çaplı çalışma, KK-KDE bağlı olarak, her KK-KDE başına ek maliyetin 55,646 ABD doları olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar, bu masrafın bir kısmının önlenebilirliğine dikkat çekmişlerdir (24). CDC, KK-KDE başına ek masrafın tahmini 16,550 ABD doları olduğunu, bir başka çalışma ise ek masrafın 3700 ila 36,441 ABD doları arasında değiştiğini göstermiştir. Leistner ve arkadaşlarının (23) 2014 yılında yayımlanan çalışmasında ek maliyet farkı yaklaşık 25,000 Euro olarak belirlenmiş; söz konusu çalışmada kontrol grubu ile ortaya çıkan maliyet 35730 Euro iken KK-KDE grubunun toplam maliyeti 60455 Euro olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar özellikle personel, ilaç masraflarındaki artışa dikkat çekmişlerdir. KK-KDE sebebiyle olan mortalite oranının %12'lerde olduğu ve KK-KDE'nin bir hastanın hastanede ek olarak ortama 7 gün yatış süresine neden olduğu da düşünüldüğünde, katater yönetiminin ne kadar önemli olduğunu vurgulanmaktadır (10, 22, 23).

Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç konusu, tıbbi mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları disiplinlerinin ciddi bir ilgi odağıdır. Bu konuda yaygın sörveyans verileri olsa da bakterilerin tanımlanmasının farklı tekniklere dayanması (konvansiyonel teknikler, yarı otomatize ve otomatize cihazlar vb), antimikrobiyal kullanım alışkanlıklarının ve duyarlılık testi tekniklerinin farklılıklar göstermesi sağlıklı veri alımında sorunlar oluşturmaktadır. Antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmalarca oluşturulan KDE'leri için tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. Hastalığın ciddiyeti, mikroorganizmalara karşı doğal bariyerlerin yıkılması (girişimsel işlemler, cerrahi müdahaleler vb), hastanın immünolojik zaafiyeti, katater kullanımı (santral, üriner vb), önceki antibiyotik kullanımı-maruziyeti ve

hastaneye veya bakım ünitelerine yatış öyküsü risk faktörleri içerisinde tanımlanmaktadır. Tabii bu risk faktörlerini de değerlendirdiğimizde hastane kaynaklı ve SBTk KDE olgularında dirençli mikroorganizmaları daha sık izole etmek olağandır (15).

Tüm KDE'ler dikkate alındığında baskın olan taraf gram negatif bakteriler gibi görülmektedir. KDE görülen hastaların yarısında (%50,7) çok ilaca dirençli mikroorganizmalar izole edilmiştir. Örneğin, gram negatifler içerisinde *Acinetobacter* türleri en çok karbapenem direnci gösteren grup iken, *S.aureus* bakterilerinin %48'i metisilin dirençli, *Enterococcus faecium* bakterilerinin ise %23'ünün vankomisin dirençli olduğu görülmüştür (15). Ancak bu rakamlar dünya çapında ciddi değişkenlik göstermekte olduğu ve süreyans sistemlerinin standardize olmadığı da belirtilmelidir.

Toplum kaynaklı KDE olgularında *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve *E.coli* en çok izole edilen mikroorganizmalardır ve beta laktam antimikrobiyal ilaçların bu mikroorganizmalar üzerine etkinliğinde ciddi bir değişim gözlenmemektedir. Ancak, hastane kaynaklı ve sağlık bakımı kaynaklı olgularda çok ilaca dirençli mikroorganizmaların görülme oranında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu mikroorganizmaların özellikle YBÜ'lerinden daha da çok izole edilmektedir (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antimikrobiyal direnci konusunda periyodik raporlar yayımlamaktadır. 2014 yılındaki Süreyansa Dayalı Küresel Antimikrobiyal Direnç Raporunda (Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance), özellikle belirli mikroorganizmalarda (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*) ve belirli enfeksiyon tiplerinde (hastane ilişkili ve toplum kaynaklı; idrar yolları enfeksiyonları, yara enfeksiyonu, KDE ve pnömoni) ciddi anlamda yüksek direnç oranlarını gün yüzüne çıkarmıştır. *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinde üçüncü kuşak sefalosporinlere, özellikle *K.pneumoniae* için karbapenemlere, *S.pneumoniae* için penisiline olan direnç oranları ile yüksek MRSA oranları KDE'nin de içinde bulunduğu yukarıda belirtilen enfeksiyonlarda ciddi bir tehdit haline gelmiştir (25). Avrupa'daki epidemiyolojik dağılımı ve antimikrobiyal direnç dağılımını yansıtmaları açısından EARSS verileri güvenle kullanılabilir. Laboratuvarların EARSS sistemine dahil olması için ciddi ölçütler vardır ve bu veri

güvenilirliğini arttırmaktadır. Ayrıca EARSS verileri beyin omurilik sıvısı (BOS) patojenlerini ve KDE etkeni patojenleri incelemekte, diğer enfeksiyonlara ait verileri içermemektedir. Ancak, EARSS standartlarını sağlayan laboratuvar sayısı sınırlıdır ve bu nedenle verilerin epidemiyolojik olarak “temsiliyet” konusu soru işareti taşımaktadır. EARSS 2015 raporu, 2011-2014 zaman aralığını içermektedir ve buna göre, genel olarak Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilen direnç oranlarının, Güney ve Doğu Avrupa ülkelerine göre görece daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun çoğunlukla, antimikrobiyal kullanım alışkanlıkları, enfeksiyon kontrol ve sağlık teşkili olanaklarının farklılıklarına bağlanmıştır (26). Ancak bu yorumu yapabilmek için antimikrobiyal duyarlılık analizlerinin standardize edilmesi gerekmektedir. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ESCMID) tarafından hazırlanan Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) bildirimlerinin yayımlanması ile duyarlılık testlerine standardizasyon getirilmiştir. EUCAST ölçütleri ayrıca, bazı özel direnç formlarının tarama programlarına da ortak yöntem belirlemiş, bu şekilde de epidemiyolojik verilerin güvenilirliği artırılmıştır (27). Elbette bu müdahalelerdeki amaç, antimikrobiyal direncin bölgesel değil küresel olarak önüne geçmektir ki ilgili raporda da bu net bir şekilde vurgulanmıştır (26). Burada bir yorum eklemek gerekir ki; her ne kadar bugün için antimikrobiyal direnci tartışması söz konusu olduğunda ilk olarak akla hep metisilin dirençli *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ailesinin karbapenem direnci ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) sorunu ve enterokoklarda vankomisin direnci gelsede, sorunun bunların çok ötesinde olduğunu anlamak gerekmektedir. Öyle ki sorun sadece tıbbi değil, ticari firmalar, gıdalar, veterinerler ve daha birçok konuyla sıkı sıkıya bağlıdır (28).

İnsan hayatına olan maliyeti dışında, antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlar, sağlık sisteminin üzerine ciddi bir yük getirmektedir. Bu enfeksiyonlarda; hem daha uzun süre hastanede yatış gerekmekte, hem tedavi süreci normale göre uzun zaman almakta, hem

de tedavi için gereken diğer antimikrobisyonların maliyeti yüksek olmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre; sadece 1997 ile 1998 yılları arasındaki ve sadece kulak enfeksiyonlarında görülen antimikrobiyal direncindeki artış oranı yıllık toplam tedavi masraflarını %20 oranında arttırmıştır (Bu %20'lik artış 216 milyon ABD Doları'na tekabül etmektedir) (29). Burada, dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların bıraktıkları sekelleri, sekellerin tedavi süreçlerini, bu kişilerin neden olduğu iş gücü kaybını ve bu tedavi sırasında diğer kişilere verilen sağlık hizmetlerinin kısıtlanmasını ve bu hastaların da ayrıca iş gücü kaybına yol açması değerlendirildiğinde bu durumun önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Kan kültürü sistemleri otomatize, yarı otomatize ve otomatize olmayan sistemlerdir. Bugün hem kullanım kolaylığı hemde izolasyondaki etkinliği açısından otomatize sistemler sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde iki farklı otomatize kan kültürü sistemi piyasadadır ve bu sistemler kolorimetrik ve florometrik prensiplerle çalışmaktadırlar. Üreyen mikroorganizmanın şişe içerisindeki pH'sını değiştirmesi ile olan kimyasal değişimler sonucunda şişe dibinde renk değişimi olması veya floresans ışımaya olması inkübatör cihaz tarafından algılanır ve dışarı uyarı verilir. Ülkemizdeki bu iki sistemin birbirine olan üstünlükleri hep çalışma konusu olmuştur ve halen tartışmalıdır. Şişelerin pozitif verme süreleri, antimikrobisyonları bağlama yetenekleri, izolasyon kapasiteleri farklı çalışmalarda farklı sonuçlarla karşımıza çıkmıştır (30-33). Ancak genel olarak bakıldığında her iki sistem için de ideal koşullarda alınan kan kültürleri ile KDE etkenlerinin izole edilebilme duyarlılığı %88-99 aralığında değişmektedir. Kan kültürü pozitifliği bir mikrobiyolojik acildir ve şişe alındıktan sonra boyalı mikroskopik inceleme ile kültür işlemleri yapılır. Boyalı mikroskopik inceleme sonucu mutlak olarak ilgili klinisyene bilgi verilir ve işlem kayıt altına alınır (18).

Doğru kan kültürü alımı izolasyon şansını doğrudan etkileyen bir unsurdur. Doğru kan kültürü alımındaki unsurlar, doğru zamanlama, doğru antisepsi, doğru aparat ile alım yapılması, doğru hacim, doğru set seçimi, doğru transport ve klinik ile laboratuvarın güçlü koordinasyonundan oluşur. Buna göre (18, 31, 34-37);



- Ateş veya titreme ortaya çıkar çıkmaz kan kültürü alınmalıdır ve en iyi sonuç için hastaya antibiyotik uygulanmamış olması gerekir. Şişelerin içerisinde reçine bulunmaktadır ki bu madde antimikrobialeri nötralize etmektedir. Ancak halen tavsiye edilen antibiyotik kullanımından önce kültürün alınmasıdır.

- Rehberlerde yer alan cilt antiseptisi kurallarına harfiyen uyulmalıdır.

- Mikroorganizmanın izolasyonunda en önemli hususlardan birisi olan alınan kanın hacmidir ve bu her şişe için 8-10 ml, ideal olanı toplam 20-30 ml'nin altında olmamalıdır.

- Bir diğer önemli konu ise set sayısıdır. Bir damardan alınan tüm şişeler tek bir set adını alır. Erişkinlerde ideal olarak tavsiye edilen bir aerop ve bir anaerop şişe, bir set olarak tanımlanır. Pediatrik şişelerde ise hastanın yaş-boy-kilo durumuna göre tek veya yine çift şişe alım yapılır. 24 saatlik sürede 2 veya 3 set kültür alımı tavsiye edilmektedir. Burada inkübasyon süresindeki oynamaları da ayrıca dikkate getirmek gerekir. Normal şartlar altında 7(yedi) günlük inkübasyon sonucu üreme sinyali vermeyen örnekler negatif olarak kabul edilir ve örnekler cihazdan çıkarılır. Ancak, *Brucella* gibi zor üreyen bakterilerin izolasyonu düşünüldüğünde bu süre 21 güne kadar uzatılabilir.

- Klinik olarak şüphelenilen olgularda bazı özel mikroorganizmaların üretilmesi için özel kan kültürü şişeleri sete eklenebilir.

- Şişeler iki saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Şişeler buzdolabına konulmaz, üzerindeki alanlar laboratuvarca istenen bilgiler ile doldurulmalıdır.

Pozitif kan kültürü şişelerinden etken mikroorganizmanın üretilmesi için subkültür işlemi yapılmaktadır. Subkültürde üreyen mikroorganizma, çeşitli teknikler ile (konvansiyonel, moleküler, serolojik, otomatize ve yarı otomatize teknikler vb) tanımlanmakta ve ardından tanımlanan mikroorganizmaya göre Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve EUCAST gibi antimikrobiyal duyarlılık test standartlarına göre antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılmaktadır. Kültürlerden istenen, hızlı, doğru ve etkin sonuç alınmasıdır. Bunun içinde matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) ve otomatize tanımlama

ile antimikrobiyal duyarlılık analizi cihazları (BD Phoenix ve VITEK 2 Compact, gibi) geliştirilmiştir (38-41).

MALDI-TOF MS, son birkaç yılda çok hızlı bir şekilde rutin mikrobiyoloji dünyasına girmiş ve uzun vadede ucuzluğu, hızı ve kullanım kolaylığı gibi nedenlerle tercih edilmektedir (40). Gelişmiş ve gelişime açık olan kütüphanesi ile rutin mikrobiyolojide alınan tanımlama sonuçları oldukça iyidir (42). Yine rutin mikrobiyolojide nadir izole edile(bile)n veya izole edilse bile tanımlan(a)mayan mikroorganizmalar için de MALDI-TOF MS iyi bir tanımlama yöntemi olarak, hatta moleküler tekniklere alternatif olabilecek şekile karşımıza çıkmıştır (43). Kütüphanesi geliştirildikçe tanımlama oranı ve etkinliğinin artması söz konusudur. Tabi buradan da yıllarca geliştirilen epidemiyolojik verilerde değişimler yaşanabileceğini yorumlayabiliriz. Öte yandan bugün, MALDI-TOF MS sisteminin antimikrobiyal duyarlılık testlerinde de umut vaad ettiğini söylemek mümkündür. Henüz rutin uygulamaya girmese de bu konuda yoğun çalışmalar vardır (44). Öte yandan pozitif kan kültürü şişelerinden doğrudan tanımlama yapmayı mümkün kılan kitleri de mevcuttur. Bu sayede örneğin pozitif üreme sinyali verdiği gün üreyen mikroorganizma konvansiyonel kültür yöntemleri ile üretilmeden tespit edilebilmektedir. Bu avantajlarına karşın polimikrobiyal olgularda, *S.pneumoniae* suşlarındaki gibi ek doğrulama gerektiren olgularda ve daha önemlisi antimikrobiyal duyarlılık testi çalışması yapılacağından konvansiyonel kültüre yine ihtiyaç duyulacak olması da dezavantajlarıdır (45, 46).

Otomatize tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık analizi cihazları, mikroorganizmaları çok sayıda fenotipik özelliğine göre ayırt ederek tanımlama yapmakta ve mikroorganizmaya göre antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak vermektedir. Bu işlemleri yapan cihazlar ile yapılan cihaz karşılaştırma sonuçları değişkendir. Ancak genel olarak sistemlerin tanımlama ve duyarlılık testlerinde başarılı sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür. Buradaki en önemli husus, hızlı ve etkin sonuç almaktır. Cihazlar genel olarak saatler içerisinde sonuç

vermektedir. Üstelik GSBL gibi direnç profillerini de tespit edebilmeleri ve MİK değeri vermeleri açısından ciddi avantaj sağlamaktadırlar. Bu sistemlerin esnekliği, değiştirilebilirliği ve güncellenebilirliği de bir diğer avantajlarıdır. Ayrıca arayüzler sayesinde istatistik verilerini de almak mümkün olmaktadır. Öte yandan konvansiyonel yöntemlere göre pahalı olduklarını da eklemek gerekir (39, 41, 47, 48).

Bu çalışma ile 10 yıllık süreçte Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların epidemiyolojik ve antimikrobiyal direnç verilerini ortaya koymayı ve 10 yıllık süreçteki değişiminin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Başta hastane enfeksiyon kontrol komitesi olmak üzere, tıbbi mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ve diğer klinikler ile idarecilerin yapacağı antimikrobiyaller ve antimikrobiyal dirençleri ile ilgili politikaların geliştirilmesinde bu çalışmanın yönlendirici olabileceği değerlendirilmektedir

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Laboratuvarda Kullanılan Gereç ve Malzemeler

Gereçler:

1. Petri kabı 10 mm, tek kullanımlık (Salubris, Türkiye)
2. Öze ve öze ucu (iğne ve 10 µl kalibre)
3. Pamuklu eküvyon
4. %5'lik CO<sub>2</sub> 'li etüv (Binder, Almanya)
5. Anaerop kabin (Bactron, Cornelius, ABD)
5. Otoklav
7. Balon joje, 100 ml, 1000 ml
8. Tartı, 1/1000 gr
9. Mikropipet ve steril pipet uçları, 1-10 µl, 5-100 µl, 100-1000 µl.
10. Cam tüp, 120X10 mm
11. Cetvel
12. Pens
13. Vorteks cihazı (Velp Scientifica, İtalya)
14. McFarland ölçüm cihazı (Benex, Shannon, İrlanda)
15. Bactec Kan Kültürü Cihazı (BD, ABD) (2007-2013 arası)
16. BD Phoenix™ Otomatize Tanımlama Sistemi (BD, ABD)  
(2007-2015 arası)
17. Bact/Alert Kan Kültürü (bio-Merieux, Fransa) (2014-2016  
arası)
18. Mikroskop (Olympus, Türkiye)

19. MALDI-TOF MS (Bruker, Almanya) (2015-2016)

20. Lam, lamel

## 2.2. Kullanılan Besiyerleri

1. Gram Boya Seti (Salubris, Türkiye)
2. Mueller Hinton Agar Besiyeri (Salubris, Türkiye)
3. Eosin Methylene Blue Agar Besiyeri (Salubris, Türkiye)
3. Koyun Kanlı Agar Besiyeri (Salubris, Türkiye)
4. Simmons Citrate Agar Besiyeri (Salubris, Türkiye)
5. Triple Sugar Iron Agar Besiyeri (Salubris, Türkiye)
6. Tryptic Soy Broth Besiyeri (Salubris, Türkiye)
7. Urea Agar besiyeri (Salubris, Türkiye)
8. Kovac's Indole Reagent 100 ml (Himedia, Hindistan)

## 2.3. Test Edilen Antibiyotikler

**Tablo 2.1.** Kullanılan antimikrobiyal diskler ve içerdikleri etken madde miktarları.

Sıra No	Antimikrobiyal Disk Adı	CLSI'a göre etken madde içeriği (µg)	EUCAST'a göre etken madde içeriği (µg)	Üretim
1.	İmipenem	10	10	Oxoid, İngiltere
2.	Meropenem	10	10	Oxoid, İngiltere
3.	Siprofloksasin	5	5	Oxoid, İngiltere
4.	Levofloksasin	5	5	Oxoid, İngiltere
5.	Tobramisin	10	10	Oxoid, İngiltere
6.	Amikasin	30	30	Oxoid, İngiltere
7.	Gentamisin	120	30	Oxoid, İngiltere
8.	Seftazidim	30	10	Oxoid, İngiltere

Sıra No	Antimikrobiyal Disk Adı	CLSI'a göre etken madde içeriği (µg)	EUCAST'a göre etken madde içeriği (µg)	Üretim
9.	Seftriakson	30	30	Oxoid, İngiltere
10.	Piperacillin/Tazobaktam	110	36	Oxoid, İngiltere
11.	Sefoperazon/Sulbaktam	105	*	Oxoid, İngiltere
12.	Sefepime	30	30	Oxoid, İngiltere
14.	Tigesiklin	15	15	Oxoid, İngiltere
15.	Tetrasiklin	30	30	Oxoid, İngiltere
16.	Kolistin	10	**	Oxoid, İngiltere
17.	Tikarsilin	75	75	Oxoid, İngiltere
18.	Piperasilin	100	30	Oxoid, İngiltere
19.	Trimetoprim/Sulfametoksazol	25	1.25-23.75	Oxoid, İngiltere
20.	Sefoksitin	30	30	Oxoid, İngiltere
21.	Ampisilin-Klavulanik asit	30	30	Oxoid, İngiltere
22.	Aztreonam	30	30	Oxoid, İngiltere
23.	Ampisilin	10	10	Oxoid, İngiltere
24.	Ampisilin-Sulbaktam	20	20	Oxoid, İngiltere
25.	Ertapenem	10	10	Oxoid, İngiltere
26.	Sefotaksim	30	5	Oxoid, İngiltere
28.	Kinopristin-Dalfopristin	15	15	Oxoid, İngiltere
29.	Linezolid	30	10	Oxoid, İngiltere
30.	Vankomisin	30	5	Oxoid, İngiltere
31.	Teikoplanin	30	30	Oxoid, İngiltere
32.	Klindamisin	2	2	Oxoid, İngiltere
33.	Eritromisin	15	15	Oxoid, İngiltere
34.	Moksifloksasin	5	5	Oxoid, İngiltere
35.	Penisilin G	10	1	Oxoid, İngiltere

\* EUCAST'a göre değerlendirilmemektedir.

\*\* EUCAST'a göre kolistin direnci dilüsyonel yöntem ile bakılır.

## 2.4. Yöntem

Çalışmaya Ocak 2007 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastalardan alınan kan kültürü örnekleri dahil edilmiştir. Alınan örnekler 7(yedi) gün süre ile kan kültürü cihazına yüklendi. Bu süre içerisinde cihazda üreme sinyali veren örnekler pozitif olarak, belirtilen süre içinde üreme sinyali alınmayan örnekler negatif olarak değerlendirildi. Ancak iki şişe halinde alınan örnekten yalnızca birinde cilt florasına ait olan *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, mikrokoklar, *Propionibacterium acnes* ve KNS üretilmişse bu kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Hastadan tek kan kültürü alınarak laboratuvara gönderilmiş, bu kan kültürü şişesinde KNS üremiş ve bu durum hastanın klinik tablosu ile uyumlu değilse (Klinisyen ile görüşülerek karara varıldı) bu sonuç da kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.

Kan kültürü alımı üretici firma talimatlarına göre yapıldı (49, 50). Kliniklerden gelen kan kültür şişeleri [Bactec Kan Kültürü Cihazı (BD, ABD) (2007-2013 arası) ve Bact/Alert Kan Kültürü (bio-Merieux Fransa) (2014-2016 arası)] kan kültürü cihazlarında inkübe edilmiştir. Buradaki şişeler cihaz tarafından 7 gün boyunca kontrol edilmiştir. Pozitif sinyal alınan şişelerden %5'lik koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve eosin methylene blue agara pasaj yapıldıktan sonra 36,5°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Oluşan kolonilerden Gram boyama yapıldı ve bu özelliğine göre 2007 ile 2015 yılları arasında ilgili otomatik tanımlama paneline (BD Phoenix™ PMIC/ID-70 ve BD Phoenix™ NMIC/ID-99) 0,5 McFarland bulanıklık oluşacak şekilde aktarıldı (51). Paneller Phoenix™ 100 BD sisteminde (BD, Sparks, MD, ABD) inkübe edildi ve değerlendirildi. Bununla beraber 2015-2016 yıllarında ise tanımlama sistemi olarak MALDI-TOF MS (Bruker, Almanya) kullanıldı (52). MALDI-TOF MS ölçümü için direkt transfer yöntemi ile MALDI Biotarget 48 (Bruker Daltonik) çelik plakları üzerine kullanıldı. Tanımlama için matris solüsyonu hazırlandı. Bunun için standart çözücü, ve  $\alpha$ -siyano-4-hidroksisinamik asit (HCCA) kullanıldı. Standart çözücü % 50'lik asetonitril ile %47.5'lük steril distile su ve % 2.5'lük trifloroasetik asitten hazırlanmıştır. Çözünen bu matris solüsyonu oda sıcaklığında bir hafta kadar kullanıldı. İncelenecek olan

mikroorganizmanın saf ve taze olan kolonileri doğrudan ince bir film şeklinde temiz olan MALDI Biotarget 48 plağının kuyucuğuna inokülasyon çubukları ile sürüldü. Daha sonra hazırlanmış olan matris solüsyonundan 1 µl ile bu kuyucuk kaplandı. Oda sıcaklığında kuruması sağlandı ve plak cihaza yerleştirildi. MALDI-TOF MS ölçümleri, Bruker Microflex LT model Flexcontrol (Bruker Daltonik) cihazı ile MALDI Biotyper 3.0 versiyonu referans veritabanı sürümü olarak kullanıldı. Örneklerin kütle spektrumu ile referans veri tabanı karşılaştırıldığında skor  $\geq 2.0$  olanlar direkt kabul edildi, skor  $< 2$  ile  $\geq 1.7$  arası genus düzeyinde kabul edilebilir ancak bu örnekler yeniden çalışıldı. Skor  $\leq 1.7$  olan değerlendirilmeye alınmadı, bu tür örneklerin tanısı konvansiyonel veya otomatize tanımlama sistemi ile konuldu. Şüpheye düşülen her tanımlama sisteminde kullanılan sisteme ek olarak konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır.

Mikroorganizmaların antimikrobiyal ilaç direncinin saptanması için 2007 ve 2015 yılları arasında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Phoenix 100 ID/AST sistemi (Becton Dickinson, Sparks, ABD) ile, 2015 ve 2016 yılları arasında ise EUCAST önerilerine göre Kirby-Bauer Disk Difüzyon Test yöntemi ile çalışılmıştır. GSBL ise Çift Disk Sinerji Test yöntemi ile belirlenmiştir (53). Disk difüzyon yöntemde bakteri süspansiyonu 0,5 McFarland yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanır ve Mueller Hinton agar plağına yayılır. Plağın merkezine amoksisilin-klavulanik asit diski yerleştirilir. Merkeze uzaklığı 20–25 mm olacak şekilde aztreonam, seftazidim, sefotaksim diskleri konulur. Plaklar 35°C'de 18–20 saat inkübe edilir. Antibiyotiklere ait inhibisyon zonlarının klavulanik aside doğru genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanda üremenin olmadığı bölge görülmesi GSBL pozitif (+) olarak yorumlandı.

Daha sonra tüm işlemler retrospektif olarak taranarak on yıllık bütün bilgiler sistematik bir şekilde toplandı. İzole edilen mikroorganizmalar ve bunlara ait antimikrobiyal direnç verileri ilk beş yıllık ve son beş yıllık olmak üzere iki farklı veri karşılaştırıldı.



## 2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi %95'lik güven aralığında SPSS versiyon 15.0 kullanılarak ilk beş ve son beş yıllık direnç verileri ki-kare testi ile kan kültürlerinin, üreme saptanan (pozitif) ve üreme saptanmayan (negatif) sonuçların kliniklere göre dağılımı ise pearson ki-kare testi ile analizi yapılmıştır.



### 3. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2007 - Aralık 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde toplam 31380 kan kültürü örneği işleme alınmış olup pozitiflik oranı %23,47 olarak hesaplanmıştır. Örnekler içinde kontaminasyon oranı %6,4 olarak tespit edilmiş ve bu örnekler çalışma dışı bırakılmıştır.

Pozitif üreme sinyali veren örnekler bakıldığında son beş yıllık periyotta ilk beş yıla göre kliniklere göre dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3.1). Acil tıp kliniğinden gelen kan kültürlerinden ilk beş yılda %30,7'si pozitif saptanırken son beş yılda bu oran %22,2'ye düştüğü, dahili tıp bilimlerinde ve hematoloji/onkoloji kliniklerinde değişmediği görülmüştür. Cerrahi tıp bilimlerinde ve çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde ise pozitiflik oranlarının düştüğü ancak YBÜ hastalarının kan kültürü örneklerinde pozitiflik oranının son beş yılda ilk beş yıla göre arttığı görülmektedir ( $p < 0.005$ ). Kliniklerdeki pozitiflik oranlarının tüm yıllara göre dağılımları da Tablo 3.2'de gösterildiği gibidir.

Toplam 31380 kan kültürü örneğinden 7367 izolat saptanmış olup bu izolatlara ait veriler, klinik dağılımları, tür dağılımları, ve izole edilen bakterilerin antimikrobiyal direnç oranları açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 7367 izolat arasında Gram pozitif bakterilerin oranı %44,8 iken Gram negatif bakterilerin oranı %49,9, mantarların oranının ise %5,2 olduğu görülmüştür. Hemokültürlerden izole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde dağılımları Tablo 3.3'te gösterilmiştir. Bu cinslerin izolasyon sıklıkları ilk beş yıl ve son beş yıl arasında kıyaslandığında *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. ve streptokoklarda anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Anaeroblara ait ilk beş yıl verileri bulunmadığından kıyaslama yapılamamıştır.

**Tablo 3.1:** Hemokültürlerin, üreme saptanan (pozitif) ve üreme saptanmayan (negatif) sonuçların kliniklere göre dağılımı.

Klinikler	Pozitif ve Negatif Örnek Sayısı ve Oranları *											
	10 Yıllık Pozitif ve Negatiflik Oranları				İlk Beş Yıllık Pozitif ve Negatiflik Oranları				Son Beş Yıllık Pozitif ve Negatiflik Oranları			
	Pozitif	Negatif	Toplam		Pozitif	Negatif	Toplam		Pozitif	Negatif	Toplam	
			n	%			n	%			n	%
Acil Tıp	733	1792	2525	29,0	624	1411	2035	30,7	109	381	490	22,2
Dahili Tıp Bilimleri	1663	8011	9674	17,2	734	3433	4167	17,6	929	4578	5507	16,9
Cerrahi Tıp Bilimleri	1112	2457	3569	31,2	614	1260	1874	32,8	498	1197	1695	29,4
YBÜ	1668	2361	4029	41,4	557	679	1236	45,0	1111	1682	2793	39,8
Hematoloji/Onkoloji	1324	3672	4996	26,5	597	1871	2468	24,2	727	1801	2528	28,8
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	867	5670	6537	13,3	506	3359	3865	13,1	361	2311	2672	13,5
<b>Toplam</b>	<b>7367</b>	<b>24013</b>	<b>31380</b>	<b>23,5</b>	<b>3632</b>	<b>12063</b>	<b>15695</b>	<b>23,4</b>	<b>3735</b>	<b>11950</b>	<b>15685</b>	<b>23,8</b>

\* Pearson Ki-Kare Testi  $p < 0,001$

**Tablo 3.2:** Kliniklere göre pozitiflik oranlarının (%) yıllara göre dağılımları.

Klinikler	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Acil Tıp	31,5	29,9	29,5	32,9	28,2	26,4	24	19,7	23,5	17,6
Dahili Tıp Bilimleri	19,2	18,2	15,4	17,7	17,7	18,8	13,8	21,3	18,7	12,1
Cerrahi Tıp Bilimleri	33,7	32,7	30,9	32,1	35	25,8	29,9	30,1	32,9	27,7
YBÜ	43,7	40,8	40,7	46,7	47,2	35,9	40	43,4	44,3	32,4
Hematoloji/Onkoloji	19,8	21,1	24,8	24	30,9	26,3	32,9	31,9	28,8	18,3
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	11,4	11,2	15,3	12,4	14,4	12,7	13,1	11,1	13,8	17,4

**Tablo 3.3:** İzole edilen mikroorganizmaların cins düzeyinde sayıları ve yüzde oranları.

Mikroorganizmalar	10 (on) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p
	n	%	n	%	n	%	
<i>Staphylococcus</i> spp	2528	34,3	951	33,9	1577	34,6	0,583
<i>Enterobacteriaceae</i>	2174	29,5	849	30,3	1325	29,1	0,251
<i>Acinetobacter</i> spp.	781	10,6	319	11,4	462	10,1	0,001
<i>Pseudomonas</i> spp.	440	5,9	176	6,3	264	5,8	0,384
<i>Enterococcus</i> spp.	618	8,4	207	7,4	411	9,0	0,015
Diğer Gram Negatif mikroorganizmalar	293	4,0	103	3,7	190	4,2	0,259
<i>Streptococcus</i> spp.	119	1,6	57	2,1	62	1,4	0,026
Mantarlar	376	5,1	135	4,8	241	5,3	0,379
Anaerop Mikroorganizmalar	20	0,3	VY	VY	20	0,4	*
Diğer Gram Pozitif Mikroorganizmalar	18	0,24	6	0,2	12	0,2	0,680
<b>Toplam</b>	<b>7367</b>	<b>100</b>	<b>2803</b>	<b>100</b>	<b>4564</b>	<b>100</b>	

\* Yeterli veri olmadığından hesaplanamamıştır.

En sık izole edilen Gram negatif bakteriler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olup sırasıyla %13,3; %8,9; %5,5 ve %5,4 oranlarında görülmüştür. En sık izole edilen Gram pozitif bakterileri ise Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS), *S. aureus*, *E. faecalis* ve *E. faecium* olup sırasıyla % 28,2, % 6,1, %4,7 ve %2,5 oranlarında saptanmıştır. Tüm pozitif kan kültürlerinden tanımlanan izolatların tür düzeyinde dağılımları ve oranları Tablo 3.4'te verilmiştir.

**Tablo 3.4:** İzole edilen mikroorganizmaların tür düzeyinde sayıları ve yüzde oranları.

Mikroorganizmalar	Tür Düzeyinde Sayıları ve Oranları					
	10(on) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık	
	n	%	n	%	n	%
KNS	2075	28,2	739	26,4	1336	29,2
<i>Escherichia coli</i>	978	13,3	367	13,2	611	13,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	659	8,9	261	9,4	398	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	453	6,1	212	7,6	241	5,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	406	5,5	159	5,8	247	5,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	397	5,4	168	5,9	229	5,0
Mantarlar	376	5,1	135	4,8	241	5,3

Mikroorganizmalar	10 (on) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık	
	n	%	n	%	n	%
<i>Enterococcus faecalis</i>	346	4,7	116	4,1	230	5
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	293	4,0	114	4,1	179	3,9
<i>Enterococcus faecium</i>	185	2,5	68	2,4	117	2,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	125	1,7	54	1,9	71	1,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	95	1,3	30	1,1	65	1,4
<i>Enterococcus spp.</i>	83	1,1	18	0,7	65	1,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	67	0,9	37	1,4	30	0,7
<i>Acinetobacter species</i>	62	0,8	21	0,7	41	0,9
<i>Streptococcus viridans group</i>	60	0,8	22	0,8	38	0,8
<i>Serratia marcescens</i>	54	0,7	24	0,9	30	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	51	0,7	19	0,7	32	0,7
<i>Alcaligenes faecalis</i>	45	0,6	12	0,4	33	0,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	43	0,6	23	0,8	20	0,4
<i>Citrobacter species</i>	30	0,4	8	0,3	22	0,4
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	29	0,4	16	0,6	13	0,3
<i>Morganella morganii</i>	28	0,4	8	0,3	20	0,4
<i>Achromobacter species</i>	23	0,3	8	0,3	15	0,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22	0,3	8	0,3	14	0,3
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	22	0,3	8	0,3	14	0,3
<i>Streptococcus mitis</i>	21	0,3	19	0,7	2	0,04
Anaeroblar	20	0,3	VY	VY	20	0,4
<i>Serratia spp.</i>	17	0,2	8	0,3	9	0,2
<i>Enterobacter species</i>	16	0,2	3	0,1	13	0,3
<i>Salmonella species</i>	15	0,2	8	0,3	7	0,2
<i>Proteus species</i>	15	0,2	6	0,2	9	0,2
<i>Brucella spp.</i>	15	0,2	8	0,3	7	0,2
<i>Klebsiella species</i>	14	0,2	3	0,1	11	0,2
<i>Aeromonas spp.</i>	14	0,2	8	0,3	6	0,1
<i>Streptococcus anginosus</i>	14	0,2	6	0,2	8	0,2
<i>Pseudomonas species</i>	13	0,2	3	0,1	10	0,2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	13	0,2	4	0,1	9	0,2
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	12	0,2	11	0,4	1	0,02
<i>Ralstonia pickettii</i>	10	0,1	0	0	10	2,2
<i>Cupriavidus pauculus</i>	10	0,1	0	0	10	0,2
<i>Cedecea lapagei</i>	9	0,1	4	0,1	5	0,1
<i>Pseudomonas putida</i>	9	0,1	5	0,2	4	0,08
<i>Pseudomonas oryzae</i>	9	0,1	9	0,3	0	0
<i>Ent. casseliflavus/gallinarum</i>	8	0,1	5	0,2	3	0,06
<i>Burkholderia gladioli</i>	8	0,1	4	0,1	4	0,08
<i>Delftia acidovorans</i>	8	0,1	4	0,1	4	0,08

Mikroorganizmalar	10 (on) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık	
	n	%	n	%	n	%
<i>Providencia alcalifaciens</i>	8	0,11	8	0,3	0	0
<i>Leuconostoc spp.</i>	8	0,1	3	0,1	5	0,1
<i>Pantoea agglomerans</i>	7	0,09	2	0,07	5	0,1
<i>Moellerella wisconsensis</i>	7	0,09	3	0,1	4	0,08
<i>Comamonas testosteroni</i>	6	0,08	3	0,1	3	0,06
<i>Salmonella typhi</i>	5	0,06	0	0	5	0,1
<i>Proteus vulgaris</i>	4	0,05	0	0	4	0,08
<i>Haemophylus influenzae</i>	4	0,05	0	0	4	0,08
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	3	0,04	0	0	3	0,07
<i>Cedecea davisae</i>	3	0,04	3	0,1	0	0,0
<i>Providencia stuartii</i>	3	0,04	0	0	3	0,06
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	3	0,04	0	0	3	0,06
<i>Shigella spp.</i>	3	0,04	0	0	3	0,06
<i>Corynebacterium jeikum</i>	2	0,02	0	0	2	0,04
<i>Moraxella spp.</i>	2	0,02	2	0,07	0	0,0
<i>Oligella ureolytica</i>	2	0,02	0	0	2	0,04
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	2	0,02	2	0,07	0	0,0
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Actinobaculum species</i>	1	0,01	1	0,03	0	0,0
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Neisseria spp.</i>	1	0,01	1	0,03	0	0,0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Streptococcus agalactia</i>	1	0,01	1	0,03	0	0,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,01	1	0,03	0	0,0
<i>Paenibacillus barengoltzii</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Weissella confusa</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Kingella kingae</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Brevibacillus brevis</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Pasteurella haemolytica</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<i>Globicatella sanguinis</i>	1	0,01	0	0	1	0,02
<b>Toplam</b>	<b>7367</b>	<b>100</b>	<b>2803</b>	<b>100</b>	<b>4564</b>	<b>100</b>

Toplam 2075 KNS'nin en çok Yoğun Bakım Ünitelerinden (YBÜ) gelen kan kültürlerinden izole edildiği (%26,8), bunu dahili tıp bilimlerinin (%21,7) ve

Hematoloji/Onkoloji (%21,0) kliniklerinin takip ettiği görülmektedir. *S.aureus*'ların ise en çok dahili tıp bilimlerden izole edildiği (%33,3), bunu YBÜ'nin (%23,6) izlediği görülmektedir. Enterokoklar yine en sık YBÜ'nde (%37,7) yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilmiştir. Streptokoklar en sık sırasıyla çocuk sağlığı ve hastalıkları (%33,0) ve dahili tıp bilimlerinde (%30,2) yatan hasta kan kültürlerinden izole edilmiştir. Gram negatif bakteriler bakıldığında *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Enterobacteriaceae* üyeleri en çok yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda etken olarak gözlenmiş olup sırasıyla %55,4; %36,4 ve %25,7 oranlarında oldukları görülmektedir (Tablo 3.5). İzolatların kliniklerdeki dağılımları incelendiğinde acil tıp kliniğinden gelen örneklerde tüm izolatlarda %10'nun altında kaldığı görülmektedir.

En sık rastlanan izolatlar olan KNS, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılıklar incelenmiş olup 10 yıllık süreçteki direnç oranları çalışma kapsamında hesaplanmıştır. Son yıllardaki direnç oranlarındaki artışların varlığını araştırmak amacıyla bahsedilen patojenlerin ilgili antibiyotiklere karşı ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçlerde direnç oranları da karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı artış varlığı açısından incelenmiştir.

KNS'lerde metisilin direnç (MR-KNS) oranı %90,3 iken ilk beş yıl ve son beş yıl arasında MR-KNS oranlarında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ( $p=0.349$ ). Levofloksasin ve moksifloksasin direnç oranlarının son beş yılda, ilk beş yıllık periyoda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdiği görülürken ( $p<0.001$ ) gentamisin direnç oranının gerilediği gözlenmiştir ( $p<0.001$ ). KNS'lerde trimetoprim-sulfamethoxazole direnç oranı %58,3; penisilin G direnç oranı %97,3 olarak hesaplanmış olup diğer antibiyotiklere ait KNS direnç oranı verileri Tablo 3.6'da verilmiştir. Vankomisin ve teikoplaninde hiç direnç gözlenmediğinden 2 dönem arasındaki farkın incelenmesi anlamlı olmayacaktır. Bununla birlikte KNS'lerde linezolid karşı direncin son yıllarda orataya çıktığı ve direnç oranının son beş yıllık dönemde %1,2 olduğu görülmektedir.

**Tablo 3.5:** İzolatların kliniklere göre dağılımları.

Klinikler	KNS		<i>S.aureus</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Streptococcus spp.</i>		<i>S.pneumoniae</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Pseudomonas spp.</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Acil Tıp</b>	126	6,1	38	8,5	40	6,5	5	5,0	1	5,3	132	6,1	78	10,0	18	4,1
<b>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları</b>	258	12,5	30	6,6	41	6,7	32	33,0	3	13,2	134	6,2	24	3,1	52	11,7
<b>Hematoloji/Onkoloji</b>	436	21,0	67	14,8	75	12,1	19	19,2	5	23,7	454	20,9	31	3,9	60	13,8
<b>Dahili Birimler</b>	451	21,7	151	33,3	115	18,6	29	30,2	12	52,6	452	20,8	91	11,6	62	14,1
<b>Cerrahi Bilimler</b>	247	11,9	60	13,2	114	18,4	7	7,7	0	0,0	443	20,4	125	16,0	88	20,0
<b>YBÜ</b>	557	26,8	107	23,6	233	37,7	5	5,0	1	5,3	559	25,7	432	55,4	160	36,4
<b>TOPLAM</b>	<b>2075</b>	<b>100</b>	<b>453</b>	<b>100</b>	<b>618</b>	<b>100</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>2174</b>	<b>100</b>	<b>781</b>	<b>100</b>	<b>440</b>	<b>100</b>

**Tablo 3.6:** Koagülaz negatif stafilakoklarda antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.

KNS	10 (On) Yıllık Direnç Oranları (n=2075)		İlk Beş Yıllık Direnç Oranları (n=739)		Son Beş Yıllık Direnç Oranları (n=1336)		p
	%	n	%	n	%	n	
<b>Antibiyotikler</b>							
Sefoksitin	90,3	1874	89,5	661	90,7	1212	0,349
Klindamisin	53,4	1108	53,1	392	53,5	715	0,836
Eritromisin	82,6	1714	81,1	599	83,4	1114	0,181
Gentamisin	59,6	1237	69,4	513	58,8	785	< 0,001
Levofloksasin	70,1	1454	64,9	480	72,4	967	< 0,001
Linezolid	1,1	23	0,0	0	1,2	16	< 0,003
Moksifloksasin	56,4	1170	51,3	379	63,5	848	< 0,001
Penicillin G	97,3	2019	97,8	722	97,1	1297	0,405
Teikoplanin	0,0	0	0,0	0	0	0	1,0
Tetrasiklin	40,1	832	41,3	305	39,5	528	0,436
Trimetoprim-Sulfametoksazol	58,3	1210	57,0	421	59,0	788	0,373
Vankomisin	0,0	0	0,0	0	0	0	1,0



Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) oranı %31,7 olarak bulunmuştur. İlk beş yıl ve son beş yıllık periyotlarda MRSA oranlarında anlamlı bir farklılığa rastlanmamaktadır (p=0.977). Levofloksasine karşı direnç oranı %29,6, moksifloksasine direnç oranı %30,1 olup levofloksasinde son beş yılda, ilk beş yıllık periyoda göre direnç artışı gözlenmezken moksifloksasinde anlamlı bir artış görülmektedir (p=0.013). Penisilin G'e %92,1 olarak hesaplanmış olup son beş yıllık dönemde direnç oranının azaldığı dikkat çekmektedir (p<0.001). Bu anlamlı düşüş direnç oranı %15,8 olan trimetoprim-sulfametoksazolde de gözlenmiştir (p=0.001). Vankomisin, teikoplanin ve linezolidde karşı hiç direnç gözlenmemiştir. Diğer antibiyotiklere ait *S.aureus* direnç oranları Tablo 3.7'de verilmiştir.

**Tablo 3.7:** *S.aureus* izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, İlk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.

<i>Staphylococcus aureus</i> (n=453)	10 (On) Yıllık (n=453)		İlk Beş Yıllık (n=212)		Son Beş Yıllık (n=241)		p
	%	R	%	R	%	R	
Antibiyotikler							
Sefoksitin	31,7	144	32,1	68	31,9	77	0,977
Klindamisin	26,3	119	29,2	62	23,1	56	0,824
Eritromisin	41,5	188	44,8	95	38,3	92	0,152
Gentamisin	44,0	199	VY	VY	50	121	*
Levofloksasin	29,6	134	29,1	62	30,1	73	0,808
Linezolid	0,0	0	0,0	0	0,0	0	1,0
Moksifloksasin	30,1	136	28,1	60	39,3	95	0,013
Penisilin G	92,1	417	96,9	205	87,5	211	<0,001
Teikoplanin	0,0	0	0,0	0	0,0	0	1,0
Tetrasiklin	36,6	166	37,0	78	35,0	84	0,668
Trimetoprim-Sulfametoksazol	15,8	72	21,9	46	10,4	25	0,001
Vankomisin	0,0	0	0,0	0	0,0	0	1,0

\* Yeterli veri olmadığından hesaplanamamıştır.

Amikasin, amoksisilin-klavunat, ampisilin, ampisilin-sulbactam, sefepim, sefotaksim, sefoksitin, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktama karşı direnç oranları en sık izole edilen *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. için araştırılmış ve Tablo 3.8'de verilmiştir.

Enterobacteriaceae'de en etkili antibiyotiklerin karbapenemler ve aminoglikozidler olduğu gözlenmiştir. *E.coli*'nin amikasin direnç oranı %5,8 ve piperasilin-tazobaktama %35,0 olup son dönemde bu oranların %4,6 ve %34,0 oranlarına gerilediği görülmektedir. *Klebsiella* spp'ye bakıldığında karbapenemler ve aminoglikozitler dahil direnç oranları özellikle son beş yıllık dönemde ciddi artışlar göstermiştir. İmipenem ve meropeneme direnç oranları ilk dönemde %4,7 ve %4,3 iken ikinci dönemde bu oranlar %33,0 ve %32,0'a yükselmiştir ( $p<0.001$ ). *E.coli*'de amikasin ve piperasilin-tazobaktama karşı azalan direnç oranları *Klebsiella* spp'de tam tersine anlamlı artışlar olarak karşımıza çıkmıştır ( $p<0.001$ ). Ertapenem ilk beş yıllık dönemde çalışılmamış olduğundan direnç durumlarına ilişkin bir kıyaslama yapılamamış olsa da son beş yıllık dönemde %45,0 olan direnç oranının imipenem ve meropenemden yüksek olduğu görülmektedir. *Enterobacter* türlerinde ertapenem, imipenem ve meropeneme direnç oranları sırasıyla %9,1, %5,6 ve %3,7 olarak hesaplanmış olup imipeneme direncin son beş yıllık dönemde artış gösterdiği görülmüştür.

Genişlemiş spektrum beta laktamaz (GSBL) üretimleri açısından bakıldığında *E.coli*'de 10 yıllık dönemde izolatların %40,6'sı pozitifken *Klebsiella pneumoniae*'da bu oran % 30,7 bulunmuştur. Bu oranların beş yıllık dönemlere göre oranları Tablo 3.9'da gösterildiği gibi olup *Klebsiella pneumoniae*'da ilk dönemde %35,2 olan GBLS üretiminin % 28,0'a düştüğü görülmektedir

**Tablo 3.8:** *Enterobacteriaceae* üyelerinde antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.

İzolatlar	<i>Escherichia coli</i> (n=978)							<i>Klebsiella</i> spp (n=740)							<i>Enterobacter</i> spp. (n=184)						
	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p %	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p %	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p
	%	n	%	n	%	n		%	n	%	n	%	n		%	n	%	n	%	n	
<b>Amikasin</b>	5,8	57	7,6	28	4,6	28	0,047	16,0	118	7,9	24	23,0	101	< 0,001	4	7	3,4	3	4,6	5	1,0
<b>Amoksisilin-Klavunat</b>	62,3	609	62,5	229	62,0	379	0,908	73,0	540	65,0	196	81,0	356	< 0,001	80	147	67,9	54	97,4	101	< 0,001
<b>Ampisilin</b>	86,4	845	84,4	310	90,0	550	0,01	VY	VY	VY	VY	VY	VY	*	98,8	182	98,2	79	100,0	104	0,435
<b>Ampisilin-Sulbaktam</b>	65,9	644	VY	VY	65,9	403	*	82,0	607	VY	VY	84,0	369	*	80,0	147	100	80	78,6	82	< 0,001
<b>Sefepim</b>	48,0	469	VY	VY	48,0	293	*	65,0	481	VY	VY	66,0	390	*	10,6	20	VY	VY	10,9	11	*
<b>Sefotaksim</b>	51,0	499	47,7	175	57,0	348	0,005	68,0	503	60,0	181	79,0	347	< 0,001	28,9	53	23,4	19	40,9	43	0,012
<b>Sefoksitin</b>	17,0	166	19,6	72	16,0	98	0,153	39,0	289	35,0	105	42,0	184	0,054	94,8	174	91,4	73	98,3	102	0,042
<b>Seftazidim</b>	44,0	430	44,0	161	45,0	275	0,729	66,0	488	57,0	172	72,0	316	< 0,001	22,4	41	20,3	16	24,2	25	0,514
<b>Seftriakson</b>	57,0	557	VY	VY	57,0	348	*	74,0	548	57,1	172	74,0	325	< 0,001	33,9	62	23,3	19	33,9	35	0,144
<b>Siprofloksasin</b>	65,0	636	61,6	226	67,0	409	0,089	61,0	451	53,0	159	67,0	294	< 0,001	17,6	32	17,0	14	18,2	19	0,893
<b>Ertapenem</b>	9,2	90	VY	VY	9,1	56	*	42,0	311	VY	VY	45,0	198	*	9,1	17	VY	VY	9,1	9	*
<b>Gentamisin</b>	35,0	342	36,4	133	35,0	214	0,701	40,0	296	32,0	96	45,0	198	< 0,001	7,5	14	8,5	7	6,8	7	0,609
<b>Imipenem</b>	2,9	28	VY	VY	4,7	29	*	20,5	151	4,7	14	33,0	145	< 0,001	5,6	10	1,7	2	18,2	19	0,001
<b>Meropenem</b>	2,9	28	VY	VY	4,7	29	*	20,5	151	4,3	13	32,0	140	< 0,001	3,7	7	1,7	2	13,2	14	0,009
<b>Piperasilin-Tazobaktam</b>	35,0	342	40,5	149	34,0	208	0,039	52,0	385	53,0	159	74,0	325	< 0,001	25,6	47	25,4	20	25,8	27	0,882

\* Yeterli veri olmadığından hesaplanamamıştır.

**Tablo 3.9:** *E. coli* ve *K.pneumoniae* GSBL oranları.

Mikroorganizmalar	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık	
	%	n	%	n	%	n
<i>E.coli</i> (n=978)	40,6	397	35,2	129	43,6	266
<i>K. pneumoniae</i> (n=659)	30,7	202	35,2	92	28,0	111

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla izole edilen *Acinetobacter* türlerine ait antimikrobiyal direnç verileri Tablo 3.10' da gösterilmektedir. *Acinetobacter* spp.'lerin neden olduğu sepsis vakalarının tedavisinde neredeyse tek seçeneğin kolistin olduğu dikkat çekicidir. İlk beş yıllık dönemde görülmeyen kolistine direnç ikinci beş yıllık dönemde %2,3 dolaylarında kendini göstermiştir. Karbapenemlerin ikinci beş yıllık dönemdeki direnç artışları her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı gözükme de karbapenemlere karşı direncin zaten 10 yıllık süreçte %94,0 civarında yüksek seyrettiği görülmektedir.

**Tablo 3.10:** *Acinetobacter* spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.

Antibiyotikler	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=781)						
	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p
	%	n	%	n	%	n	
Amikasin	82,1	641	76,2	243	88,6	409	< 0,001
Ampisilin-Sulbaktam	92,8	725	100	319	93,8	433	< 0,001
Sefepim	95,5	746	100	319	97,0	448	0,002
Seftazidim	94,6	739	92,0	293	96,1	444	0,011
Seftriakson	98,4	768	100	319	98,0	449	0,003
Siprofloksasin	95,7	747	96,0	306	96,2	444	0,9
Kolistin	2,5	19	0	0	2,3	11	0,004
Gentamisin	82,5	644	82,1	262	87,7	405	0,031
Imipenem	82,5	644	94,0	300	95,2	440	0,462
Meropenem	93,1	727	94,0	300	96,1	444	0,183
Piperasilin-Tazobaktam	87,9	686	96,0	306	96,1	444	0,9

*Pseudomonas* türlerine yine en etkili antibiyotiğin kolistin olduğu görülmektedir. İlk beş yıllık dönemde kolistine ait veriler bulunmadığından kıyaslama yapılamamıştır. *Pseudomonas* spp.'ye ait antimikrobiyal direnç verileri Tablo 3.11'de gösterildiği gibidir. *Pseudomonas* türlerinin en çok %89,6 oranıyla amikasin dirençli olduğu izlenmektedir.

**Tablo 3.11:** *Pseudomonas* spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları.

Antibiyotikler	<i>Pseudomonas</i> spp. (n=453)						
	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		p
	%	n	%	n	%	n	
Amikasin	89,6	406	7,9	14	12,3	33	0,141
Sefepim	34,8	158	VY	VY	34,8	95	*
Seftazidim	31,4	142	28,7	52	33,7	92	0,282
Siprofloksasin	30,2	137	29,2	52	31,1	85	0,61
Kolistin	4,1	18	VY	VY	4,1	11	*
Gentamisin	22,3	101	20,8	37	23,7	65	0,417
Imipenem	37,8	171	36,2	65	39,1	107	0,508
Meropenem	35,0	159	35,5	64	34,5	94	0,806
Piperasilin-Tazobaktam	28,2	128	25,5	46	30,4	83	0,263

\* Yeterli veri olmadığından hesaplanamamıştır.

Enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin direncinin %12,1 civarında olduğu görülmektedir. Bu oran her iki antibiyotik için de son beş yıllık dönemde %6,2'den %15,0'e artış göstermiştir (p=0.002). Diğer dikkat çekici değişim ise yüksek düzey aminoglikozid direncinin son beş yıllık dönemde %66,4'ten %39,0'a gerilemesidir (p<0.001). Ampisilin direncindeki artış da yine son beş yıllık döneme göre anlamlıdır (Tablo 3.12). İlk beş yıllık periyotta linezolid direncine rastlanırken son beş yıllık dönemde linezolid direnci enterokoklarda görülmemektedir.

**Tablo 3.12:** *Enterococcus* spp. izolatlarında antibiyotiklere on yıllık, ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreçte direnç oranları ve dirençli izolat sayıları

Antibiyotikler	<i>Enterococcus spp</i> (n=622)						p
	10 (On) Yıllık		İlk Beş Yıllık		Son Beş Yıllık		
	%	n	%	n	%	n	
<b>Ampisilin</b>	54,3	338	36,7	76	46,0	191	0,027
<b>Gentamisin-Syn</b>	39,0	242	66,4	137	39,0	162	< 0,001
<b>Kinopristin-Dalfopristin</b>	59,0	367	VY	VY	59,0	245	*
<b>Teikoplanin</b>	12,1	75	6,2	13	15,0	62	0,002
<b>Vankomisin</b>	12,1	75	6,2	13	15,0	62	0,002
<b>Linezolid</b>	0,7	4	2,1	4	0	0	0,012

\* Yeterli veri olmadığından hesaplanamamıştır.

#### 4. TARTIŞMA

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, üçüncü basamak bir sağlık kurumu olarak çalışmaktadır. Hasta yoğunluğu göz önüne alındığında, kan kültürlerinden üretilen, cins ve tür düzeyinde tanımlama yapılan mikroorganizmaların oranları ile bu mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranları ulusal ve bölgesel politikalar oluşturmada faydalı olacaktır. Bu sayede hastane enfeksiyon kontrol komiteleri gerekli yorumları yaparak müdahalelerde bulunacak ve hastane genelinde atılması gereken adımlar da ortaya konulabilecektir.

Bu çalışmada Ocak 2007 – Aralık 2016 döneminde kan kültürlerinin pozitiflik oranı %23,5 olarak bulunmuştur. Gerek yurt içi ve yurt dışında yapılan benzer çalışmalarda pozitiflik oranı olarak; Gültekin ve ark. ları, Singh ve ark. ları, Shah ve Desai, Jena ve ark. ları ile Wu ve ark. larının daha önce paylaştıkları pozitiflik oranları sırasıyla %16,9; %10,2; %20,9; %19,2 ve %15,4 şeklindedir. Bu açıdan bakıldığında bu çalışmanın pozitiflik oranının, diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

On yıllık süreçte sürekli aynı kan kültürü sistemi kullanılmamıştır. Kullanılan BACTEC 9240 (BD, Maryland, ABD) ve BacT/ALERT 3D (bioMerieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) sistemleri arasında izolasyon kapasiteleri, antibiyotikleri nötralize etme yetenekleri vb. durumlar açısından farklılıklar olabileceği kaçınılmazdır (30, 31, 33). Ancak bu iki cihazı karşılaştırmak çalışmamızın konusu olmadığından ve karşılaştırma yapmak istesek bile aynı koşullarda karşılaştırma yapılamayacağından anlamlı sonuç elde etmek mümkün olmayacaktır. Ayrıca alınan tüm kan kültürlerinin, ideal koşullardaki gibi, antibiyotik kullanımı olmayan hastalardan alınıp alınmadığı konusunda da verilere ulaşılammıştır. Aynı hastanın, aynı mikroorganizmanın üretildiği, farklı zamanlarda alınan kültürlerinin çalışma dışı bırakıldığı halde bile ilk kan kültürünün “antibiyotiksiz” döneme ait olduğu iddia edilemez. Bu şartlar altında çalışmamızda değerlendirdiğimiz dönemde, yanlış negatif şişeler olabileceği de tartışılabilir. Bu kısıtlılıklar da değerlendirilerek, bu çalışmada,

tamamen izole edilen mikroorganizmalara ve onların mikroorganizma direnç oranlarına odaklanılmıştır.

Belirtilen zaman aralığında elde edilen kontaminasyon oranı %6,4 olarak bulunmuştur. Amerikan Mikrobiyoloji Cemiyeti [The American Society for Microbiology (ASM)] kan kültüründeki kontaminasyon oranının %3 ve altında olması gerektiğini bildirmiştir (16-20). Burada unutulmaması gereken bir husus; kontaminasyon oranlarını sıfıra indirmek mümkün gibi görünmemektedir. Bu kriterlere göre bu çalışmada kontaminasyon oranı önemli bir oranda yükseklik göstermektedir. Kan kültürlerinde kontaminasyon oranları tüm dünyada ciddi bir sorundur ve hem hastalar, hem klinisyenler açısından hem de mali açıdan bununla mücadele edilmesi gerekir. Kontaminasyon oranlarının düşürülmesi hususunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların ortak noktası olan doğru yöntem, doğru malzeme, doğru cilt antisepsisi ve personelin teorik ve uygulamalı eğitimleri ile kontaminasyon oranları istenilen düzeylere çekilebilmektedir. Öyle ki; eğitim, özel kit, steril eldiven, steril örtü kullanılması, şişelerin üstünün temizlenmesi, cilt antisepsisi, kontaminasyon oranlarının düzenli olarak incelenmesi ve bir kontrol listesi ile sürekli takibi ölçütlerinden sadece birkaçının uygulamaya konulmasıyla bile kontaminasyon oranlarının yarı yarıya hatta üçte bir oranında hatta yarı yarıya düştüğü görülmüştür (54).

Kontaminasyon oranları kan kültürünün alım yerine göre de değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda periferik ven, arter ve santral venöz kataterlerden alınan kan kültürlerindeki kontaminasyon oranlarının ciddi değişkenlik gösterdiği (%7-36) bildirilmektedir (55). Kataterlerden alınan kan kültürlerinde, kontaminasyon ile KK-KDE'nin keskin sınırlar ile ayrılması gerektiği aşikardır. Bunun için daha önce de belirttiğimiz kıstaslar yayımlanmıştır (5, 6). Çalışmamızda kan kültürlerinin nasıl alındığına dair verileri sağlıklı olarak elde edemediğimizden, CDC'nin kontaminasyon ölçütlerine uygun olarak yaptığımız incelemede, kontaminasyonları gerçek patojenlerden ayırmak mümkün olmuş, ancak kontaminasyonların kaynağı (cilt, katater vb.) konusunda veri sahibi olunamamıştır. Ayrıca, alınan kan hacminin de ilginç bir şekilde kontaminasyon oranları ile ters orantılı olduğu



tespit edilmiştir (55). Bu çalışma, retrospektif olduğundan kan kültürü şişelerine alınan kan hacmini değerlendirmeye almak da mümkün olmamıştır. Ek olarak, çalışmanın hedefleri arasında yer almadığından, kontaminasyon oranının yıllara göre değişimi de incelenmemiştir.

Kültürlerden mikroorganizma üretilen klinikleri incelediğimizde, en yüksek izolasyon oranlarının sırasıyla YBÜ'leri (%41,4), cerrahi tıp bilimleri (%31,2) ve acil tıp (%29,0) oluşturmaktadır. YBÜ, özellikle sepsisli hastaların oldukça fazla olduğu klinikler olduğundan bu sonuçlar beklenen bir durumdur. Burada dikkati çeken, acil tıp kliniğinin gelen kan kültürü örnek sayısı klinikler arasında sayısal olarak en az örnek sayısı olmasına rağmen, patojen izole edilen klinikler arasında ilk üç sırada yer almasıdır. Acil tıp kliniğine başvuran hastaların değerlendirme sonrasında çeşitli kliniklere ve YBÜ'lerine yönlendirilebildiği değerlendirildiğinde, bu oranın bir kısmının aslında acil tıp hastası olmadığı da düşünülmelidir. Ancak çalışma sırasında, aynı hastanın aynı izolatını tekrar değerlendirmeye almamak için, hastanın kan kültürünün alındığı ilk klinik değerlendirmeye alınmıştır. Tabii bu durum, acil tıp kliniğinden YBÜ vb. kliniklere yönlendirilen hastaların sonuçlarının "acil tıp" içerisinde yer almasına yol açmış olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

En çok kan kültürü örneğinin gönderildiği branşlar sırasıyla dahili tıp bilimleri (9674 örnek) ve çocuk sağlığı ve hastalıkları (6537 örnek) kliniğidir. Buna rağmen, bu iki branş, pozitiflik oranları en düşük iki branş olarak göze çarpmaktadır (sırasıyla; %17,2 ve %13,3). Bu durum, birçok değişkene bağlı olarak yorumlanabilir. SIRS ölçütlerini iyi yorumlayamamak ve kan kültürü alma endikasyonlarına hakim olamamak bir açıklama olabilse de, temel işlevi uzun dönem ve kronik hasta takibi olan ana branş uzmanları için bunu söylemek yanlış olur. Bu iki branşın uzun dönem hasta takibi yaptıkları, çok sayıda komorbid hastalığı olan ve doğal olarak risk grupları içerisinde bulunan hastaları takip ettikleri aşikardır. Bu konu değerlendirildiğinde, klinisyenlerin risk gruplarındaki hastaları gerek klinik izlem ve tecrübelerine gerekse de klinik rehberlerine dayanarak zaman zaman "kontrol" amaçlı kan kültürü almayı tercih edebildikleri şeklinde değerlendirilebilir. Öte yandan bu kliniklerin, diğer kliniklere nazaran çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla

daha az karşı karşıya kaldıkları ve bu nedenle verilen antimikrobiyallerin kan kültürlerindeki izolasyon oranını azalttığı (yani yanlış negatif oranını arttırdığı) da düşünülebilir. Bu kliniklerdeki hastaların girişimsel müdahalelere (santral katater vb.) göreceli olarak daha az maruz kaldığı düşünülürse; gerek vücut bütünlüğünün korunması gerekse de tıbbi materyaller üzerinde gelişen biyofilm yapısına maruziyetlerinin göreceli olarak daha düşük olması da izolasyon oranlarının düşüklüğüne açıklama olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

Toplamda alınan kan kültürü şişelerine bakıldığında, ilk beş yıl ile son beş yıllık dönem için kan kültürü örnek sayıları (ilk beş yıl 15695 son beş yıl ise 14685 örnek) neredeyse eşittir. Bu dönemlerde pozitif olarak değerlendirilen şişelerin sayısında da (ilk beş yıl 3632 son beş yıl ise 3735 örnek) yine birbirine yakındır. İlk 5 yıllık dönem ile son 5 yıllık dönemin pozitiflik oranları açısından (sırasıyla; %23,4 ve %23,8) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak klinik dağılımda hematoloji/onkoloji, YBÜ, cerrahi tıp bilimleri ve acil tıp kliniklerinde belirgin değişiklikler gözlenmektedir. İlginç olan ise, bu klinikler içerisinde sadece hematoloji/onkoloji kliniğinin pozitiflik oranlarında artış görülürken bahsedilen diğer üç branşta düşüş gözlenmiştir. Hematoloji/onkoloji hastalarının sepsise yönelik ciddi risk faktörlerini taşıdığı, son yıllarda çok ilaca dirençli veya kommensal mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların artış gösterdiği değerlendirildiğinde (56), bu klinikte pozitiflik oranındaki artış beklenen bir durumdur. Ancak aynı mantıkla YBÜ'lerde yatan hastalarda görülen KDE'lerde de artış beklenebilir ki bu düşüncenin tam tersi sonuçlar alınmıştır. Bu durum basitçe sepsis sebebiyle YBÜ'lere yatırılan hasta sayısının azalmasına bağlanabilir. YBÜ'lerinde pozitiflik oranları incelendiğinde son beş yıllık dönemde örnek sayısında neredeyse 2 kat artış olduğu; hasta sayısında artış olmamasına rağmen, aynı hastadan alınan kan kültürü setinin de arttığı ve bunun kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma oranını düşürdüğü şeklinde yorumlanabilir. Öte yandan bu yoruma ulaşmak için YBÜ'lerde yatan hasta sayıları verilerine ihtiyaç vardır ki bu konuda bir çalışma yapılmamıştır.

Dahili tıp bilimleri ile çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerindeki pozitiflik oranlarında değişim çok azdır. Bu kliniklerin, daha önce de belirtildiği gibi, en çok kan kültürü gönderimi yapılan klinikler olmasının yanında, pozitiflik oranlarında belirgin değişiklik olmaması; daha önce bahsettiğimiz “uzun dönem hasta takibi yaptıkları, çok sayıda komorbid hastalığı olan ve doğal olarak risk grupları içerisinde bulunan hastaları takip ettikleri, bu nedenle pozitiflik oranlarının düşük olduğu” hipotezimizi dolaylı olarak destekler niteliktedir.

Çalışmada, tanımlama işlemleri, hem konvansiyonel yöntemlerle hem de otomatize/yarı otomatize (MALDI-TOF MS ve BD Phoenix) yöntemlerle cins ve tür düzeyinde yapılmıştır. Tanımlama tekniklerindeki farklılıkların karıştırıcı etkisi çalışmanın kısıtlılığı olarak ortaya çıksa da, özellikle konvansiyonel yöntemlerin kullanıldığı sürenin görece az olması (<2 yıl), konvansiyonel yöntemler kullanılırken bile mikrobiyoloji kitaplarında yer alan tekniklerin uygulanması, otomatize/yarı otomatize tanımlama sistemlerin kısıtlılığı durumlarında ise konvansiyonel olarak doğrulama yapıldığı değerlendirildiğinde, bu kısıtlılığın sonuçları etkilemediği düşünölmektedir.

İzole edilen mikroorganizmaları incelediğimizde, gram negatif bakterilerin oran olarak daha çok ürediği gözlenmektedir (Gram negatifler için %50; gram pozitifler için %44,8; mantarlar için %5,2). Dikkat çeken nokta, gram negatiflerin baskınlığına rağmen, suşlar cins düzeyinde incelendiğinde stafilokokların ciddi bir üstünlüğü olmasıdır (%34,3). Stafilokoklardan sonra en sık izole edilen grup *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleridir (%29,5). Bu sonuçlar birçok araştırmacının sonuçları ile örtüşmektedir (10-13), ancak stafilokokları, KNS ve *S.aureus* olarak ayrıca incelemek gerekir. Anaeroplarda konusunda ilk beş yıllık verilere ulaşılamadığından yorum yapmak mümkün değildir. Öte yandan anaeroplardan önce izolasyon oranında mantarların yer aldığı ve arada oransal olarak ciddi fark olduğu düşünölsürse (mantarlar için %5,2'ye karşılık anaeroplarda %0,3) sıralamanın değişmesi beklenen bir durum değildir.

Suşların cins düzeyinde ilk ve son beş yıllık dönemlere göre incelemesi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlılık açısından; *Acinetobacter* türleri ve *Streptococcus* türleri için düşüş, ancak *Enterococcus* türleri için artış saptanmıştır. Diğer suşlardaki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *Acinetobacter* türlerinin en sık izole edildiği (%55,4) klinik YBÜ'leri olduğu ve YBÜ'den gelen kan kültürlerinin sayısında ilk beş yıldan son beş yıla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olması *Acinetobacter* türlerinin izolasyonunda azalış olması açıklayabilir. İkinci bir husus ise; hastanemizde 2011-2013 arası dönemde görülen yoğun *Acinetobacter* izolasyonu sonrasında, hastane enfeksiyon kontrol komitesinin yüzey dezenfektanı değişikliği yapması (Klor tabletlerinden hidrojen peroksit'e geçilmiştir), tüm yoğun bakım personelinin eğitime alınması, enfeksiyonların çoğunlukla katater kaynaklı olduğunun tespit edilmesini müteakip, katater bakımı eğitimlerinin verilmesi ve YBÜ'ların bir süre kapatılması sonucunda, *Acinetobacter* türlerine bağlı enfeksiyon yayılım zinciri kırılmış ve bu suşun izolasyon oranlarında düşüş gözlenmiştir. Çalışmamızda KK-KDE'lerin ayrıca değerlendirilmeye alınmadığını, toplam oranların sunulduğunu burada hatırlatmak gerekir (Yayımlanmamış veri; Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÜNEY, Gülhane Eğt. ve Arş. Hast. Enfeksiyon Kontrol Komitesi Toplantısı). Streptokokların suşlar içerisindeki oranı sayısal olarak düşük olduğundan anlamlı artışı yorumlamak sağlıklı olmayacaktır. Enterokok izolasyonlarının büyük kısmını üç klinik paylaşmaktadır; YBÜ'leri (%37,7), dahili tıp bilimleri (%18,6) ve cerrahi tıp bilimleri (%18,4). Bu üç ünitenin ortak özelliği olarak, üriner katater, gastrointestinal cerrahi işlemler gibi invaziv girişimler yanında, üçüncü kuşak sefalopirinlerin yoğun kullanıldığı yerler olması nedeniyle enterokokların neden olduğu KDE'lere sebep olması için çok sayıda risk faktörünü barındırdığı da nettir. Ancak bu yorum, yıllara göre artışı açıklayamayacağından enterokokların oransal artışı, gram negatiflerle olan mücadele nedeniyle kullanılan antibiyotiklerin etkisiyle popülasyon değişimi olarak yorumlanabilir; ancak bu konu daha ileri araştırma ve çalışmalara muhtaçtır (57).

Çalışmalarda, KDE etkenleri içinde, genellikle KNS'ler ve *E.coli* başı çekmektedir (10-13). Çalışmamızda izole edilen mikroorganizmalar tür düzeyinde incelendiğinde, izole edilen mikroorganizmaların %80'den fazlasını sırasıyla KNS'ler (%28,2), *E.coli* (%13,3), *K.pneumoniae* (%8,9), *S.aureus* (%6,1), *P.aeruginosa* (%5,5), *A.baumannii* (%5,4), mantarlar (%5,1), *E.faecalis* (%4,7), *Acinetobacter calcoaceticus* kompleks (%4) ve *E.faecium* (%2,5) oluşturmaktadır. Tüm mikroorganizmalar içerisinde KNS'lerin oranının açık bir üstünlüğü olduğu ortadadır (%28,2). Her ne kadar florada bulunsalar da, uzun dönem hasta bakım olanaklarının artması, katater vb. girişimsel müdahalelerin daha sık kullanılması ile KNS'ler tıbbi cihaz ve materyaller üzerinde biyofilm yapabilme niteliğine sahip olmaları nedeniyle sıklıkla patojen olarak izole edilebilmektedirler (58). Öte yandan, KNS'lerin kan kültürlerinde sıklıkla kontaminasyona neden olması da bu değerlendirmede bir sorun teşkil etmektedir (16-20). Çalışmamızda kontamine edici mikroorganizmaları çalışma dışı bıraktığımızdan KNS'lerin oransal üstünlüğünü açıklamak gerekir. Daha önce de belirttiğimiz gibi, çalışmamızda, KK-KDE'ler ayrıca araştırılmamıştır. KNS'lerin, KK-KDE'lerin en sık etkeni olduğu düşünülürse (23), KNS'lerin yüksek oranı anlaşılabilir. Nitekim, çalışmamızda, KNS'lerin en sık izole edildiği kliniklere baktığımızda YBÜ'lerin ilk sıraya yerleştiği (%26,8), dahili tıp bilimleri (%21,7) ile hematoloji/onkoloji (%21,0) kliniklerinin iki ve üçüncü sıraya yerleştiği gözlenmektedir. Kataterlerin en sık kullanıldığı bu kliniklerin en başta bulunmaları da KK-KDE'lere yönelik hipotezimizi desteklemektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, *E.coli*, KNS'lerden sonra ikinci en sık izole edilen türdür (%13,3). *E.coli* bakterisinin en sık etkenler arasında yer alması beklenen bir durumdur ve diğer çalışmalar da bu veriyi desteklemektedir (11-13). Verilere göre, *Enterobacteriaceae* ailesinin en sık ikinci etken grubu olması düşünülürse, bu aile içinde *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin baskınlığı da anlaşılabilir. Burada rutin laboratuvarlarda sık rastlanmayan bir bakteri olan *Ralstonia pickettii*'den bahsetmek gerekir. On yıllık veriler incelendiğinde bu bakterinin tüm suşlarının son 5 yıllık dönemde izole edildiği dikkat çekmektedir ( $n=10$ ). *Ralstonia* türleri, son yıllarda farkına varılan ve

sağlık teşküllerinde özellikle su depoları-tesisatları aracılığıyla çeşitli enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalardır (59). Çalışmamızdaki verilere göre tüm *Ralstonia* türlerinin son beş yılda tespit edilmiş olmasının; son yıllarda bu konuda farkındalık oluşması, yeni teknoloji otomatize ve yarı otomatize tanımlama cihazlarının kullanımı ve bu cihazların *Ralstonia* türlerini kütüphanelerine eklemesi veya mikroorganizmaya yönelik verilerini güncellemesi sonucunda olabileceği değerlendirilmektedir. Aynı değerlendirme *Cupriavidus pauculus*, *Raoultella ornithinolytica*, *Gemella morbillorum* gibi diğer nadir rastlanan bakteriler için de geçerlidir.

Suşların kliniklere göre dağılımı, aslında kliniklerin sıklıkla rastladıkları KDE etkenlerini anlamaya pencere açabilir. Tüm mikroorganizmalar incelendiğinde, acil tıp kliniğinden gelen kan kültürlerinde, izolasyon oranlarının tüm mikroorganizmalar için %10'un altında kaldığı dikkat çekmektedir. Başlangıçta izolasyon oranının yüksekliğinden bahsettiğimiz acil tıp kliniğinden gönderilen kan kültürü seti sayısının klinikler arasında en düşük olması nedeniyle, toplam izolasyon oranı yüksek olmasına rağmen, mikroorganizma başına düşen izolasyon oranları düşük saptanmıştır. İzole edilen *S.aureus* suşlarının %33,3'ü dahili tıp bilimleri kliniklerinde görülmüştür. Bu suşların hastane enfeksiyonu kategorisine girip girmediği bilinmemekle beraber tüm *S.aureus* suşlarının %31,7'sinin MRSA olması dikkat çekici bir husustur. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin acil tıp ve çocuk sağlığı ve hastalıkları branşlarında düşük oranlar ve diğer kliniklerde nispeten homojen dağılım göstermesi, bu aile ile mücadelenin ve risk faktörlerinin (üriner katater vb.), tüm kliniklerce iyi bilinmesi gerektiğini vurgulamaktadır. *Pseudomonas* türlerinin biyofilm yapma yetenekleri ile YBÜ'lerin sıkıntılı patojenlerinden olması durumunu (60), çalışmamızın sonuçlarından da görmek mümkündür. *Pseudomonas* türlerinin %36,4'si YBÜ'lerinden izole edilmiştir. İzole edilen *Pseudomonas* bakterilerinin %30'undan fazlası çok ilaca direnç göstermektedir. Bu durum *Pseudomonas*'a bağlı gelişen KDE'lerinin tedavisinde ayrı bir önem arz etmektedir. Bahsedilen tüm veriler, özellikle YBÜ'lerindeki, enfeksiyon kontrol komitelerinin yönlendirdiği önlemlerin çok ciddi öneme sahip

olduklarını göstermektedir. Burada *Streptococcus pneumoniae* suşlarının %52,6'sı dahili tıp bilimlerinden izole edilmiştir. Pnömonokların enfeksiyon yelpazesinin geniş olmasına rağmen diğer kliniklerde bu orana yaklaşılamaması düşündürücüdür. Pnömonoklarda, geniş spektrumlu antimikrobiallere (sefalosporinler, glikopeptitler vb.) olan direncin, diğer mikroorganizmalara nispeten daha nadir görülmesi, bu antimikrobiallerin diğer branşlarda sıklıkla kullanılmasına bağlı olabilir (27). Ayrıca kritik olan bir başka husus, örnek şişelerinin içerisindeki antimikrobialleri nötralize eden maddelerin nötralizasyon etkinliğinin, daha önce de belirtildiği gibi, mikroorganizmaya, antimikrobial ve kullanılan nötralizan maddeye göre değişkenlik göstermesidir. Yapılan çalışmalarda, kliniklerce sık kullanılan çeşitli antimikrobiallerin kullanıldığı hastalardan alınan kan kültürü örneklerinde söz konusu antimikrobial ilaçların varlığı durumunda, özellikle pnömonokların izolasyon oranlarında ciddi olumsuz etki yarattığı gösterilmiştir (61). Bunun da, diğer kliniklerde pnömonok izolasyonunun daha az görülmesinin bir diğer açıklaması olabileceğini düşünülmektedir. Elbette, dahili tıp bilimlerine başvuran hasta/hastalık topluluğunun da izolasyon oranlarına etkili olacağı da aşikardır.

Metisilin dirençli KNS'ler (MR-KNS) son yıllarda dikkati çekecek şekilde sorun haline gelmişlerdir (58). Çalışmamızda, KNS'lerin %90,3'ü MR-KNS olarak tespit edilmiş olup, ilk beş ile son beş yıl arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Ek olarak, linezolid, teikoplanin, vankomisin ve tetrasiklin hariç diğer tüm antibiyotiklerde %50'nin üzerinde direnç görülmesi de, bu mikroorganizmaların neden olduğu KDE'lerinde alternatif antimikrobial kullanımını kısıtlamaktadır. 1999-2012 yılları arasında izole edilen KNS'lerin antimikrobial duyarlılığını inceleyen 2014 yılında yayımlanmış geniş çaplı bir çalışmada, özellikle florokinolon ve klindamisin direncinde hızlı bir yükseliş tespit edilmiştir. Ayrıca, çok ilaca dirençli KNS'lerin oranlarında da artış olmuştur. Söz konusu çalışmada, florokinolon direncinin, o antimikrobialin reçete edilme miktarı ile doğrudan ilişkili olduğundan bahsedilmektedir (62). Bu sonuçlar, levofloksasin ve moksifloksasinin direnç oranlarında iki dönem arası anlamlı bir yükseliş olduğuna dair verilerimiz ile uyumludur. Ancak,

KNS'lerin gentamisine direnç oranındaki istatistiksel olarak anlamlı düşüşüyle ilgili, hastane enfeksiyon kontrol komitesinin gentamisin kullanımını kısıtlamasına yönelik müdahalesinin etkili olduğu söylenebilir, ki bu da reçete edilme – direnç ilişkisine işaret ettiği şeklinde değerlendirilebilir. Burada, hastanemizin enfeksiyon kontrol komitesinin, MR-KNS'lere yönelik standart önlemler dışında özgül bir mücadele yöntemi olmadığını belirtmek gerekir. İzole edilen KNS'lerin özellikle KK-KDE etkeni olduğu düşünüldüğünde, her ne kadar büyük çoğunluğu MR-KNS olarak tespit edilse de, katatere yönelik önlemler ile bu enfeksiyonla mücadele mümkün olmaktadır (63). İlk beş yıllık dönemde rastlanmamasına rağmen, son beş yıllık dönemde linezolid direnci ( $n=23$ ) görülmesi de düşündürücüdür. Küresel süveyans verilerine göre *S.aureus*'ların %1'den azında, KNS'lerin ise %2'sinde linezolid direnci görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu çalışmanın verileri uluslararası süveyans verileri ile uyumludur. KNS'lerin linezolid direncine dair raporlamaların 2004 yılından itibaren yayımlandığı düşünüldüğünde, bu konuda farkındalığın artması ile oranlar değişebilir. Bildirilen linezolid dirençli KNS suşlarının %50'sinden fazlası Avrupa'dan bildirilmiştir. Ayrıca, daha önce bildirilen linezolid dirençli KNS'lerin kaynağı büyük oranda (%98,6) KDE'lerdir. Bu da ilerleyen dönemlerde hastaneleri(mizi)n mikrobiyoloji laboratuvarlarının ve enfeksiyon kontrol komitelerinin bu konuya önem vermeleri gerektiğine işaret etmektedir. Linezolid direncinin tespitinde E-test ve disk difüzyon test teknikleri sorunludur (64). Bu nedenle, yayımlanan linezolid dirençli KNS oranının (%2), referans yöntem olan broth mikrodilüsyon ile doğrulanmış suşlardan oluştuğunu (65) ve bizim çalışmamızdaki suşlarda ise doğrulamanın E-test aracılığı ile yapıldığını belirtmek gerekir.

Metisilin dirençli *S.aureus* suşlarının oranlarında ilk ve son beş yıllık süreçte anlamlı farklılık gözlenmemiştir. MRSA suşları, enfeksiyon kontrol komitesi tarafından sürekli takip edilmektedir, süveyans programlarına dahildir, buna rağmen suşların oranlarında anlamlı düşüş olmaması daha sıkı kontrol ve izolasyon önlemlerinin gerekliliğine işaret edebilir. Öte yandan, nozokomiyal KDE'ler tüm dünyada bir sorundur ve önlemlere rağmen artış göstermektedir.



Özellikle antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların endemik olduğu hastanelerde, artan MRSA oranları tehdit edicidir (66). Buna rağmen, hastanemizde MRSA oranlarında artış gözlenmemesi sevindirici bir unsur olabileceği şeklinde değerlendirilmektedir.

*S.aureus* suşlarında görülen direnç karşılaştırılmalarında, penisilin G, kotrimoksazol direnci oranlarında düşüş gözlenirken, moksifloksasine karşı direnç oranlarında anlamlı artış olmuştur. Penisiline olan direncin %90'ların üzerinde olması nedeniyle muhtemeldir ki stafilokok enfeksiyonlarında penisilin kullanımı son derece kısıtlıdır. Ancak moksifloksasin direncindeki artışta, KNS'lerde olduğu gibi, "reçeteleme alışkanlığının" etkili olabileceği düşünülmektedir. *S.aureus* suşlarında linezolid direnci az da olsa (<%1) görülebilmektedir (65). Çalışmanın kapsadığı on yıllık dönemde linezolid, vankomisin ve teikoplanin dirençli *S.aureus* suşu tespit edilmemiştir. Ancak, *S.aureus*'da linezolid direnci çoğunlukla mutasyon kaynaklıdır ve derin organ yerleşimli yabancı cisim olması ve/veya linezolid ile uzun dönem tedavi (>3 hafta) durumlarında tespit edilmiştir. Stafilokoklarda yakın dönemde ilk olarak hayvan kaynaklı KNS'lerde tespit edilmiş *cfr* (chloramphenicol–florfenicol resistance) geninin neden olduğu kazanılmış linezolid belirlenmiştir (64). Bu çalışmada tespit edilen linezolid direnci (tespit için kullanılan yöntemler sorunlu olmakla beraber) diğer çalışmalar ile uyumludur.

*S.aureus* suşlarında glikopeptit direnci konusu halen tartışma konusudur. 2006 yılında CLSI'da *S.aureus* için vankomisin MİK değerlerinin düşürülmesi ile "heteroresistant to vancomycin (hVISA)", "intermediate susceptibility to vancomycin (VISA)" ve "fully resistant to vancomycin (VRSA)" kavramları daha sık konuşulur hale gelmiştir. 2009 yılında EUCAST, VISA kavramını kaldırmış ve eğer *S.aureus* suşunun vankomisin MİK değeri >4 mg/l ise VRSA (vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus*) olarak kabul etmiştir. Ancak *in vitro* sınır değerler ile *in vivo* klinik sonuçlar arasında halen bir korelasyon sorunu varlığından bahsedilmektedir (64). Aldığımız veriler klinik korelasyonu içermemekte, salt laboratuvarımızın verilerini içermektedir ancak tüm dönemlerde tavsiye edilen yöntemlerle çalışıldığından (CLSI ve

EUCAST), çalışmamızın glikopeptit direnci konusundaki verilerinin güncel bilgiler ışığında güvenilir olduğu değerlendirilmektedir.

*Enterobacteriaceae* ailesinin sık görülen ana türlerinin (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) antimikrobiyal dirençlerindeki değişim istatistiksel olarak incelenmiştir. *E.coli* için istatistiksel analiz yapılabilen antibiyotiklerden sadece ampisilin direnci için anlamlı sonuç alınabilmiş, ampisilin direncinin anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. EUCAST ölçütlerine göre imipenem, meropenem ve ertapenem disklerinden elde edilen inhibisyon alanı çaplarına göre karbapenem direnci taraması yapılmaktadır. Ancak bu tarama sadece karbapenemaz aracılı karbapenem direncine yöneliktir ve diğer mekanizmaları kapsamamaktadır (67). Karbapenem direncinin moleküler tespiti yapılamamakta, ancak daha önce de belirtildiği gibi en güncel rehberler takip edildiğinden karbapenem direnci verilerinin güncel olduğuna inanılmaktadır. *E.coli* için ilk beş yılın karbapenem direnci verilerine ulaşılamamış ancak son beş yıllık süreçte imipenem ve meropenem direnci %4,7 olarak tespit edilmiştir. Öte yandan *Klebsiella* türleri için ilk ve son beş yılın karbapenem dirençleri karşılaştırılabilmemiştir. İmipenem ve meropeneme karşı anlamlı bir direnç artışı tespit edilmiştir ve direnç oranları %30'ların üzerine çıkmıştır. Benzer bir karbapenem direnci olgusu *Enterobacter* türleri içinde görülmektedir. Elbette bu sonuçlarda, metodoloji değişiklikleri, MİK değerlerindeki değişiklikler ve yaratılan farkındalık etkili olmuş olabilir. Ama karbapenem direncinin dünyada artan bir acil durum olduğu da bir gerçektir (68). Dolayısıyla bu durumu artan bir direnç olarak görüp nlem almanın en doğrusu yaklaşım olacağı değerlendirilmektedir. *Klebsiella* türleri için test edilen 14 antibiyotiğin nde veri eksikliğinden dolayı istatistiksel analiz yapılamamış ama kalan 11 antibiyotiğin sadece birinde direnç oranında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamış; diğer tümünde direnç oranlarında anlamlı artış gözlenmiştir. *Klebsiella* türlerinin KDE'lerde en sık izole ettiğimiz patojenlerden olduğu değerlendirildiğinde, durumun ciddiyeti daha iyi anlaşılacaktır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) reten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları ayrıca incelenmiştir. GSBL, suşlar arasında hızlıca yayılabilme

niteliğine sahiptir ve gerek nozokomiyal gerekse de toplum kaynaklı enfeksiyon nedenidir. Üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonları GSBL pozitif suşların en sık oluşturdukları enfeksiyonlardır. Özellikle hastanede yatan hastalarda GSBL üreten suşların izole edilme oranları tüm dünyada yükselme eğilimindedir (69). GSBL oranlarının on yıl içindeki değişimlerine baktığımızda *E.coli* için oranlarda yükselme gözlenirken, *K.pneumoniae* için ilginç bir şekilde düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşün özellikle *Klebsiella* suşlarındaki artan karbapenem direnci ile eşgüdümlü olduğu değerlendirilmiştir, ancak bunun için ayrıntılı çalışmalar gereklidir.

*Acinetobacter* türlerinin on yıllık süreçte antimikrobiyal direncini incelediğimizde, neden oldukları KDE olgularında kolistin ve amikasin hariç diğer tüm antibiyotikler için direnç oranı %90'ın üzerindedir. Amikasine karşı direnç oranı %82,1; kolistin için ise %2,5'tur. Görünen o ki dünyada olduğu gibi hastanemizde de *Acinetobacter* türlerinin ciddi bir mücadele gerektiren bir patojen olduğu ortadadır (70). İlk beş yılda olmayıp son beş yılda ortaya çıkan kolistin direnci de soruna eklenmiştir. Bu mikroorganizmanın hastane ortamındaki birçok alanda biyofilm yapabilme yeteneği de ayrıca ciddi bir sorundur (71).

*Pseudomonas* türleri için ilk ve son beş yıllık süreçte hiçbir antibiyotiğe karşı antimikrobiyal dirençte anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Ancak %20'nin altında direnç görülen antibiyotik de yoktur. *Pseudomonas* türleri, çok sayıda direnç mekanizmasını aynı anda barındırabilen özelliklere sahip bakterilerdir. Bu bakterilerde ilginç bir şekilde virülans ile antibiyotik direnci korele olabilmektedir. Yine biyofilm yapabilme yetenekleri de ayrı bir sorundur (72).

Hastanemizde kolistine yönelik duyarlılık analizi şu an için E-test yöntemi ile yapılmaktadır. Ancak E-test yöntemi kolistin direncinin tespitinde sorunludur. Kolistine karşı gelişen direnç olgularında heterojen dirençlilik gösteren [Heteroresistant; heterojen dirençlilik: Aynı türdeki bakterinin aynı topluluğu içerisinde bir antibiyotiğe karşı farklı duyarlılık özellikleri gösteren suşların bulunması (73)] suşların tespiti çok zordur ve rutin laboratuvarlarda genellikle incelenmemektedir. Bu bakteri gruplarında, rutin test yöntemlerinde kolistin

MİK değeri 2 mg/l'nin altında yani duyarlı yorumlanabilecek sınırlarda olabilmektedir (74). Yani esas sorun, bu yöntemde kolistine dirençli tespit edilenler değil, duyarlı çıkanlar gibi gözükme (Kişisel iletişim; Prof. Dr. Deniz GÜR; TMC-ADTS Grubu Başkanı). Üstelik karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde, karbapenemaz üretmeyenlere göre kolistin direncine daha sık rastlanmaktadır (75). Verilerimizde, özellikle *Klebsiella* türleri için, artan bir karbapenem direnci söz konusu olduğunu daha önce belirtmiştik. Bu şartlar altında kolistin direncinin tespitine yönelik olarak tavsiye edilen referans yöntemleri rutin uygulamaya sokma gerekliliği ortadadır. EUCAST kolistin direncinin tespitinde broth mikrodilüsyon dışındaki tüm yöntemleri şu an için geçersiz kabul etmiştir. Bu şartlar altında, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri için paylaştığımız kolistin direnci verilerinin güvenilirliği konusu tartışmalıdır ve bu çalışmamızın kısıtlılığıdır (76).

*E.faecium* ve *E.faecalis* enfeksiyonları da kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık rastlanan türlerdendir ve bunlardan *E.faecalis*, *E.faecium*'a göre antibiyotiklere daha az oranlarda direnç göstermektedir. Son yıllarda, enterokoklarda, penisilin türevlerine (ampisilin) direnç oranları ciddi artış göstermiştir. Bu direnç, penisilinazlardan çok penisilin bağlayıcı proteinlerde (PBP) değişimlerden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda ampisilin direncinin on yıllık süreçte ortalama %50'nin üzerine çıktığını ve ilk beş yıldan son beş yıla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gözlemlendiğini belirtmek gerekir. Enterokoklarda aminoglikozidlere karşı intrinsek direnç veya artmış MİK düzeyleri bulunmaktadır. Nitekim on yıllık süreçte gentamisin direnci ortalama %39 olarak gözlenmiştir. Bu nedenlerle klinisyenlere enterokoklara karşı penisilinler ile aminoglikozidlerin kombine kullanımı tavsiye edilmektedir (77).

Enterokoklarda görülen linezolid direnci daha önce bahsettiğimiz stafilokoklarda görülen linezolid direnci ile benzerdir. Çalışmamızda KDE etkeni enterokoklar için ilk beş yıllık dönemde linezolid direnci tespit edilirken (%2,1), ikinci beş yıllık dönemde tespit edilmemiştir. Linezolid direnci, tüm dünyada, aynı stafilokoklardaki gibi, artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Linezolid direncinin gelişiminde temelde, antibiyotiğe yoğun maruziyetin

neden olduğu düşünölmektedir ancak maruziyet hikayesi olmayan olgularda da bildirilmiştir (77). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, vankomisin dirençli enterokok (VRE) suşları incelenmiş ve sadece bir tanesinde linezolid direnci tespit edilmiştir (78). Enterokoklarda linezolid direnci artan bir durum olmakla birlikte, şu an için epidemiyolojik veriler yetersiz gibi görölmektedir.

Çalışmamızda direnç oranları, enterokoklar için tür düzeyinde incelenmediğinden, glikopeptit direnci gösteren suşlarda iki ana türden hangisinin ağırlıklı olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak dünyadaki çalışmalar, özellikle *E.faecium* suşlarının bu direnci gösterdiğine işaret etmektedir (77). Baldır ve ark. larının ölkemiz verilerini içeren olan çalışmasında tüm VRE suşları *E.faecium* olarak tespit edilmiştir (78). VRE suşları tüm dünyada bir halk sağlığı sorunudur ve hastane enfeksiyon kontrol komitelerince denetim altına alınmaları gerekliliğı vurgulanmaktadır (77). Buradaki esas sorun, VRE suşlarının, gentamisin ve streptomisin gibi enterokoklara karşı kullanılan diğerk antibiyotiklere, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, yüksek oranlarda direnç oluşturabilmeleridir (78). Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VRE oranlarında artış bu mikroorganizma ile mücadelenin daha etkin yürütölmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda ilk beş yıla yönelik veri bulunmamasına rağmen, son beş yıldaki verilere göre quinupristin-dalfopristin (Q/D) antibiyotiğine direnç oranı %59 olarak tespit edilmiştir. Bu oran daha önce bildiren oranların (hatta sadece VRE suşları içinde Q/D direncine yönelik verilere göre bile) çok üzerindedir (79). Metodolojik olarak CLSI ve EUCAST ölçütlerini standart olarak kullandığımız düşünölürse, tanımlanan direnç oranının çalışılmaya muhtaç olduğunu söylemek gerekir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi gibi hasta yoğunluğu büyük olan sağlık kurumlarında kan kültürlerinden üretilen bakterilerin cins ve tür düzeyinde tanımlanması ve bu mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranlarının bu çalışma ile paylaşılması, ulusal ve bölgesel politikalar oluşturmada faydalı olacaktır. Ayrıca bu verileri yorumlayan hastanelerdeki enfeksiyon kontrol komitelerinin, direnç sorununun çözümünde için hastane genelinde atılması gereken adımların belirlenmesinde ciddi bir yarar sağlayacağı açıktır.

2. On yıllık bir süreçte 31380 kan kültürü örneği işleme alınmış ve 7367'si (%23.5) gerçek pozitif olarak tespit edilmiş ve bunun haricinde 503 (%6.4) hasta örneği kontaminasyon olarak belirlenmiş olup bu değer gelişmiş ülke standartlarının oldukça üstünde olarak değerlendirilmiştir.

3. 7367 mikroorganizmanın 3680 (%50)'si Gram-negatif bakteri, 3303 (%44.8)'i Gram-pozitif bakteri ve 384 (%5.2)'i maya olarak tanımlanmıştır. Gram pozitif mikroorganizmalardan en sık koagulaz negatif stafilokoklar (KNS) 2075 (%28.2), Gram negatiflerden ise en sık *E.coli* 978 (%13.3) tespit edilmiştir. Bununla beraber:

a. İzole edilen mikroorganizmaların ilk beş yıllık ve son beş yıllık süreler için sıklık açısından kıyaslandığında *Acinetobacter* spp., (%11.4'den %10.1'e) ve streptokoklarda (%2,1'den %1,4'e) azalma görülmüştür.

b. *Enterococcus* spp. türlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış (%7,4' den %9'a) olduğu belirlenmiştir.

4. Tanımlanan mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç durumları incelendiğinde; mikroorganizmaların çoğunun antimikrobiyal ilaçlara karşı dirençlerinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Ancak:

a. *Klebsiella pneumoniae*'da imipenem ve meropeneme direnç oranları ilk beş yıllık dönemde sırasıyla %4,7 ve %4,3 iken ikinci beş yıllık dönemde bu oranlar %33,0 ve %32,0'a yükselmiştir

b. *E.coli*'de amikasin (%7,6'dan %4,6'ya) ve piperasilin-tazobaktama (%40,5'ten %34,0'e) karşı azalan direnç oranları *Klebsiella spp*'de tam tersine (amikasin için %7,9'dan %23,0'a ve piperasilin-tazobaktam için %53,0'dan %74,0'e) anlamlı artışlar olarak görülmektedir.

c. Enterokoklarda vankomisin ve teikoplaninin her ikisinde direnç oranları %6,2'den %15'e artış göstermiştir. Diğer dikkat çekici değişim ise yüksek düzey aminoglikozid direncinin son beş yıllık dönemde %66,4'ten %39,0'a gerilemesidir. Ayrıca ilk beş yıllık süreçte enterokoklarda linezolid direncine rastlanırken (%2,1) son beş yıllık dönemde direnç görülmemektedir.

d. Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) oranı %31,7 olarak bulunmuştur. İlk beş yıllık ve son beş yıllık periyotlarda MRSA oranlarında anlamlı bir farklılığa rastlanmamaktadır.

e. GSBL üretimi açısından bakıldığında; *Klebsiella pneumoniae*'da ilk beş yıllık dönemde %35,2 olan GSBL üretiminin ikinci beş yıllık dönemde %28,0'e düştüğü *E.coli*'de ise %35,2'den %43,6'ya çıktığı gözlenmiştir.

5. En azından on yılda bir bölgesel düzeyde mikroorganizmaların antibiyotiklere olan direnç profillerinin istatistiksel olarak çıkarılarak, artış ve azalış eğilimlerine göre ilgili bölgenin kullanılacak uygun antibiyotiklerin seçimi ile ilgili kararlarında göz önünde bulundurmalarının yararlı olabileceği değerlendirilmektedir.

6. Bu çalışma ile, kan kültürü direnç süveyans verilerinin paylaşılması antimikrobiyal direnç ile mücadelede öncelikle hastane çapında, daha sonra yukarıda değinildiği gibi bölgesel, ulusal ve en sonunda da uluslararası antimikrobiyal politikalar oluşturularak bu global sorun ile mücadeleye devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Bmj* 2007; 335.7625: 879-883.
2. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381.9868: 774.
3. Klouwenberg PMK, Ong DS, Bonten MJ, Cremer OL. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intensive care medicine* 2012; 38.5: 811-819.
4. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clinical microbiology and infection* 2013; 19.6: 492-500.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). Available at [https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABSCurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf) (Erişim Tarihi: 23 Nov 2016).
6. Riedel S, Carroll KC. Blood cultures: key elements for best practices and future directions. *Journal of infection and chemotherapy* 2010; 16.5: 301-316.
7. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19.6: 501-509.
8. Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC infectious diseases* 2014; 14.1: 1.
9. Lillie PJ, Allen J, Hall C, Walsh C, Adams K, Thaker H, et al. Long-term mortality following bloodstream infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19.10: 955-960.



10. Watson CM, Al-Hasan MN. Bloodstream Infections and Central Line–Associated Bloodstream Infections. *Surgical Clinics of North America* 2014; 94.6: 1233-1244.
11. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17.3: 451-458.
12. Adam HJ, DeCorby M, Rennie R, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG, Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA). Prevalence of antimicrobial resistant pathogens from blood cultures from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007–2009 study. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011; 69.3: 307-313.
13. De Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, Van De Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19.9: 860-868.
14. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clinical microbiology reviews* 2014; 27.4: 647-664.
15. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Raineri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infection and drug resistance* 2015; 8: 287.
16. Hopkins K, Huynh S, McNary C, Walker A, Nixon R, Craighead JE. Reducing blood culture contamination rates: a systematic approach to improving quality of care. *American journal of infection control* 2013; 41.12: 1272-1274.
17. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Elhajji FD, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *Journal of Hospital Infection* 2011; 77.3: 233-236.

18. Başustaoğlu, A (ed). Kan kültürü uygulama klavuzu. Available at [http://www.tmc-online.org/pdf/bd/kan\\_kulturu\\_uygulama\\_klavuzu.pdf](http://www.tmc-online.org/pdf/bd/kan_kulturu_uygulama_klavuzu.pdf) (Erişim Tarihi: 23 Nov 2016)
19. Thomas S, Cheesbrough J, Plumb S, Bolton L, Wilkinson P, Walmsley J, et al. Impact of a blood culture collection kit on the quality of blood culture sampling: fear and the law of unintended consequences. *Journal of Hospital Infection* 2011; 78.4: 256-259.
20. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derzon 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. *Clinical biochemistry* 2012; 45.13: 999-1011.
21. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *Journal of clinical microbiology* 2009; 47.10: 3255-3260.
22. Rupp ME, Majorant D. Prevention of Vascular Catheter-Related Bloodstream Infections. *Infectious Disease Clinics of North America* 2016; 30.4: 853-868.
23. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. *Infection* 2014; 42.1: 31-36.
24. Goudie A, Dynan L, Brady PW, Rettiganti M. Attributable cost and length of stay for central line-associated bloodstream infections. *Pediatrics*, 2014, peds. 2013-3795.
25. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance Global Report On Surveillance, Geneva, 2014. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748eng.pdf> (Erişim Tarihi: 23 Nov 2016).

26. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Stockholm, 2015.
27. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org> (Erişim Tarihi: 23 Nov 2016)
28. Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80.2: 126-133.
29. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases* 2013; 13.12: 1057-1098.
30. Lovern D, Katzin B, Johnson K, Broadwell D, Miller E, Gates A, et al. Antimicrobial binding and growth kinetics in BacT/ALERT<sup>®</sup> FA Plus and BACTEC<sup>®</sup> Aerobic/F Plus blood culture media. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2016; 1-4.
31. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical infectious diseases* 2013; 56.6: 790-797.
32. Kirn TJ, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Controlled clinical comparison of BacT/alert FA plus and FN plus blood culture media with BacT/alert FA and FN blood culture media. *Journal of clinical microbiology* 2014; 52.3: 839-843.
33. Roh KH, Kim JY, Kim HN, Lee HJ, Sohn JW, Kim MJ, et al. Evaluation of BACTEC Plus aerobic and anaerobic blood culture bottles and BacT/Alert FAN aerobic and anaerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia in ICU patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2012; 73.3: 239-242.
34. Passerini R, Cassatella MC, Salvatici M, Bottari F, Mauro C, Radice D, et al. Recovery and time to growth of isolates in blood culture bottles: Comparison of BD Bactec Plus Aerobic/F and BD Bactec Plus

- Anaerobic/F bottles. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2014; 46.4: 288-293.
35. Amarsy-Guerle R, Mougari F, Jacquier H, Oliary J, Benmansour H, Riahi J, et al. High medical impact of implementing the new polymeric bead-based BacT/ALERT<sup>®</sup> FAPlus and FNPlus blood culture bottles in standard care. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015; 34.5: 1031-1037.
  36. Rönnerberg C, Mildh M, Ullberg M, Özenci V. Transport time for blood culture bottles: underlying factors and its consequences. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2013; 76.3: 286-290.
  37. 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; 46.1: 48-52.
  38. Stager CE, Davis JR. Automated systems for identification of microorganisms. *Clinical microbiology reviews* 1992; 5.3: 302-327.
  39. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clinical infectious diseases* 2009; 49.11: 1749-1755.
  40. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics—identification of microorganisms and beyond (mini review). *Applied microbiology and biotechnology* 2012; 93.3: 965-974.
  41. Stefaniuk E, Baraniak A, Gniadkowski M, Hryniewicz W. Evaluation of the BD Phoenix automated identification and susceptibility testing system in clinical microbiology laboratory practice. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003; 22.8: 479-485.
  42. Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, Tangomo M, Girard M, Francois P, et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. *Journal of clinical microbiology* 2010; 48.4: 1169-1175.

43. Seng P, Abat C, Rolain JM, Colson P, Lagier JC, Gouriet F, et al. Identification of rare pathogenic bacteria in a clinical microbiology laboratory: impact of MALDI-TOF mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology* 2013; 00492-13.
44. Hrabák J, Chudáčková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clinical microbiology reviews* 2013; 26.1: 103-114.
45. Stevenson LG, Drake SK, Murray PR. Rapid identification of bacteria in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology* 2010; 48.2: 444-447.
46. Buchan BW, Riebe KM, Ledebor NA. Comparison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology* 2012; 50.2: 346-352.
47. Eigner U, Schmid A, Wild U, Bertsch D, Fahr AM. Analysis of the comparative workflow and performance characteristics of the VITEK 2 and Phoenix systems. *Journal of clinical microbiology* 2005; 43.8: 3829-3834.
48. Jin WY, Jang SJ, Lee MJ, Park G, Kim MJ, Kook JK. Evaluation of VITEK 2, MicroScan, and Phoenix for identification of clinical isolates and reference strains. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011; 70.4: 442-447.
49. BacT/ALERT® Blood Culture Collection Procedure  
[http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary\\_us/files/worksafe-blood-culture-collection-procedure-1.pdf](http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/worksafe-blood-culture-collection-procedure-1.pdf)
50. Blood Collection Instructions for Use with the BD BACTEC™ Blood Culture System (Erişim Tarihi: 23.01.2017).  
[https://www.bd.com/ds/technicalCenter/charts/ch\\_3\\_2340.pdf](https://www.bd.com/ds/technicalCenter/charts/ch_3_2340.pdf)

51. BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Erişim Tarihi: 23.01.2017). <http://www.bd.com/ds/productCenter/IS-Phoenix.asp>
52. Instructions for Use MALDI Biotarget 48, 2011 (Erişim Tarihi: 23.01.2017). <http://www.criver.com/files/pdfs/emd/accugenix/maldi-biotarget-48-instructions.aspx>.
53. Gür D. Antibiyotik duyarlılık testleri eucast: uygulama, yorum ve uzman kurallar. Türk mikrobiyoloji cemiyeti dergisi Ek sayısı, vol: 46, 2016.
54. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleany-Blabac M et al., Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015 Nov;43(11):1222-37.
55. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):313-22.
56. Zinner SH. New pathogens in neutropenic patients with cancer: an update for the new millennium. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Oct;16(2):97-101.
57. The problem with cephalosporins S. J. Dancer *J Antimicrob Chemother* (2001) 48 (4): 463-478.
58. Becker K; Heilmann C; Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 2014, 27.4: 870-926.
59. Ryan MP, Adley CC. *Ralstonia* spp.: emerging global opportunistic pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;33(3):291-304.
60. Masák J, Čejková A, Schreiberová O, Rezanka T. *Pseudomonas* biofilms: possibilities of their control. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014 Jul;89(1):1-14.
61. Mitteregger D, Barousch W, Nehr M, Kundi M, Zeitlinger M, Makristathis A, Hirschl AM. Neutralization of antimicrobial substances

- in new BacT/Alert FA and FN Plus blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2013 May;51(5):1534-40.
62. May L, Klein EY, Rothman RE, Laxminarayan R. Trends in antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States, 1999 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1404-9.
63. Uyanik MH, Yazgi H, Ozden K, Erdil Z, Ayyildiz A. Comparison of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures as a true bacteremia agent and contaminant in terms of slime production and methicillin resistance. *Eurasian J Med.* 2014 Jun;46(2):115-9.
64. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Oct;10(5):516-21.
65. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jan;68(1):4-11.
66. Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar;56(6):798-805.
67. EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu, V 1.0. [http://www.tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST\\_Ozel\\_Direnc\\_Mekanizmalari.pdf](http://www.tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST_Ozel_Direnc_Mekanizmalari.pdf). (Erişim Tarihi: 26 Aralık 2016).
68. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 1;53(1):60-7.
69. El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2013 May;39(2):113-22.

70. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Jan;41(1):11-9.
71. Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiologica*, 37, 119-127, 2014
72. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011 Aug;19(8):419-26.
73. El-Halfawy OM, Valvano MA. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jan;28(1):191-207.
74. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1607-15.
75. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahm DF. Correlation of  $\beta$ -Lactamase Production and Colistin Resistance among Enterobacteriaceae Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec 14;60(3):1385-92.
76. Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/General\\_documents/Recommendations\\_for\\_MIC\\_determination\\_of\\_colistin\\_March\\_2016.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf)
77. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Vancomycin-Resistant Enterococci: Therapeutic Challenges in the 21st Century. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Jun;30(2):415-39.



78. Baldir G, Engin DÖ, Küçükercan M, İnan A, Akçay S, Özyürek S, Aksaray S. High-level resistance to aminoglycoside, vancomycin, and linezolid in *enterococci* strains. JMID. 2013; 3 (3): 100-103.
79. Maraki S, Samonis G, Dimopoulou D, Mantadakis E. Susceptibility of Glycopeptide-Resistant Enterococci to Linezolid, Quinupristin/dalfopristin, Tigecycline and Daptomycin in a Tertiary Greek Hospital. Infect Chemother. 2014 Dec;46(4):253-6.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

Sağ. Yüzbaşı Welbona MATAJ

1973 yılında Arnavutluk'un Fier şehrinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Tiran'da tamamladı. 1998 yılında GATA Hemşirelik Yüksek Okulu'ndan mezun olduktan sonra 1999'da Tiran Askeri Merkez Hastanesi'nde başhemşire olarak görev aldı. Mart 2002 – 2004 tarihleri arasında GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yaptı ve Nisan 2004-2010 tarihleri arasında Tiran Askeri Merkez Hastanesi'nde Enfeksiyon Hastalıkları başhemşiresi ve hastane başhemşiresi olarak görev yaptı. 2010 yılından itibaren Ankara'da görevlendirildi ve 2012 yılında GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Evli ve iki çocuk annesidir. Türkçe ve İngilizce bilmektedir.