

Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi

Microorganisms isolated from blood cultures and the change of their antimicrobial susceptibility patterns in the last five years

Tuba MÜDERRİS¹, Süreyya Gül YURTSEVER¹, Nurten BARAN¹, Rahim ÖZDEMİR¹, Hakan ER¹,
Serdar GÜNGÖR², Ayşegül AKSOY-GÖKMEN³, Selçuk KAYA³

ÖZET

Amaç: Kan kültürlerinde üreyen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli tıbbi problemlerdir. Bu çalışmanın amacı, beş yıllık süreçte çeşitli kliniklerden gelen kan örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişiminin irdelenmesi ve hastanemizde dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ampirik tedavide seçilebilecek antimikrobiyallerin belirlenmesidir.

Yöntem: 2013-2017 yılları arasında laboratuvarımıza gelen kan örnekleri retrospektif olarak taranmıştır. Örnekler BACTEC-FX (BD, USA) otomatize sisteminde inkübe edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem kullanılmıştır (Phoenix, BD, USA). İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya kan örneklerinden izole edilen 1972 (%42,9)'si gram pozitif, 2625 (%57,1)'i gram negatif olmak üzere toplam 4597 bakteriyel üreme dahil edilmiştir. En sık izole edilen gram pozitif bakteri *Staphylococcus aureus* (%15,3), gram negatif bakteri ise

ABSTRACT

Objective: Infections caused by bacteria growing in blood cultures are important medical problems that cause high morbidity and mortality. The aim of this study is to examine the changes in antibiotic susceptibility and the bacteria isolated from blood samples from various clinics in the five-year period and to determine the antimicrobials that can be chosen in empirical treatment in blood stream infection in our hospital.

Methods: Blood samples from our laboratories were evaluated retrospectively between during 2013-2017. Samples were incubated in an automated system of BACTEC-FX(BD,USA). Conventional methods and automated systems (Phoenix,BD,USA) have been used to identify bacteria. Antibiotic susceptibilities of isolated bacteria were evaluated using the automated systems (Phoenix,BD,USA).

Results: A total of 4597 bacterial reproductions that isolated from the blood samples including 1972 (42.9%) gram positive and 2625 (57.1%) gram negative were included in the study. The most frequently isolated gram positive bacteria were *Staphylococcus aureus* (15.3%) and the gram negative bacteria were

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir
²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Uşak
³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İzmir



İletişim / Corresponding Author : Tuba MÜDERRİS

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basın Sitesi, 35360 Karabağlar/İzmir - Türkiye
Tel : +90 505 502 51 43 E-posta / E-mail : tubamuderris@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 29.01.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 06.04.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.65902

Müderriş T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Er H, Güngör S, Aksoy-Gökmen A, Kaya S. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 231-242

Escherichia coli (%18,6) olarak saptanmıştır. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkoklarda (KNS) glikopeptid ve linezolid direncine rastlanmamıştır. Enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin direnci %9,7 olarak saptanırken linezolid direnci %2 olarak belirlenmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi *E. coli* izolatlarında %46,7 ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında %63,4 olup *E. coli* izolatlarında ise son üç yılda artmıştır. Yıllar içerisinde *S. aureus* ve KNS izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol direncinde azalma saptanmasına rağmen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında netilmisin; *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında ise aztreonam, imipenem ve meropenem direnç oranlarının arttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda en etkili antimikrobiallerin; stafilkok ve enterokoklarda linezolid ve glikopeptidler, *E. coli* izolatlarında karbapenemler ve amikasin, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında ise kolistin olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin çeşitliliği ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları, coğrafik bölgelere, hastane florasına ve hastanede kullanılan antimikrobiallere göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle her hastanenin belli aralıklarla kendi bakteriyel dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını saptayarak akılcı ilaç kullanım politikalarını belirlemesinin dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürü, antimikrobiyal duyarlılık, ampirik tedavi

Escherichia coli (18,6%). *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci (CNS) isolates no resistance to glycopeptide or linezolid was found. Resistance of vancomycin and teicoplanin in enterococci was determined as 9.7% while linezolid resistance was 2%. Extended spectrum beta lactamase production was detected in *E. coli* isolates 46.7%, *Klebsiella pneumoniae* isolates 63.4%, an increase has been observed in *E. coli* isolates over the last three years. Over the years it has been determined that resistance of trimethoprim-sulfamethoxazole in *S. aureus* and CNS isolates were decreases. However, it has been determined that increased resistance rates of netilmisin in *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates, aztreonam, imipenem and meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates. The most effective antimicrobials were linezolid and glycopeptides in staphylococci and enterococci, carbapenems and amikacin in *E. coli*, and colistin in *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *P. aeruginosa* isolates in our study.

Conclusion: The diversity of bacteria isolated from blood cultures and susceptibility to antibiotics varies according to geographical regions, hospital flora and antibiotics used in the hospital. For this reason, it was think that each hospital should determine its own bacterial distribution and antibiotic susceptibility at certain intervals and rational drug use policies have to be designated according to these results to provide benefits in fighting with resistant microorganisms.

Key Words: Blood culture, antimicrobial susceptibility, empirical treatment

GİRİŞ

Birçok enfeksiyon hastalığının seyri sırasında travmatik ve cerrahi yaralar, yanıklar sonucunda bakteriyemi ve septisemiler ortaya çıkabilmektedir. Dolaşım sistemi enfeksiyonları kendini sınırlayabildiği gibi yaşamı tehdit eden sepsis, çoklu organ yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ciddi klinik tablolar

ile de sonuçlanabilir (1). Bu enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir (2). Bu yüzden hızlı ve agresif antimikrobiyal tedavi son derece önemlidir (1). Hastaneler arasında değişen oranlarda Gram pozitif bakteri (GPB)'ler ve Gram negatif bakteri (GNB)'ler ile oluşan sepsis

tablolarından söz edilmektedir. Bu enfeksiyonlarda, GNB'ler %20-64, GPB'ler %27-74 oranında enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir (2). Kültür temelli metotlar halen dolaşım sistemi enfeksiyonlarında patojenin tespiti ve tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir (3). Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin tanımlanması geleneksel yöntemler ile ortalama 48 saat kadar sürmektedir. Bu nedenle ilk tedavide patojen yönelimli antimikrobiyallerin kullanımı daha sınırlı iken ampirik antimikrobiyallerin kullanımı ön plandadır (4). Ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin seçimi klinik ve epidemiyolojik veriler temelinde belirlenir (5). Hastanelerde endemik olarak bulunan mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıkları yıllar içerisinde değişiklikler göstermektedir (6). Her hastane ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizmaların dağılımı ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarındaki değişiklikleri yakından takip etmelidir (1).

Bu çalışmada, beş yıllık süreçte çeşitli kliniklerden gelen kan örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisindeki değişimleri irdelenerek hastanemizde dolaşım sistemi enfeksiyonlarında ampirik tedavide seçilebilecek antimikrobiyallerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvarımıza 2013-2017 yılları arasında çeşitli servislerde yatarak veya ayaktan tedavi gören hastaların kan örneklerinden izole edilen aerobik bakterilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Aynı hastaya ait birden fazla kan örneğinde aynı bakterinin tekrarlayan üremelerinden sadece bir üreme değerlendirmeye alınmıştır. Aynı hastanın sağ ve sol kolundan alınan kan örneklerinde aynı bakterinin her iki kültürde üretilmesi durumunda üretilen bakteri enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilirken, farklı bakterilerin üretilmesi veya

tek bir örnekte üreme saptanması kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kontaminasyon olarak değerlendirilen sonuçlar çalışma dışı bırakılmıştır. Örnekler BACTEC FX (BD, USA) otomatize sisteminde beş gün süresince inkübe edilmiştir. *Brusella* gibi geç ve güç üreyen mikroorganizmaların olabileceği kliniklerden bildirilmiş ise inkübasyon süresi 21 güne kadar uzatılmıştır. İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren şişelerden yapılan Gram boyamada bakteri saptanan şişelerden Eosin-Methylene Blue Agar, %5 koyun kanlı agar ve çikolata agar besiyerlerine pasajlar yapılmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu, koloni morfolojileri ve Gram boyanma özelliklerine göre konvansiyonel yöntemlerle (tüpte koagülaz, PYR testi, %6,5'lik NaCl'de üreme, oksidaz testi ve biyokimyasal testler (triple şeker iron agar, üre agar, hareket besiyeri ve indol besiyerindeki reaksiyonlar) ve otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucu orta derecede duyarlı bulunan antimikrobiyaller dirençli olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri ilk üç yıl Clinical and Laboratory Standards Institute, son iki yıl ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre değerlendirilmiştir (7, 8). Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2018-KAE-0221).

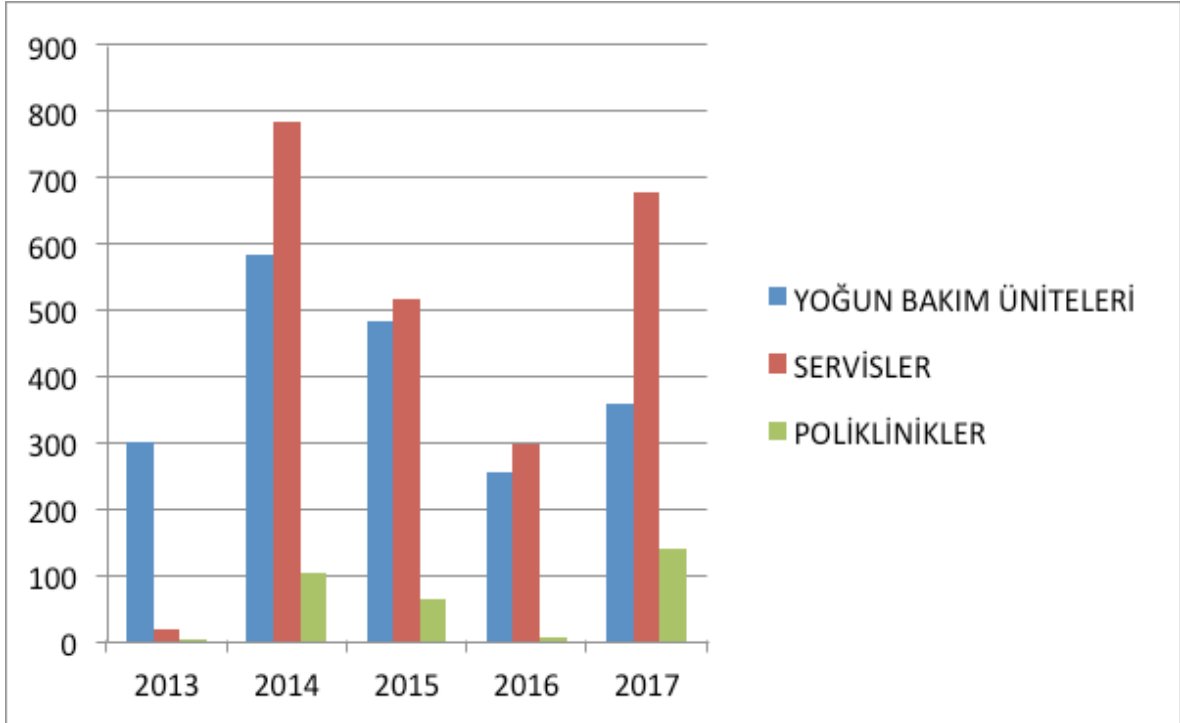
BULGULAR

Mikrobiyoloji laboratuvarımıza son beş yılda toplam 45.071 kan örneği gelmiş ve bu örneklerin 8248 (%18,3)'inde bakteriyel üreme saptanmıştır. İzole edilen GPB'nin %68,6 (3883/5663)'sını koagülaz negatif stafilokokların (KNS) oluşturduğu tespit edilmiştir. Koagülaz negatif stafilokok izolatlarının %13,2 (512/3883)'si etken olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca tüm

Corynebacterium spp. ve *Micrococcus* spp. izolatları kontaminasyon olarak kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza %42,9 (1972/4597)'u GPB, %57,1 (2625/4597)'i GNB olmak üzere toplam 4597 bakteriyel üreme dahil edilmiştir. Bu izolatların %6,9 (316/4597)'u ayaktan, %93,1 (4281/4597)'i yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Üreme saptanan kan örneklerinin en sık servislerden (2296, %49,9), ikinci sıklıkta ise yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nden (1985, %43,2) geldiği belirlenmiştir (Şekil 1). İzole edilen tüm bakteriler içerisinde ilk sırada *Escherichia coli* (%18,6) izolatlarının yer aldığı, bunları sırasıyla *Staphylococcus aureus* (%15,3), *Acinetobacter baumannii* (%11,3), KNS (%11,1), *Klebsiella pneumoniae* (%10,8), *Enterococcus faecalis* (%6), *Pseudomonas aeruginosa* (%4,9), *Enterococcus faecium* (%3,6), *Streptococcus* spp. (%3,2), *Enterobacter aerogenes* (%1,6) ve aynı oranlarda *Brucella* spp. ve *Proteus mirabilis* (%1) izolatlarının izlediği tespit edilmiştir (Tablo 1).

Etkenlerin kliniklere göre dağılımlarına bakıldığında; YBÜ'nde sırasıyla *A. baumannii* (%9), KNS (%6,8), *K. pneumoniae* (%5,5), *S. aureus* (%4,2), *E. coli* (%4), *P. aeruginosa* (%2,8), *E. faecalis* (%2,3), *E. faecium* (%1,5), *Streptococcus* spp. (%1,1), *E. aeruginosa* (%0,8) ve *P. mirabilis* (%0,7) izole edilmiştir. Servislerde ise sırasıyla *E. coli* (%12,2), *S. aureus* (%10,2), KNS (%4,3), *K. pneumoniae* (%4,3), *E. faecalis* (%3,2), *A. baumannii* (%2,1), *E. faecium* (%2), *P. aeruginosa* (%1,9), *Streptococcus* spp. (%1,6) ve *E. aeruginosa* (%0,8) izole edilmiştir (Şekil 2).

S. aureus izolatlarının %16,1 (113/702)'i ve KNS'lerin %79,3 (406/512)'ü metisiline dirençli bulunurken, glikopeptid ve linezolid direnci saptanmamıştır. Ayrıca metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve KNS izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) direnç oranları sırasıyla %15 (17/113), %1 (6/589), %29,1 (149/512) olarak bulunmuştur.

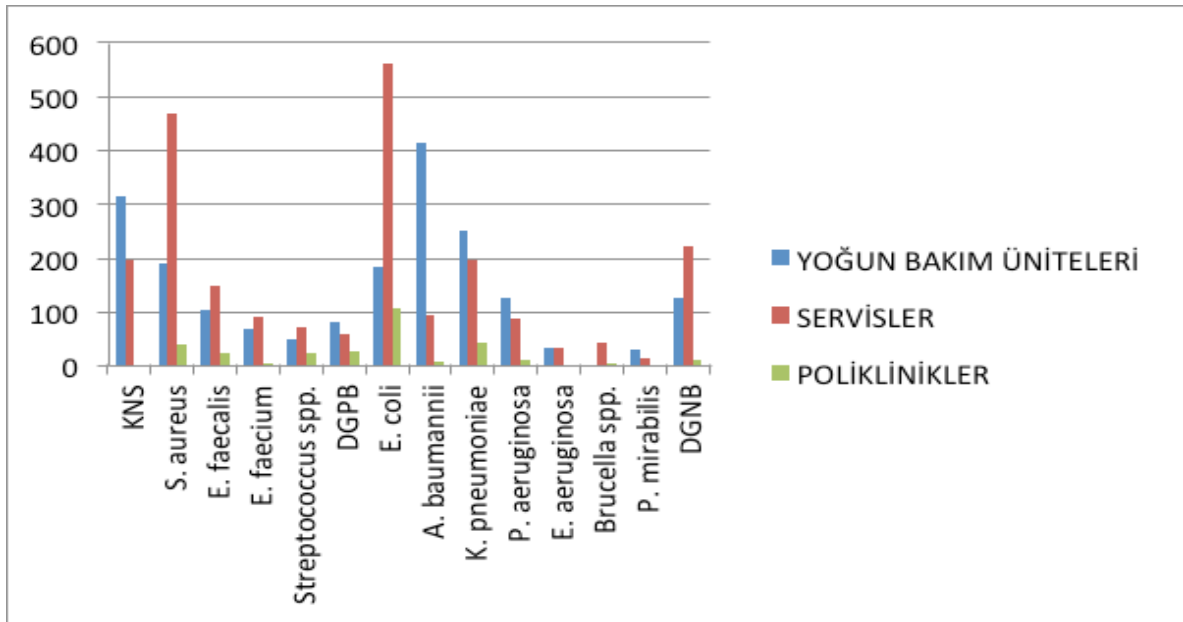


Şekil 1. Üreme saptanan kan örneklerinin kliniklere ve yıllara göre dağılımı

Tablo 1. İzole edilen bakterilerin yıllara göre dağılımı

	2013	2014	2015	2016	2017	TOPLAM	%
Gram Pozitif Bakteriler							
<i>S. aureus</i>	25	241	176	83	177	702	15,3
<i>E. faecalis</i>	8	90	62	32	85	277	6
<i>E. faecium</i>	12	40	29	27	57	165	3,6
<i>Streptococcus spp.</i>	3	36	31	18	59	147	3,2
KNS	100	101	114	101	96	512	11,1
Diğer Gram Pozitif Bakteriler	3	43	59	18	46	169	3,7
TOPLAM	151	551	471	279	520	1972	42,9
Gram Negatif Bakteriler							
<i>E. coli</i>	29	311	189	81	243	853	18,6
<i>A. baumannii</i>	68	156	119	83	92	518	11,3
<i>K. pneumoniae</i>	29	150	112	60	143	494	10,8
<i>P. aeruginosa</i>	17	77	58	13	62	227	4,9
<i>E. aeruginosa</i>	3	21	8	11	29	72	1,6
<i>Brucella spp.</i>	8	17	13	1	12	51	1
<i>P. mirabilis</i>	9	17	5	4	13	48	1
Diğer Gram Negatif Bakteriler	9	171	89	30	63	362	7,9
TOPLAM	172	920	593	283	657	2625	57,1

KNS: Koagülaz negatif stafilocok



KNS: Koagülaz negatif stafilocok, DGPB: Diğer Gram pozitif bakteriler, DGNB: Diğer Gram negatif bakteriler.

Şekil 2. İzole edilen bakterilerin kliniklere göre dağılımı

Eritromisin direnç oranları ise MRSA izolatlarında %60,2 (68/113), MSSA izolatlarında %7 (41/589) ve KNS izolatlarında %81,3 (416/512) olarak tespit edilmiştir. Vankomisin ve teikoplanin direnç oranları, *E. faecalis* izolatlarında %10,1 (28/277), *E. faecium*

izolatlarında ise %9,1 (15/165) olarak bulunmuştur. Linezolid direnç oranları ise, *E. faecalis* izolatlarında %4,3 (12/277), *E. faecium* izolatlarında %3 (5/165) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Gram pozitif bakterilerde antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>S. aureus</i>					KNS					<i>E. faecalis</i>					<i>E. faecium</i>				
	2013 n:25	2014 n:241	2015 n:176	2016 n:81	2017 n:177	2013 n:81	2014 n:101	2015 n:118	2016 n:109	2017 n:101	2013 n:8	2014 n:90	2015 n:62	2016 n:32	2017 n:85	2013 n:12	2014 n:40	2015 n:29	2016 n:27	2017 n:57
P	95	96	89	86	96	93	95	99	100	100	59	48	-	-	-	50	42	-	-	-
AP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	59	39	36	52	38	58	37	35	49	37
AMC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	52	38	-	-	29	49	32
FOX	75	32	15	9	19	79	80	77	79	82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	79	12	22	24	10	55	58	66	64	68	62	39	53	44	28	60	37	50	41	23
TB	-	-	27	29	13	-	-	73	69	68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP	-	-	7	12	9	-	-	85	74	77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LV	-	6	10	13	9	70	71	79	78	79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TG	-	-	1	2	4	-	-	8	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TE	30	28	14	15	22	42	38	52	49	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	47	24	16	13	18	83	85	82	79	78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DA	25	17	13	11	17	38	36	39	37	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
QD	-	-	1	0	1	-	-	12	13	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	9	8	16	1	17	5	7	11	2
TEC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	9	8	16	1	17	5	7	11	2
RF	60	11	25	-	-	55	59	82	98	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ST	24	6	1	0	0	51	53	33	13	0	-	-	100	100	100	-	-	100	100	100
D	0	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-
FS	-	-	2	9	3	-	-	29	35	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FA	-	-	5	5	8	-	-	84	92	85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3	0	0	0	10	3	0	0

P: Penisilin, AP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-klavulanat, FOX: Sefoksitin, CN: Gentamisin, TB: Tobramisin, CP: Siprofloksasin, LV: Levofloksasin, TG: Tigesiklin, TE: Tetrasiklin, E: Eritromisin, DA: Klindamisin, QD: kinupristin-dalfopristin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, RF: Rifampisin, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, D: Daptomisin, FS: Fosfomisin, FA: Fusidik asit, LZ: Linezolid, KNS: Koagülaz negatif stafilokok.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretim oranları, *E. coli* izolatlarında %46,7 (398/853), *K. pneumoniae* izolatlarında %63,4 (313/494) olarak belirlenmiştir. GSBL oranları 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 yıllarında sırasıyla *E. coli* izolatlarında; %44,8 (13/29), %36 (112/311), %51,9 (98/189), %50,6 (41/81), %55,1 (134/243), *K. pneumoniae* izolatlarında ise, %82,8 (24/29), %48 (72/150), %66,1 (74/112), %66,7 (40/60), %72 (103/143) olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında GSBL üretim oranları son üç yılda artarken, *K. pneumoniae* izolatlarında bu oranda

yıllar içerisinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.

Yıllara göre antimikrobiyal direnç oranlarına bakıldığında *S. aureus* izolatlarında son üç yılda metisilin ve SXT, KNS izolatlarında SXT direnç oranlarının azaldığı saptanmıştır. Buna rağmen *E. coli* izolatlarında ampisilin, piperasilin ve netilmisin, *K. pneumoniae* izolatlarında netilmisin ve amoksisilin-klavulanat ve *P. aeruginosa* izolatlarında aztreonam, imipenem ve meropenem direnç oranlarının yıllar içerisinde arttığı belirlenmiştir (Tablo 2, 3, 4).

Tablo 3. Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>E. coli</i>					<i>K. pneumoniae</i>					Diğer Gram Negatif Bakteriler				
	2013 n:29	2014 n:311	2015 n:189	2016 n:81	2017 n:243	2013 n:29	2014 n:150	2015 n:112	2016 n:60	2017 n:143	2013 n:9	2014 n:171	2015 n:89	2016 n:30	2017 n:63
AP	69	37	48	78	73	-	-	-	-	-	19	41	44	60	40
AMC	17	15	44	51	37	10	26	64	75	56	-	5	41	53	43
PIP	-	31	46	59	70	-	-	71	88	84	-	-	13	41	26
TZP	41	11	20	43	23	69	59	70	85	70	0	23	11	36	19
FOX	65	38	-	-	-	88	61	-	-	-	12	36	-	-	-
CXM	60	44	65	59	66	87	66	78	76	85	-	38	36	52	40
CAZ	59	37	58	51	63	84	54	74	69	75	8	33	24	44	38
CTX	57	38	55	54	64	86	57	67	68	73	8	31	22	-	40
CRO	-	-	60	53	-	-	-	68	69	78	-	-	28	33	35
FEP	45	36	52	51	55	83	48	66	67	72	0	24	12	27	33
CN	31	31	37	37	38	37	29	43	54	48	16	18	25	24	26
AK	4	2	3	3	2	52	7	27	36	21	0	8	11	20	17
TB	4	1	-	-	0	10	1	1	2	-	-	-	-	-	-
NET	-	-	27	35	42	-	-	34	44	56	-	-	19	27	33
CP	38	44	47	46	53	76	53	66	54	58	15	17	23	18	28
LEV	-	-	-	-	-	76	29	15	16	12	4	16	1	-	-
AZT	59	41	50	44	55	76	58	77	53	66	8	30	18	47	30
TG	-	-	-	0	2	-	-	50	46	60	-	-	14	9	25
ST	79	45	44	51	50	59	29	59	51	45	27	23	18	13	12
ERT	4	2	2	10	8	24	41	56	77	76	0	18	6	27	11
IMP	0	0	2	4	5	52	31	43	57	54	0	20	14	27	13
MEM	4	1	2	1	5	52	22	44	48	53	0	10	7	16	10
CT	-	-	-	0	0	0	0	7	2	9	-	1	12	22	15

AP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-Klavulanat, PIP: Piperasilin, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, FOX: Sefoksitin, CXM: Sefuroksim, CAZ: Sefotaksim, CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, TB: Tobramisin, NET: Netilmisin, CP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, AZT: Aztreonam, TG: Tigesiklin, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, ERT: Ertapenem, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin.

Antimikrobiyal direnç oranları değerlendirildiğinde, stafilokok ve enterokok türlerinde linezolid [sırasıyla direnç oranları; %0 -2 (17/830)] ve glikopeptidler [sırasıyla direnç oranları; %0 - %9,7 (43/442)] en etkili antimikrobiyaller olarak bulunmuştur. Ayrıca stafilokok türlerinde SXT [direnç oranı; %14,2 (172/1214)] ve tigesiklin [direnç oranı; %3,5 (27/764)] etkinliği de oldukça yüksek olarak gözlenmiştir. Ancak enterokok türlerinde son üç yılda SXT direnç oranı (%100) oldukça yüksek bulunmuştur. *Escherichia coli* izolatlarında karbapenemler [direnç oranları; ertapenem; %4,5 (38/853), imipenem; %2,2 (19/853), meropenem; %2,2 (19/853)] ve

amikasin [direnç oranı; %2,4 (20/853)] en etkili antimikrobiyaller olmasına rağmen *K. pneumoniae* [direnç oranları; ertapenem %58,1 (287/494), imipenem %44,7 (221/494), meropenem %40,9 (202/494)] *A. baumannii* [direnç oranları; imipenem 88,2 (457/518), meropenem %89 (461/518)] ve *P. aeruginosa* [direnç oranları; imipenem %29,5 (67/227), meropenem 32,6 (74/227)] izolatlarında karbapenem direnci oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Bu izolatlarda kolistin (sırasıyla direnç oranları %4,5 (22/494), %2,3 (12/518), %) en etkili antimikrobiyal olarak saptanmıştır (Tablo 2, 3, 4).

Tablo 1. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının yıllar içerisindeki değişimi

%	<i>A. baumannii</i>					<i>P. aeruginosa</i>				
	2013 n:68	2014 n:156	2015 n:119	2016 n:83	2017 n:92	2013 n:17	2014 n:77	2015 n:58	2016 n:13	2017 n:62
TZP	96	85	94	-	-	39	34	31	20	29
CAZ	90	87	88	-	-	33	35	28	25	23
FEP	93	86	94	-	-	36	37	27	31	40
CN	56	61	56	52	73	15	11	13	6	18
AK	72	51	66	81	73	14	6	12	6	9
NET	-	-	-	69	83	-	-	15	32	33
CP	90	80	91	90	91	0	23	18	19	29
LEV	91	82	92	-	-	7	27	-	-	-
AZT	90	91	90	-	-	67	66	92	94	100
SXT	60	61	61	59	64	-	-	-	-	-
IMP	91	83	90	92	89	29	20	40	39	31
MEM	97	84	90	90	89	18	20	43	46	40
TİC/CLA	69	86	87	-	-	-	-	-	-	-
CT	0	1	3	4	3	0	0	0	0	0

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, NET: Netilmisin, CP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, AZT: Aztreonam, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TİC/CLA: Tikarsilin-klavulanat, CT: Kolistin.

TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarında, anti-enfeksiyöz ajanın ilk ve yeterli uygulanmasındaki gecikme ile mortalite, morbidite ve maliyet oranlarının yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle YBÜ’de yatan hastalar başta olmak üzere, etkili tedavinin geç başlanması mortalite, morbidite ve maliyet de artışa neden olduğu belirtilmiştir (3, 5, 9). Yıllar içerisinde etken mikroorganizmaların dağılımında ve direnç profillerinde değişiklikler görülebilmektedir (2, 10). Bu nedenle her hastanenin etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili verilerini yakından takip etmesi oldukça önemlidir (1).

Farklı coğrafik bölgelerde ve hatta aynı coğrafik bölgede olup da farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda kan kültürlerinde üretilen bakteri dağılımı farklı oranlarda bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kan kültüründe GPB üremesi %28,1-80, GNB üremesi ise %17-59,3 oranında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (2, 11, 12). Bakteri dağılımındaki bu geniş yelpazenin, YBÜ’den gelen örnek sayısı ile yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda GPB (%42,9; 1972/4597) ve GNB (%57,1; 2625/4597) üreme oranlarımız çoğu literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (2, 3, 12-15). Kan kültürlerinde KNS izolasyon oranı %18,2-72, *S. aureus* izolasyon oranı ise %3-38,3 aralığında bildirilmiştir (1-3, 10, 11, 16). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *S. aureus* izolasyonu %15,3 (702/4597) oranında saptanırken, literatürden farklı olarak KNS izolasyonu (%11,1; 512/4597) daha düşük oranda saptanmıştır. Çalışmamızda sadece etken olduğu bilinen KNS izolatları değerlendirilmiştir. Çoğu çalışmada etken/kontaminasyon ayrımı yapılmadan izole edilen tüm KNS izolatlarının değerlendirmeye alınmasının bu durum ile yakından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yoğun bakım ünitelerinde GPB’lerden en sık KNS (%6,8; 314/4597), ikinci sıklıkta ise *S. aureus* (%4,2; 192/4597) izolatları izole edilmiştir. Özellikle YBÜ’de yatan hastalarda KNS dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (17). Bu bakteriler deri ve mukoz membranların

normal florasında bulunur ve kolayca kolonize olabilirler. Yıllarca KNS kültür kontaminantı olarak kabul edilmiştir (3). Yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden izole edilen KNS izolatlarının %46,4-86,8’inin kontamine olduğu bildirilmiştir (13, 17, 18). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak izole edilen KNS izolatlarının %86,8 (3371/3883)’i kontamine olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda immün yetmezlikli hasta sayısının artmasıyla KNS izolatlarının önemli dolaşım sistemi enfeksiyon etkenlerinden olduğu fark edilmiştir (3). Bu nedenle KNS izolatlarında etken/kontaminasyon ayrımının yapılması oldukça önemlidir (3). İzole edilen mikroorganizmanın türü, hastanın klinik bulguları, intravasküler katater veya yapay kalp kapağı gibi tıbbi araçların varlığı, üreme zamanı, aynı mikroorganizmanın birden fazla kan kültür şişesinden izolasyonu gibi bilgiler ile izolatın etken/kontaminant ayrımı yapılabilmektedir (2, 3). Hastanemizde servis ve YBÜ’de kan alma işlemlerinin hemşireler tarafından yapılması, antiseptik olarak kullanılan povidon-iyodun antibakteriyel etkinliği için beklenilmesi gereken 1,5-2 dakikalık sürenin gözardı edilmesi, antiseptik uygulama sonrası dikkat edilmesi gereken kuralların ihmal edilmesi nedeni ile çalışmamızda izole edilen KNS izolatlarının çoğunun cilt florasından geldiği saptanmıştır. Bu nedenle düzenlenecek eğitimler ile tüm sağlık çalışanlarının bu konuya dikkatleri çekilmelidir. Ayrıca her mikrobiyoloji laboratuvarının kendi hastanesinde ki kontaminantları tanımlamak üzere bir algoritma geliştirmesi gerektiği kanaatindeyiz. Böylece yalancı pozitif kan kültürleri identifiye edilmeyecek, iş yükü ve maliyet azaltılabilecek ve gereksiz antibiyotik kullanımı önenebilecektir.

Çalışmamızda en sık izole edilen GPB, *S. aureus* (%15,3; 702/4597) olup, tüm *S. aureus* izolatlarının %27,4 (192/702)’ünün YBÜ’lerden izole edilmiş olması dikkat çekicidir. Stafilokokların klinik önemine ek olarak giderek artan metisilin direnci ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır (10). Yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA izolatlarında %25-62,5, KNS izolatlarında %70,2-91 oranları arasında bildirilmiştir (1, 11, 15, 16, 19, 20). Çalışmamızda MRSA izolatlarında %16,1 (113/702), KNS izolatlarında ise %79,3 (406/512)

olarak saptanmıştır. MRSA izolatlarının yaygınlaşması ile birlikte tedavide yaygın bir şekilde vankomisin kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum, vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* izolatlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (10). Ancak çalışmamızda stafilocok izolatlarında glikopeptid ve linezolid direnci saptanmamıştır. *S. aureus* izolatlarının tedavisinde kullanılabilecek bir diğer antimikrobiyal olan SXT'ye karşı direnç oranları ülkemizde yapılan çalışmalarda, MRSA izolatlarında %16-74, MSSA izolatlarında ise %1-10 olarak bildirilmiştir (10, 21). Hastanemizde SXT direnç oranlarının (MRSA %15, MSSA %1) literatür ile uyumlu olduğu ve özellikle son üç yılda oldukça düşük oranlara gerilediği saptanmıştır. Bu sonuçlar stafilocokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde SXT'nin iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Yine stafilocokların etken oldukları enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilecek olan eritromisin direncinin ülkemizde %3-85 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (10, 21). Çalışmamızda eritromisin direnci MRSA, MSSA ve KNS izolatlarında sırasıyla %60,2 (68/113), %7 (41/589) ve %81,3 (416/512) olarak tespit edilmiştir. Bulduğumuz bu sonuçlar eritromisinin MSSA izolatlarının tedavisinde tercih edilebileceğini göstermektedir. Ancak, MRSA ve KNS izolatlarında direnç oranının yüksek bulunması bu grupta tedavide eritromisin kullanımını kısıtlamaktadır.

Enterokoklar fırsatçı patojen olarak bilinir ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir (22). Yapılan çalışmalarda enterokokların etken olduğu bakteriyemilerde vankomisin direncinin hastanede kalış zamanı ve mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Ülkemizde, enterokoklardaki vankomisin direnci %0-34 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1, 12, 13). Çalışmamızda enterokok izolatlarında vankomisin direnci %9,7 (43/442) oranında saptanmıştır. Hastane enfeksiyonu açısından son derece önemli olan vankomisin dirençli enterokoklara karşı önleme ve kontrol stratejileri içerisinde vankomisin ve sefalosporinlerin kullanımının sınırlandırılması, gereksiz hastanede yatışların azaltılması, hastane personelinin eğitimi ve temas izolasyonları sayılmaktadır (22). Sonuç olarak

hastanemizde, stafilocok ve enterokok izolatlarına en etkili antimikrobialerin linezolid (sırasıyla direnç oranları; %0-%2) ve glikopeptidler (sırasıyla direnç oranları; %0-%9,7) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca stafilocok türlerinde SXT (direnç oranı; %14,2) ve tigesiklin (direnç oranı; %3,5) etkinliği de oldukça yüksek olarak gözlenmiştir.

Enterobacteriaceae ailesinden özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* major nozokomiyal patojenlerdir (2). Yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültüründe üreyen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* oranları sırasıyla %4,7-30, %4,1-21,7, %4,8-30,4 ve %3,7-21,7 olarak bildirilmiştir (1-3, 11, 13). Çalışmamızda *E. coli* (%18,6; 853/4213) en sık izole edilen GNB'ler olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta hemen hepsi yoğun bakım hastalarından izole edilmiş olan *A. baumannii* (%11,3; 518/4597) ve bunları *K. pneumoniae* (%11,7; 494/4597) ve *P. aeruginosa* (%5,4; 227/4213) izlemiştir. GSBL üretim oranları *E. coli* izolatlarında %46,7 (398/853), *K. pneumoniae* izolatlarında %63,4 (313/494) olarak belirlenmiştir. Ayrıca *K. pneumoniae* izolatlarında 2013 yılında görülen yüksek GSBL üretim oranının (%82,8; 24/29) izolat sayısının düşük olmasına bağlı olarak anlamlı olmadığı düşünülmüş ve GSBL üretim oranlarının *E. coli* izolatlarında son üç yılda arttığı belirlenmiştir. Bu artışın üçüncü kuşak sefalosporinlerin özellikle YBÜ'de yatan hastalarda ampirik tedavide sık olarak tercih edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Karbapenemler özellikle GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaktadırlar (23). Bununla birlikte karbapenem direnci giderek daha çok rapor edilmektedir ve günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (24). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının etken olduğu dolaşım sistemi enfeksiyonlarında mortalitenin %20-40 oranında olduğu ve bu oranın YBÜ'de %67,7 oranına kadar yükseldiği bildirilmiştir (25). Çalışmamızda *E. coli* izolatlarına en etkili antimikrobialer karbapenemler [direnç oranları; ertapenem; %4,5 (38/853), imipenem; %2,2 (19/853), meropenem; %2,2 (19/853)] olmasına rağmen

K. pneumoniae [direnç oranları; ertapenem %58,1 (287/494), imipenem %44,7 (221/494), meropenem %40,9 (202/494)] *A. baumannii* [direnç oranları; imipenem 88,2 (457/518), meropenem %89 (461/518)] ve *P. aeruginosa* [direnç oranları; imipenem %29,5 (67/227), meropenem 32,6 (74/227)] izolatlarında karbapenem direnç oranları oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Bu izolatlarda kolistin [sırasıyla direnç oranları %4,5 (22/494), %2,3 (12/518), %0] en etkili antimikrobiyal olarak saptanmıştır. Son yıllarda pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de çoklu ilaç dirençli izolatların artışı uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanan kolistin kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuş ve GNB'lerde kolistin direncinin ortaya çıkmasına ve bu oranın sürekli olarak artmasına yol açmıştır (24-29). Yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında 2002 yılında kolistin direnci görülmezken 2016 yılında %26,9 oranında bildirilmiştir (28). Karbapenem dirençli izolatlarda son tedavi seçeneği olan kolistine karşı dirençli izolatların ortaya çıkışı mevcut antibiyotikler ile tedavi edilemeyen enfeksiyonlar ile karşı karşıya kalmamıza neden olmuştur (26, 27). Çalışmamızda kolistin direnci *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında görülmemesine karşın *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında özellikle son üç yılda artarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu nedenle ampirik tedavinin uygun doz, uygun süre ve uygun antibiyotik kombinasyonları ile yapılmasının ve ampirik tedavi sonrası kültür sonucuna göre hastaların

tedavisinin yeniden düzenlenmesinin oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması, ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerin dönüşümlü ve farklı sınıf ilaçlarla kombine edilerek kullanılması, çok ilaca dirençli mikroorganizmaların etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlu hastaların izole edilmesi direnç gelişimini engellemede atlanmaması gereken noktalaradır.

SONUÇ

Bakteriyemi ve sepsis yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasına rağmen erken tanı ve tedavinin mortalite oranını düşürdüğü bildirilmiştir. Uzun süre hastanede yatış, invaziv prosedürler, çoklu veya parenteral antibiyotik tedavilerinin uygulanması gibi nedenlerden dolayı dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Çoğu zaman kültür sonucu çıkmadan tedaviye başlanıldığı için ampirik tedaviye yol gösterici olması bakımından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin büyük önemi vardır. Bakterilerin çeşitliliği ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları, coğrafik bölgelere, hastane florasına ve hastanede kullanılan antibiyotiklere göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle her hastanenin belli aralıklarla kendi bakteri dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyarak akılcı ilaç kullanım politikaları belirlemesinin dirençli mikroorganizmalarla mücadelede fayda sağlayacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde İzole Edilerek Tanımlanan Mikroorganizmaların ve Antibiyotik Direnç Oranlarının Belirlenmesi. *T Mikrob Cem Derg* 2015; 45(1): 48-54.
2. 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. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68(4): 175-84.
3. Loonen AJ, Wolffs PF, Bruggeman CA, van den Brule AJ. Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(10): 1687-702.
4. Mushtaq A, Chen DJ, Strand GJ, Dylla BL, Cole NC, Mandrekar J et al. Clinical significance of coryneform Gram-positive rods from blood identified by MALDI-TOF mass spectrometry and their susceptibility profiles - a retrospective chart review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85(3): 372-6.
5. Johnstone J, Chen C, Rosella L, Adomako K, Policarpio ME, Lam F et al. Patient- and hospital-level predictors of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in Ontario, Canada. *Am J Infect Control* 2018; pii: S0196-6553(18)30576-5.

6. Ulaşan-Gündoğdu DZ, Çopur-Çiçek A, Mutlu MA, Koçyiğit S. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram Negatif Çomaklar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Eur J Health Sci* 2015; 1(2): 58-62.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty- third informational supplement, M100-S23, CLSI, Wayne, PA 2013.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Son erişim tarihi: 28.09.2018. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
9. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2393-411.
10. Altınöz Aytar A, Öksüz Ş, Şahin İ, Öztürk CE, Avcıoğlu F. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2013; 27(2): 60-3.
11. Türhanoglu M, Koyuncu E, Bayındır Bilman F, Onur A, Tekay F. Evaluation of the Results Obtained from Microbiological Analysis of Blood Cultures over 5 Years. *Journal of Family Medicine and Health Care* 2016; 2(4): 43-50.
12. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan S. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg* 2011; 33(3): 189-96.
13. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71(2): 67-74.
14. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, Yavuz MT, Albayrak Türkmen H, Karadağ G ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg* 2013; 15(2): 11-4.
15. Ece G. The Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility Profile of the Strains Isolated from Blood Cultures. *Med Bull Haseki* 2013; 51: 151-6.
16. Willke A, Azak E. Reproductive microorganisms from blood cultures and antibiotic sensitivity: Three-Year Results. *ANKEM Derg* 2011; 25 (Ek 1).
17. Papadimitriou-Olivgeri I, Giormezis N, Papadimitriou-Olivgeris M, Zotou A, Kolonitsiou F, Koutsileou K et al. Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(1): 57-66.
18. Rahkonen M, Luttinen S, Koskela M, Hautala T. True bacteremias caused by coagulase negative *Staphylococcus* are difficult to distinguish from blood culture contaminants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(10): 2639-44.
19. Wasihun AG, Wlekidan LN, Gebremariam SA, Dejene TA, Welderufael AL, Haile TD et al. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of blood culture isolates among febrile patients in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia. *Springerplus* 2015; 4: 314-7.
20. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, Weinstein RA, Popovich KJ. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 1417-1422.
21. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2012; 26(4): 171-5.
22. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(5): 768-72.
23. Abdallah HM, Reuland EA, Wintermans BB, Al Naiemi N, Koek A, Abdelwahab AM et al. Extended-Spectrum B-Lactamase- and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolated from Egyptian Patients with Suspected Blood Stream Infection. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128120.
24. Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A, Özden S, Alkış-Koçtürk S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde direnç profilinin incelenmesi. *ANKEM Derg* 2013; 27(3): 140-6.
25. Wang Y, Lei H, Zhang Y, Yang Q, Wang Y, Wang J et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections after renal transplantation from donation after cardiac death in a Chinese hospital: a case series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 7: 66.
26. Mitgang EA, Hartley DM, Malchione MD, Koch M, Goodman JL. Review and Mapping of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using Diverse Data to Inform Surveillance Gaps. *Int J Antimicrob Agents* 2018; pii: S0924-8579(18)30157-2.
27. Corbella M, Mariani B, Ferrari C, Comandatore F, Scaltriti E, Marone P et al. Three cases of mcr-1-positive colistin-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections in Italy, August 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(16).
28. Tansarli GS, Papaparaskevas J, Balaska M, Samarkos M, Pantazatou A, Markogiannakis A et al. Colistin resistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates: evolution over 15 years and temporal association with colistin use by time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; pii: S0924-8579(18)30179-1.
29. Eiamphungporn W, Yainoy S, Jumderm C, Tan-Arsuwongkul R, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of colistin resistance gene mcr-1 in colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from humans in Thailand. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; pii:S2213-7165(18)30117-6.