

Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları *

Microorganisms isolated from blood cultures during the period of one year at the 82nd Year Rize State Hospital and their susceptibility to antibiotics

Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK¹, Zeynep ŞENTÜRK-KÖKSAL², Ayşe ERTÜRK³, Ersin KÖKSAL⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Şubat 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültür örneklerinden izole edilen çeşitli mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmış ve uygun antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza gönderilen 900 kan kültürü örneği bifazik Rosmedia (GBL), besiyerine ekilmiş ve rutin prosedürlere uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanmıştır. Üreme sonrası mikroorganizmaların identifikasyonu koloni morfolojisi, Gram boyama ve biyokimyasal testleri içeren konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Gelen kan kültür örneklerinin 750 (%83,3)'sinde herhangi bir üreme olmamış, 15 örnek (%1,7) ise kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Örneklerin 135 (%15,0)'inde çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiş, 108 (%80,0)'i Gram-pozitif bakteriler, 23 (%17,0)'ü Gram-negatif bakteriler ve dördü (%3,0) *Candida spp.* olarak bulunmuştur. Gram-pozitif bakterilerden 94 (%87,0)'ü koagülaz-negatif stafilokok (KNS), dört (%3,7)'ü *S.aureus* ve 10 (%9,3)'ü *Enterococcus*

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to contribute to the antibiotic usage policies by determining microorganisms isolated from blood cultures at Microbiology Laboratory of 82. Year Rize Governmental Hospital between February 2010 and February 2011, and their sensitivity to antibiotics.

Method: Nine-hundred blood culture samples sent to the laboratory were added to biphasic blood culture medium (Rosmedia, GBL) and were inoculated both with EMB and sheep blood agar according to the routine procedures. The identification of microorganisms were made with conventional methods including colony morphology, Gram staining and biochemical tests. Antibiotic susceptibility was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the recommendations of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Results: There was no growth in 750 (83.3%) of these samples and 15 (1.7%) samples were considered as contaminations. Bacteria were determined in 135 (15.0%) samples; 108 (80%) of these were Gram-positive, 23 (17.0%) were Gram-negative and 4 (3.0%) were *Candida spp.*. In the group of Gram-negative bacteria, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) was the most frequently isolated species 94 (87%), followed by *Staphylococcus aureus* with 4 (3.7%) and

* Bu çalışma 18-22 Mayıs 2011 tarihinde 26. ANKEM (Antibiyotik ve Kemoterapi) Kongresinde poster (P40) olarak sunulmuştur.

¹ Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

² Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, RİZE

³ Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, RİZE

⁴ Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, RİZE

İletişim / Corresponding Author : Ayşegül ÇOPUR-ÇİÇEK

Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

Tel : +90 464 212 30 09

E-posta / E-mail : draysegulcicek@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 22.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.66588

Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 175-84.

spp. olarak belirlenmiştir. Metisilin direnci KNS'da %70,2, *S. aureus*'ta %50,0 olarak bulunmuştur. Stafilkoklarda ve enterokoklarda glikopeptit direncine rastlanmamıştır. Gram negatif bakterilerden altı (%26.0)'sı *Escherichia coli*, beş (%21,7)'i *Klebsiella spp.*, beş (%21.7)'i *Pseudomonas spp.*, yedi (%30.4)'si *Acinetobacter spp.*, olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif bakterilerden en sık izole edilen *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izolatlarında en duyarlı antimikrobiyal imipenem olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde üreyen *Acinetobacter spp.* izolatlarının altı (%85.7)'sı imipeneme dirençli bulunmuştur.

Sonuç: Bakteriyemi etkenleri arasında önemli yer tutan bakterilerin tanımlanması için kanın alınış tekniğinden başlanarak kan kültürleri konusunda hastane personeline eğitim verilmeli, klinikler en az iki şişe kan kültürü gönderilmesi konusunda bilgilendirilmeli ve kan kültürlerinin daha etkin çalışılması için otomatize sistemlere geçilmelidir. Ayrıca bakteriyemi etkenlerinin direnç profillerinde de zamanla değişim olduğundan antibiyotik tedavi stratejilerini belirlemek için bu etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kan kültürü, bifazik kan kültürü besiyeri, antimikrobiyal duyarlılık

Enterococcus spp. with 10 (9.3%) positive samples Methicillin resistance were found in 70.2% of CNS and in 50 of *S. aureus* isolates. Glucopeptide resistance was not found in *Staphylococcus* and *Enterococcus* isolates. The most frequently isolated Gram-negative species were: *Escherichia coli* 6 (26.0%), *Klebsiella spp.* 5 (21.7%), *Pseudomonas spp.* 5 (21.7%), and *Acinetobacter spp.* 7 (30.4%). Imipenem was found to be the most effective antibiotic for the most frequently isolated Gram-negative bacteria, i.e., *E. coli*, *Klebsiella spp.* and *Pseudomonas spp.* However, 6 (85.7%) *Acinetobacter spp.* isolates grown in samples of patients from the intensive care unit, were resistant to Imipenem.

Conclusion: For the identification of highly pathogenic bacteria, which could lead to bacteremia, hospital staff should be trained on blood collection techniques. Clinics should send at least two blood culture bottles and blood culture systems should be automated to run effectively. Additionally, resistance profiles of bacteria could change over time, therefore the situation of antibiotic resistance should be monitored in order to determine strategies of antibiotic treatment.

Key Words: Blood culture, biphasic blood culture medium, antimicrobial susceptibility

GİRİŞ

Dolaşım sistemi enfeksiyonları antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere rağmen morbidite ve mortalitenin major nedenleri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kan dolaşımı enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun tedavi edilmesi klinik açıdan önemlidir. Kan kültürleri şüpheli enfeksiyon vakalarında mikrobiyal etyolojiyi tanımladığı gibi, tedavinin yönlendirilmesinde de rol oynar (1,2)

Bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her

merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir (3,4).

Bu çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı duyarlılıkları araştırılarak antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2010-Şubat 2011 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen toplam 900 bifazik kan

kültürü örneği değerlendirilmiştir. Rosmedia (GBL) hemokültür şişelerindeki üreme bir hafta süresince her gün kontrol edilmiştir. *Brucella* şüphesi bildirilmiş ise etüvdeki inkübasyon süresi üç haftaya kadar uzatılmıştır. Besiyerlerindeki üremeler rutin boyama yöntemleriyle araştırılmış ve rutin prosedürlere uygun olarak EMB ve koyun kanlı agara pasajlanarak etüvde 37°C'de 24-48 saat bekletilmiştir. Üreme sonrası mikroorganizmalar makroskopik görünüşleri, koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmaların tiplendirilmesinde katalaz, tüpte koagülaz, PYR testleri kullanılmış, eskülin hidrolizi, %6,5'lük NaCl'de üreme özellikleri incelenmiştir. Gram negatif izolatların identifikasyonunda ise oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, Simmon's sitrat agar, Christensen üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar) kullanılmıştır. Gram boyamada maya görülen kültürler için germ tüp yapılarak pozitif olanlar *Candida albicans*, negatif olanlar *Candida spp.* olarak rapor edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirmek için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri (5) doğrultusunda buyyon içinde McFarland 0,5 bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak Müller-Hinton agara sürüntü ekim yapılmıştır. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır. Antibiyotiklerin etkinlik dereceleri CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen 900 kan kültürü örneğinin 135 (%15,0)'inde çeşitli mikroorganizmalar izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların 108 (%80,0)'i Gram-pozitif bakteriler, 23 (%17,0)'ü Gram-negatif bakteriler, dördü (%3,0) *Candida* (birisi *Candida albicans* diğer üçü *Candida spp.*) olarak bulunmuştur. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kan kültüründen izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin dağılımı.

BAKTERİLER		n	%
Gram pozitif bakteriler (n= 108)	KNS	94	72
	<i>S.aureus</i>	4	3
	<i>Enterococcus spp.</i>	10	8
Gram negatif bakteriler (n=23)	<i>E.coli</i>	6	5
	<i>Klebsiella spp.</i>	5	4
	<i>Pseudomonas spp.</i>	5	3
	<i>Acinetobacter spp.</i>	7	5
Toplam		131	100

Gram-pozitif bakterilerden 94 (%87,0)'ü koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), dördü (%3,7) *Staphylococcus aureus* ve 10 (%9,3)'ü *Enterococcus spp.* idi. Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında metisilin direnci koagülaz negatif stafilokoklarda %70,2 (66/94) iken *S.aureus*'ta dört suştan ikisinde saptanmıştır. Penisilin direnci ise KNS, *S.aureus* ve enterokoklarda sırasıyla %92,5, %100 ve %90,0 olarak bulunmuştur. Bu mikroorganizmaların hiçbirinde vankomisin direnci görülmemiştir (Tablo 2).

Gram negatif bakterilerden 6 (%26,0)'sı *Escherichia coli*, 5 (%21,7)'i *Klebsiella spp.*, 5 (%21,7)'i *Pseudomonas spp.*, 7 (%30,4)'si *Acinetobacter spp.*, olarak tanımlanmıştır. Sayı olarak az olan bu kökenlerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında ise, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* türlerinde en etkili antibiyotikler imipenem, meropenem ve amikasin olarak gözlenirken, *Acinetobacter spp.* de bu antibiyotiklerin hemen hepsine direnç geliştirdiği saptanmıştır. Sefalosporinlere en fazla direnç *Acinetobacter spp.*(7/7) ve *E.coli*'de varken (3/6), en az *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izolatlarında rastlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokok ve enterokoklarda antibiyotiklere dirençli suş sayısı ve oranı.

ANTİBİYOTİKLER	KNS (n=94)		<i>S.aureus</i> (n=4)		Enterokok (n=10)	
	n	%	n	%	n*	%
Penisilin	87	(92,5)	4	(100,0)	9/10	(90,0)
Ampisilin	-	-	-	-	2/7	(28,5)
Metisilin(oksasilin)	66	(70,2)	2	(50,0)	-	-
Siprofloksasin	44	(46,8)	2	(50,0)	3/9	(33,3)
Eritromisin	68	(72,3)	2	(50,0)	5/9	(55,6)
Tetrasiklin	32	(34,0)	2	(50,0)	-	-
Trimetoprim-sulfametaksazol	39	(41,5)	2	(50,0)	-	-
Gentamisin	40	(42,5)	2	(50,0)	3/8**	(37,5)
Streptomisin	-	-	-	-	5/8**	(62,5)
Vankomisin	0	(0)	0	(0)	0	(0)

(*) n: dirençli suş/denenen suş

(**) Enterokoklar için yüksek düzey aminoglikozid direncini gösterir.

Tablo 3. *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* izolatlarında antibiyotiklere dirençli suş sayısı.

ANTİBİYOTİKLER	<i>E.coli</i> (n=6)	<i>Klebsiella spp.</i> (n=5)	<i>Pseudomonas spp.</i> (n=5)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=7)
	n	n	n	n
AMC	4	1	-	7
Sefalotin	4	2	-	7
Seftazidim	3	1	0	7
Seftriakson	3	1	-	7
Sefepim	3	1	1	6
Sefotaksim	3	1	-	7
İmipenem	0	0	0	6
Meropenem	0	0	1	5
Gentamisin	0	1	1	6
Amikasin	0	0	1	6
Siprofloksasin	2	1	2	6
Aztreonam	3	1	1	7
TZP	1	0	1	7
CES	1	0	1	6
SXT	1	1	-	6
SAM	1	1	-	6

AMC : Amoksisilin-klavulanik asit, TZP:PiperasiliTazobaktam, SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol CES: Sefoperazon-sülbaktam, SAM:Ampisilin-Sulbaktam

TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiştir. Önceki yıllarda bu enfeksiyonlarda Gram negatif mikroorganizmalara daha sık rastlanırken, 1980'li yıllardan beri Gram pozitif bakteriler artmaya başlamıştır (6). Hastaneler arasında değişen oranlarda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerle oluşan sepsis tablolarından söz edilmekte ve Gram negatif bakterilerin %20-64, Gram pozitif bakterilerin %27-74 arasında enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmektedir (7-10).

Çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sıklığı sırasıyla %80,0 ve %17,0 oranında saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden en sık koagülaz negatif stafilokok (KNS), ikinci sıklıkta *S.aureus* izole edilmiştir. Gram negatif bakterilerden sırasıyla *Acinetobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas spp.* izole edilen kökenler olmuştur. Gram pozitif bakteri oranının önceki çalışmalardan yüksek bulunması, çalışmamızdaki koagülaz negatif stafilokokların oranının yüksekliği ile açıklanabilir. Son zamanlara kadar kan kültürlerinde kontaminant olduğu düşünülen koagülaz negatif stafilokoklar, bakteriyemilerde en sık izole edilen kökenlerdendir (3,8).

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredilmektedir. Bununla birlikte kan dolaşım enfeksiyonlarında uygun antibiyotik seçimi önemlidir (8,11-13). Bu çalışmada bir yıllık süre içerisinde yatan hastaların kan kültürlerinden etken olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların çoğunluğunu KNS ve *S. aureus* oluşturmaktadır. KNS ve *S.aureus* oranlarını sırasıyla Aktaş ve ark. (14) %33,0 ve %28,7; Öksüz ve ark.(15) %52,7 ve %37,8; Yurtsever ve ark. (4) %49,6 ve %15,0 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise KNS %87,0 ve *S.aureus* %3,7 oranlarında bulunmuştur. KNS'lerin bu kadar yüksek oranda izole edilmesi ve tüm KNS'lerin 43 (%45,7)'ünün yoğun bakım ünitesinde yatan 29 hastadan alınan kültürlerden izole edilmiş olması da dikkat çekicidir. Koagülaz-negatif stafilokokların çoğunluğunun gerçek bir bakteriyemiden çok kontaminasyon olarak bulunduğu ve bu sonuçların klinisyenlerce yorumunun zor olduğu bildirilmektedir (16). İzole edilen bakterilerin çoğunun KNS olması tartışılması gereken bir konudur. Bu bakteriler normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için kan kültürlerinde ürediklerinde gerçek etken veya kontaminasyon olup olmadığı detaylı incelenmelidir. Yapılan pek çok çalışmada kan kültürlerinden izole edilen KNS %61,7-85,0 gibi çok yüksek oranlarda kontaminasyon olarak kabul edilmektedir (17-20).

Mikroorganizmanın identifikasyonu, ateş, lökositöz gibi klinik bulgular, pozitif kan kültürlerinin alınan tüm kültürlerle oranı, laboratuvara geldikten sonra üremenin ne zaman olduğu ve üremenin olduğu kültür şişelerinin sayısı izolatan patojen veya kontaminant olduğu hakkında karar verilebilir (21). Bu çalışmada sadece laboratuvar verileri ele alınmış olduğundan üremiş olan KNS'lerin etken patojen ve kontaminasyon oranları hakkında net bir bilgi sağlanamamıştır. Ayrıca üremelerin hemen hepsinin yoğun bakım ünitesindeki hastalardan olması da daha fazla klinik bilgi ve risk faktörlerinin (altta yatan hastalık, invaziv girişimler, kullanılan ilaçlar, kateter varlığı vb) bilinmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kurumlara spesifik kan kültürü kontaminasyon oranları %2-6 arasında değişmektedir (22). Genel olarak, kabul edilen görüş kan kültür kontaminasyon oranını alınan tüm kültürlerde %3'ün altında tutmaktır (19,22). Bu oran, numuneyi alma tekniği, alma yeri (kateter veya venöz ponksiyon) ve hastalardan kan alan personelle yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda tüm kültürlerde kontaminasyon oranı %1,7 oranında saptanmıştır. Kontaminasyon kan kültürü alınımının her aşamasında olabilmesine rağmen, yabancı pozitif kültürlerde deri flora organizmalarının

devamlı predominant olması kontaminasyonun primer sebepleri olarak, yetersiz deri dezenfeksiyonu ve kötü flebotomi tekniğini göstermektedir (18,19,23,24). Enfeksiyonun kaynağı belli olmadan, özellikle de enfeksiyonun klinik bulguları olmadan tek bir kan kültür pozitifliğinde kontaminasyondan şüphelenilmelidir. Böyle vakaların bazıları geçici bakteriyemiye yansıtmasına rağmen, kontaminasyon ihtimali çok daha fazladır (25). Yapılan bir çalışmada laboratuvar tarafından kan kültür izolatının anlamını tanımlayarak klinisyene yardımcı olmak için temeli dört faktöre (pozitiflik zamanı, ilave pozitif kan kültürleri, organizmanın kategorisi ve klinik olarak risk grubu) dayanan bir model geliştirilmiş ve bakteriyeminin tanısı için bağımsız altın standardın olmadığı sonucuna varılmıştır. Bugün için de hala aynı durum geçerlidir (18). Kontaminasyon ve bakteriyemi ayırımının yapılmasında optimal yaklaşım, hastanın klinik ve mikrobiyolojik verilerinin birlikte etraflıca değerlendirilmesi olmalıdır (26,28). Yine şişe sayısının KNS'lerin etken yada kontaminant olması ile ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda tek şişedeki üremenin etken kabul edilebileceği gibi, birden fazla şişedeki üremenin kabul edilmediğini gösteren veriler de elde edilmiştir (17,18,22,27). Bizim hastanemizde de kan alma işlemi için eğitilmiş flebotomistler olmadığı için, hastalardan kan hemşireler, laboratuvar teknisyenleri ve stajyerler tarafından alınmaktadır. Kan almadan önce yapılan deri temizliği ve kan alma tekniğinin tavsiye edilen şekilde olmadığı gözlenmiştir. Antiseptik olarak sadece povidon-iyot kullanılmakta, alkol kullanılmamakta ve acele davranıldığı için povidon-iyodun antibakteriyel etkinliği için beklenilmesi gereken 1,5-2 dakikalık süre gözardı edilmektedir. Ayrıca, deri temizliğinden sonra girilecek damar palpe edilmektedir. Genellikle erişkin yaş grubunda yeterli miktarda kan alınabilmesine karşın, pediatrik yaş grubunda daha az volümde kan alınmakta, bu yüzden genellikle tek şişe kan kültürü gönderilmektedir. Birden fazla kan kültürü gönderilmiş hastalarda tek ven/arterden alınan kanın birden fazla kan kültürü şişesine ekiliyor

olması da kontaminasyonun en önemli nedenlerinden biri olduğu dikkatimizi çekmiş ve aynı zamanda gelen kan kültürlerini set şeklinde değerlendirememize yol açmıştır. Kontaminasyondan bakteriyemiye ayırt etmek zor olmasına rağmen, her mikrobiyoloji laboratuvarı yalancı pozitif kan kültürlerini tanımlayarak, daha sonraki uygulanacak testlere sınır getirmek, iş yükünü, maliyeti azaltmak ve klinisyenin gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için kendi hastanesindeki kontaminantları tanımlamak üzere bir algoritma geliştirmelidir (18,29).

Stafilokoklarda koagülaz negatif kökenlerin artışından daha da önemli olan bir sorun metisilin direncidir. Stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının yıllar içinde değişimine bakıldığında; SCOPE çalışma sonuçlarına göre 1995-1997 yılları arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen koagülaz negatif stafilokokların %68'i, *S.aureus* suşlarının %25-45'metisiline dirençli bulunmuştur (30). SENTRY antimikrobiyal surveyans programının çalışmasına göre 2002 yılında kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının oksasiline direnç oranları Avrupa'da %28,5, Latin Amerika'da %35,3 ve Kuzey Amerika'da %39,1 olarak kaydedilmiştir (12). Doğruman ve ark (31)'ı kan kültürlerinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarının %44'ünü, koagülaz negatif stafilokokların %61,5'ini oksasiline dirençli olarak bildirmişlerdir. Eşel ve ark. (19), ise KNS'lerin %73,7'sinin metisiline dirençli olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda KNS'lerde metisilin direnci %70,2 ile Türkiye'deki sonuçlarla (8,11) benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum hastanemizde kan izolatlarında metisilin direncinin önemli bir sorun olduğunu göstermekle birlikte, *S.aureus* kökenlerindeki yüksek oran, izole edilen suş sayısının azlığına da bağlı olabilir. İzole edilen suşların hiçbirinde glikopeptid direncine rastlanmamıştır.

Nozokomiyal etkenler arasında bulunan enterokoklar konak savunması bozulmuş olan hastaları daha kolay enfekte edebilen ve yaygın kullanılan antimikrobiklerin çoğuna direnç geliştirmeleri

nedeniyle tedavide güçlükler oluşturabilen patojenlerdir (32). Enterokoklarda vankomisin direncinin varlığı, yüksek düzey aminoglikozid direncinin giderek yaygınlaşması, enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Karabiber ve Karahan (33) enterokok bakteriyemisi olan 10 hastadan izole ettikleri suşların %40'ının streptomisin ve gentamisine birlikte direnç gösterdiklerini belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada (34) kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecalis* suşlarında yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci sırasıyla %44 ve %40 olarak bulunmuştur. Adı geçen çalışmada *Enterococcus faecium* kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci %21 ve %79 olarak saptanmıştır (34). Öksüz ve ark. (15), enterokok izolatlarında streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnç oranlarını sırasıyla %66,6 ve %60 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda enterokok izolatlarında streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnci sırasıyla %62,5 ve %37,5 olarak bulunmuştur. Enterokok kökenlerinin hiç birisinde vankomisin direnci saptanmamıştır.

Gram pozitif mikroorganizmalardan sonra bakteriyemilerin en sık nedeni Gram negatif bakterilerdir. Enterobacteriaceae, özellikle *E. coli*, *K. pneumoniae* major nozokomiyal patojenlerdir (9,15,35). Bu çalışmada da hemen hepsi yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olan gram negatif bakterilerden en sık 7 (%30,4) izolatla *Acinetobacter spp.* izole edilmiştir. Bunu 6 izolatla (%26,0) *E.coli* ve 5 (%21,7)'er izolatla *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* izlemiştir. *Acinetobacter* kökenlerinin hepsinin Aralık 2010 döneminde yoğun bakım ünitesindeki salgında izole edildiği dikkati çekmiştir.

Hastanelerde beta-laktam antibiyotikler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve florokinolonların yaygın kullanımı çoğul dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına ve özellikle bu grup ilaçlara yüksek oranda dirence neden olmaktadır. Aynı hastanede bile

bakterilerin antibiyotik duyarlılıklar zaman içinde değişebilir. Bakteriyemilerde antibiyotik duyarlılığının araştırıldığı 11 yıllık bir çalışmada en sık izole edilen bakterilerden *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde yıllara göre direncin arttığı ve en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu görülmüştür (36). *E.coli* suşlarının meropeneme %100, amikasinine %91-97, siprofloksasine %81-82 oranında duyarlı oldukları gösterilmiştir (37,38). Albayrak ve Kaya *Klebsiella* suşlarında imipenem direncine rastlamazken GSBL üreten ve üretmeyen, *E.coli* suşlarında imipenem direncini sırasıyla %0,02 ve %1,3 oranlarında bulmuşlardır (39). Mehli (8) ve ark. ise kan kültürlerinden izole ettikleri *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *S.marcescens*, *Enterobacter spp.* ve *Salmonella* türlerinin hiçbirinde imipenem direnci saptamamışlardır. Buna karşılık *P.aeruginosa*'da %48,3, *Pseudomonas spp.*'de %5,5 ve *Acinetobacter baumannii*'de %9,1 oranlarında dirence rastlamışlardır. Bu çalışmada ise izole edilen *E.coli*, *Klebsiella spp.*, ve *Pseudomonas spp.* izolatlarının hiçbirinde imipeneme direnç saptanmazken *Acinetobacter spp.* kökenlerinde yedi izolatın altısı imipeneme dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda imipenem direncinin *E.coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* izolatlarında diğer çalışmalarla benzer olmasına karşılık *Acinetobacter* kökenlerinde daha yüksek olarak saptanmış olması Aralık 2010 döneminde yoğun bakım ünitesindeki salgına ve genel olarak kökenlerin sayısının az olmasına bağlanmıştır (15,40,41). Ancak alternatif olarak kullanılan bu antibiyotiğe karşı son yıllarda Gram negatif çomaklarda direnç artışı geliştiği de unutulmamalıdır.

Yapılan değişik çalışmalarda gram negatif bakterilerin seftazidim ve seftriaksona duyarlılıkları değerlendirildiğinde *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* kökenlerini Öksüz ve ark. (15), seftazidime sırasıyla %82,9, %68,4, %75 oranlarında seftriaksona ise %80,4, %68,7 ve %47,3 oranlarında duyarlı bulmuşlardır. Benzer şekilde Mehli ve ark. (8) bu bakterilere seftazidim direncini sırasıyla %32,8, %30,8 ve %65,5 olarak saptamışlardır. Adı geçen çalışmada *Acinetobacter spp.* kökenlerinin

%72,7'sinde seftazidime direnç bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bu mikroorganizmalar seftriaksona sırasıyla %52,2, %23,0 ve %86,2 oranında dirençli rapor edilmişlerdir.

Bu çalışmada ise *E.coli* suşlarında seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve sefepime altı izolatin üçünde direnç gözlenmişken, *Klebsiella* suşlarından sadece birisinde bu antibiyotiklere direnç saptanmıştır. *Pseudomonas spp.* kökenlerinde ise seftazidime direnç gözlenmezken, sefepime izole edilen beş suşun birisinde direnç gözlenmiştir. Buna karşılık üreyen yedi *Acinetobacter spp.* suşunun hepsi seftazidim ve seftriaksona dirençli iken, sefepime sadece bir suş duyarlı bulunmuştur.

Beta laktam, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları Gram negatif çomakların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yüce ve ark. (10) *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında amoksisilin-klavulanik asit (AMC) ve piperasilin-tazobaktama (TZP) direnç oranlarını sırasıyla %46, %64, %71, %66 ve %6, %7, %5, %9 olarak bildirmişlerdir. Mehli ve ark.(8) ampisilin-sulbaktam (SAM) direncini *E.coli*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* suşlarında sırasıyla %88,0, %67,7 ve %89,6 olarak bildirmişken, piperasilin-tazobaktama direnç oranlarını aynı bakteriler için sırasıyla %14,9, %40,0 ve %10,3 ve *Acinetobacter spp.* için %36,3 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ise *E.coli*, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* suşlarında AMC'ye ve SAM'a direnç en fazla *Acinetobacter* suşlarında görülürken en az *Klebsiella* suşlarında saptanmıştır. TZP için direnç *Klebsiella*'da hiç görülmezken, *Acinetobacter*

suşlarının hepsi dirençli bulunmuştur. Mehli ve ark. (8) amikasin ve gentamisin direncini *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* kökenleri için sırayla %31,3, %35,4, %6,9, %27,2 ve %32,8, %30,8, %62,0 ve %54,5 olarak, siprofloksasin direncini ise %61,2, %4,6, %51,7 ve %54,5 şeklinde saptamışlardır. Sevim ve ark. (42), ise *Enterobacteriaceae* grubu bakterileri amikasine %8, gentamisine %21 oranlarında dirençli bulunmuşlardır.

Çalışmamızda ise *E.coli* suşlarında amikasin ve gentamisine, *Klebsiella* kökenlerinde ise amikasine hiç direnç saptanmazken, bir *Klebsiella* izolatta gentamisine direnç bulunmuştur. *Pseudomonas spp.* kökenlerinde gentamisin ve amikasin direnci birer izolatta ve *Acinetobacter spp.*'de ise yedi suşun altısında saptanmıştır. Siprofloksasin direnci ise, *Acinetobacter spp.*'de altı suşta, *E.coli* ve *Pseudomonas spp.* suşlarında ikişer izolatta, *Klebsiella spp.* de bir izolatta bulunmuştur.

Sonuç olarak; bakteriyemi etkenleri arasında önemli yer tutan bakterilerin tanımlanması için kanın alınış tekniğinden başlanarak kan kültürlerinin çalışılması konusunda hastane personeline eğitim verilmeli, en az iki şişe kan kültürü gönderilmesi konusunda klinikler bilgilendirilmeli ve bunların sonucunda kan kültürlerinin daha etkin çalışılması için otomatize sistemlere geçilmelidir. Ayrıca bakteriyemi etkenlerinin direnç profillerinde de zamanla değişim olduğundan antibiyotik tedavi stratejilerini belirlemek için bu etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tabriz MS, Riederer K, Baran JJ, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 624-7.
2. Mylotte JM, Tayara A. Blood culture: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000; 19: 157-63.
3. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*, 2002; 16: 10-3.
4. Yurtsever SG, Baran N, Afllar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klimik Derg*, 2006; 19: 56-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. (Gür D.) Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Onsekizinci Bilgi Eki. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008.
6. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis. Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. *Hast İnfek Derg*, 1998; 2: 182-7.
7. Doğanay M. Sepsis. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. eds. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 473.
8. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg*, 2007; 21(3): 141-5.
9. Kaya S, Ardoğan CB, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. *Fırat Tıp Derg*, 2007; 12: 34-6.
10. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2005; 19: 17-21.
11. Şener AG, Er H, Türker M. Hemokültürlerden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2001; 15: 714-7.
12. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004; 50(1): 59-69.
13. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V, Kauma H, Kauppila J, Kujala P, et al: Blood culture, Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection, *Int J Antimicrob Agents*, 2005; 25(4): 329-33.
14. Aktaş O, Felek R, Çelebi S. Kan kültürlerinden sık olarak izole edilen bakterilerin antimikrobiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 1994; 8(1): 45-50.
15. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M, Kaya D, Öztürk E. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2008; 38(3-4) : 117-21.
16. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10: 444-65.
17. Çiçek A. Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik, epidemiyolojik ve bakteriyolojik yönden prospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2005.
18. Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, Diekema DJ, Koontz FP, Pfaller MA, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: Implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol*, 2002: 2437-44.
19. Esel D, Doganay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9: 1038-44.
20. Kara A, Kanra G, Cengiz AB, Apis M, Gur D. Pediatric blood culture: time to positivity. *Turk J Pediatr*, 2004; 46(3):251-5.
21. Thylefors JD, Harbath S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: Fiction or reality? *Infect Cont Hosp Epidemiol*, 1998; 19(8): 581-90.
22. Souvenir D, Anderson DE, Palpant JRS, Mroch H, Askin S, Anderson J, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative Staphylococci: Antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol*, 1998: 1923-6.
23. Weinstein MP. Blood culture contamination: Persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol*, 2003: 2275-8.
24. Schifman RB, Pindur A. The effect of skin disinfection materials on reducing blood culture contamination. *Am J Clin Pathol*, 1993; 99: 536-8.

25. Khatib R, Schaffer C. and Johnson LB. *Staphylococcus aureus* in a single positive blood culture: Causes and outcome. Scand J Infect Dis, 2002; 34: 645-7.
26. Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, Samore MH. Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. Am J Med, 2000; 109: 697-704.
27. Mirret S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reler LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. J Clin Microbiol, 2001; 3279-81.
28. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. Clin Microbiol Newsletter, 2002; 24-7.
29. Ruhe J, Menon A, Mushatt D, Dejace P, Hasbun R. Non-epidermidis coagulase-negative staphylococcal bacteremia: Clinical predictors of true bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004; 495-8.
30. Jones RN, Pfaller MA, Marshall SA, Hollis RJ, Wilke WW. Antimicrobial activity of 12 broad spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non enteric Gram negative bacilli: Occurrence of resistance, molecular epidemiology, and screening for metallo enzymes. Diagn Microbiol Infect Dis, 1997; 29 (3): 102-12.
31. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg, 2005; 19(1): 14-6.
32. Teixeria LM, Facklam RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology. 8. Washington: ASM Press, 2003: 422-33.
33. Karabiber N, Karahan M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci. ANKEM Derg, 1995; 9(1):1-7.
34. Bartoloni A, Stefani S, Montella A, Leani S, Fonci R, Buanonimini MI, et al. High level aminoglycoside resistance and glycopeptide resistance among enterococci isolated from blood cultures. Clin Microbiol Infect, 1997; 385: 1990-5.
35. Weinstein RA, Hayden MK: Multipl drug resistant pathogens: Epidemiology and control, Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections. 4. Philadelphia: Lippincott, 1998; 215-36.
36. Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y, Benenson S, Yinnon AM. Susceptibility trends in bacteraemias: Analyses of 7544 patient unique bacteremic episodes spanning 11 years (1990-2000). J Hosp Infect, 2003; 55(3): 196-203.
37. Fındık D, Tuncer İ, Ural O, Arslan U. Hastane infeksiyonu etkeni olan gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfek Derg, 2001; 15(4):489-93.
38. Köksal F, Samast F. Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu. Klimik Derg, 2002; 15(1): 25-8.
39. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2009; 39 (1-2): 16-21.
40. Atay T, Biçmen M, Gülay Z. Kan kültürlerinden izole edilen non fermentatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2002; 16: 108.
41. Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D. Kan kültürlerinden soyutlanan gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oranları, İnfeks Derg, 2003; 17: 459-63.
42. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. İnfek Derg, 2007; 21 (3): 135-40.