



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of patients who were followed with bacteremia in intensive care unit

Özay Akyıldız¹, Yeşim Beşli², Ayşe Sesin Kocagöz³

¹Acıbadem Adana Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Turkey

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Acıbadem Labmed Laboratuvarları, ³Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(Suppl 1):521-528.

Abstract

Purpose: In this study, the microorganisms isolated from the blood cultures of the patients who are hospitalized in the general intensive care unit (ICU) of our hospital were evaluated retrospectively and it was aimed to obtain the guiding data for the appropriate empirical treatment selection.

Materials and Methods: Species distribution and antimicrobial susceptibility of 163 microorganisms, isolated from blood cultures of 152 inpatients aged 18 years and older were evaluated retrospectively. Blood cultures were taken during the febrile period of inpatients who stayed in clinic were incubated in blood culture media in BACTEC automated blood culture system.

Results: Of these microorganisms found, 68% (n=111) were Gram positive bacteria, 25% (n=40) were Gram negative bacteria, and 7% (n=12) were fungi. The most common microorganisms were coagulase negative staphylococcus (CoNS), *Escherichia coli* and *Candida* spp. Of the Gram negative agents isolated from blood cultures, 7% (n=12) were *Escherichia coli*, 6% (n=9) were *Klebsiella* spp., 5% (n=8) were *Pseudomonas* spp., 4% (n=6) were *Acinetobacter* spp. Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) was detected 75% (n=9) of *E.coli*, and 78% (n=6) of *Klebsiella* spp. isolate.

Conclusion: Epidemiological information about species distribution and antibiotic resistance of the isolated infectious agents and will contribute to the determination of their antibiotic usage and to decrease the morbidity and mortality rates.

Keywords: Blood culture, antimicrobial susceptibility testing, bacteraemia

Öz

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde (GYBÜ) yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilerek uygun ampirik tedavi seçimine yol gösterici verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde yatan 18 yaş ve üzeri 152 hastanın kan kültürlerinden izole edilen 163 mikroorganizma ve antibiyotiklere duyarlılık sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinikte yatan hastaların ateşli dönemlerinde alınan kan kültürleri BACTEC otomatize kan kültür sisteminde inkübe edildi.

Bulgular: Üreyen mikroorganizmaların %68'ini (n=111) Gram pozitif bakteriler, %25'ini (n=40) Gram negatif bakteriler ve %7'sini (n=12) ise mantarlar oluşturmuştur. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla koagülaz negatif stafilkoklar (KNS), *Escherichia coli* ve *Candida* spp.'dir. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif etkenlerin %7'si (n=12) *E.coli*, %6'sı (n=9) *Klebsiella* spp., %5'i (n=8) *Pseudomonas* spp., %4'ü (n=6) *Acinetobacter* spp. olarak belirlendi. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) pozitifliği, *E. coli* izolatlarında %75 (n=9), *Klebsiella* spp. izolatlarında ise %78 (n=6) olarak saptandı.

Sonuç: İzole edilen enfeksiyon etkenlerinin türü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumları hakkında bilgi sahibi olup her merkezin kendi antibiyotik kullanım politikasını bu bilgiler ışığında belirlemesi morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, antimikrobiyal duyarlılık testleri, bakteriyemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özay Akyıldız, Acıbadem Adana Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Turkey E-mail: osaymeclis@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 01.09.2019 Kabul tarihi/Accepted: 04.10.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 21.10.2019

GİRİŞ

Kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlar (KDİE), antimikrobiyal tedavi ve yoğun bakım koşullarındaki ilerlemelere rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyretmektedir¹. Bu enfeksiyonların erken tanısı ve kısa sürede uygun tedaviye başlanması klinik açıdan önemlidir².

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının ancak %35'inde kan kültürleri pozitif sonuçlansa da bu yöntem etkenin izole edilmesinin yanı sıra antimikrobiyal duyarlılık testlerinin de yapılmasına olanak sağladığı için altın standarttır³. Yoğun Bakım Ünite'leri (YBÜ) hastane ortamı içinde en fazla antibiyotik kullanılan ve antibiyotik direncinin ortaya çıkması ile yayılmasında en çok suçlanan ortamlardır. YBÜ'lerde bakteriyemi nedeni olan mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Özellikle ampirik tedaviye yol gösterici olması açısından, bakteremilere yol açan etken mikroorganizmanın dağılımının ve antibiyotiklere duyarlılıklarının her merkez tarafından düzenli olarak belirlenmesi, söz konusu üniteye daha rasyonel antibiyotik uygulama stratejileri geliştirilmesi ve daha az direnç sorunu yaşanması için önemlidir^{4,5}.

Bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz Genel Yoğun Bakım Ünitesi (GYBÜ)'nde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilerek verilerin güncel literatür ışığında irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Acıbadem Adana Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesi (GYBÜ) sekiz yatak kapasitesi ile hizmet vermekte ve yılda ortalama 593 hasta takip edilmektedir. Çalışmamızda Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz GYBÜ'nde yatan 18 yaş ve üzeri 152 hastanın kan kültürlerinden izole edilen, 163 mikroorganizma ve antibiyotiklere duyarlılık sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı hastaya ait birden fazla kan kültüründe aynı etken üretildiğinde sadece izole edilen ilk köken değerlendirmeye alındı.

Genel Yoğun Bakım Ünitesi'nde genel durum bozukluğu veya ateşli dönemlerde alınan kan kültürleri BACTEC (Becton Dickinson, MD, ABD) otomatize kan kültür sisteminde inkübe edildi. Üreme sinyali saptanan şişelerden yapılan subkültür sonrası üreyen mikroorganizmaların tanımlanması rutin

yöntemlere ilave olarak, üretici firma önerileri doğrultusunda API 20E, API Staph, API 20 Strep ve API 20C AUX (bioMérieux, Fransa) kitleri ile yapılmıştır. Kökenlerin in vitro antibakteriyel duyarlılık testleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) önerilerine göre, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Testlerin kalite kontrolü için *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 suşları kullanılmıştır. İzole edile mayaların tiplendirilmesi germ tüp oluşturma özelliklerine göre değerlendirildi. Karbapenem dirençli suşların duyarlılıkları E-test yöntemi ile doğrulanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği otomatize sistemle belirlenmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları CLSI ölçütlerine göre “duyarlı”, “orta duyarlı” ve “dirençli” olarak sınıflandırılmıştır. Duyarlılık testi sonucunda orta duyarlı veya dirençli olarak belirlenen kökenler “dirençli” olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmamız Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (ATADEK) vtarafından 12.07.2018 tarihli 2018/10 toplantısında 2018-10/9 karar numarası ile onaylanmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 24.0 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. *p* değeri <0.05 saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 152 hastanın 103'ü (%67.8) erkek, 49'u (%32.2) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 60.66±17.6 yıl (yaş aralığı: 18-92) olarak bulundu. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 19.18±18.5 gün (minimum-maximum: 1-90) olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 152 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda 5 yıllık sürede hastanemiz GYBÜ'de yatırılarak izlenen toplam 152 hastanın kan kültür örneği değerlendirilip, 163'ünde saptanan mikroorganizma üremesi kan dolaşımı

ilişkili enfeksiyonlar açısından klinik olarak anlamlı bulunmuştur. Kan kültürlerinde Gram pozitif bakteri saptanma oranının Gram negatif bakterilere ve mantarlara göre daha baskın oldukları gözlenmiştir. Üreyen mikroorganizmaların 111'ini (%68.1) Gram pozitif bakteriler, 40'ını (%24.5) Gram negatif bakteriler ve 12'sini (%7.4) ise mantarlar oluşturmuştur. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla koagülaz negatif stafilkoklar (KNS), *Escherichia coli* ve *Candida* türleridir. Enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan 163 kökenin tanımlanan testleri sonucunda türlere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Gram pozitif bakteriler arasında ise KNS'ler (%87.2) ilk sırada olup, bunu *Enterococcus* spp. (%8.1) ve *Staphylococcus aureus* (%5.8) izlemektedir.

Üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde, KNS'lerin tüm üremelerin %58.3'ünü oluşturduğu saptanmıştır. KNS'lerin 37'si (%24.4) *S. epidermidis*, 34'ü (%22.4) *S. hominis*, 13'ü (%8.6) *S. haemolyticus*, 4'ü (%2.6) *S. xylosus*, 2'si (%1.3) *S. cohnii*, 2'si (%1.3) *S. saprophyticus*, 1'i (%0.7) *S. lugdunensis*, 1'i (%0.7) *S. warneri*, 1'i (%0.7) *S. capitis* idi.

Üreme gözlenen kan kültürlerinin %5.5'ini *Enterococcus* spp. oluşturmaktadır. Enterokok kökenlerinin 5'i (%3.1) *E. faecium*, 2'si (%1.2) *E. faecalis*, 1'i (%0.6) *E. gallinarum*, 1'i (%0.6) *E. avium* idi. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif etkenlerin 12'si (%7.4) *E. coli*, 9'u (%5.5) *Klebsiella* spp., 8'i (%4.9) *Pseudomonas* spp., 6'sı (%3.7) *Acinetobacter* spp. olarak belirlendi.

Tablo 1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Değişken	n	%
Cinsiyet		
Kadın	49	32.2
Erkek	103	67.8
Sonuç		
Klinik Başarısızlık	86	56.6
Klinik Başarı	66	43.4
Yaş (yıl) (Ort ± SD)	60.7 ± 17.6	
Hastanede Yatış Süresi (gün) (Ort ± SD)	19.18 ± 18.5	

SD: Standart deviasyon Ort: Ortalama

Tablo 2. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların türlere göre dağılımı

(n=163)	n	%
Gram Negatifler	40	24.5
<i>Escherichia coli</i>	12	7.4
<i>Klebsiella</i> spp.	9	5.5
<i>Enterobacter</i> spp.	2	1.2
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0.6
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0.6
<i>Pseudomonas</i> spp.	8	4.9
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	3.7
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0.6
Gram Pozitifler	111	68.1
<i>S. aureus</i>	6	3.7
KNS	95	58.3
<i>E. faecalis</i>	2	1.2
<i>E. faecium</i>	5	3.1
<i>E. avium</i>	1	0.6
<i>E. gallinarum</i>	1	0.6
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0.6
Mayalar	12	7.4
<i>Candida albicans</i>	1	0.6
Albican dışı <i>Candida</i> spp.	11	6.7

Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen Gram (-) basillerin antibiyotik direnç durumları

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (n=12)	<i>Klebsiella</i> spp. (n=9)	<i>Acinetobacter</i> spp. (n=6)	<i>Pseudomonas</i> spp. (n=8)
Ampisilin	11(91.7)		-	-
AMC	7(58.3)	7(77.8)		
TZP	4(33.3)	4(44.4)	4(66.7)	3(37.5)
Seftriakson	9(75.0)	6(66.7)	-	-
Sefepim	8(66.7)	4(44.4)	4(66.7)	2(25.0)
İmipenem	1(8.3)	5(55.6)	4(66.7)	3(37.5)
Meropenem	1(8.3)	4(44.4)	5(83.3)	3(37.5)
SXT	6(50.0)	6(66.7)	-	-
Amikasin	0	4(44.4)	3(50.0)	2(25.0)
Siprofloksasin	8(66.7)	6(66.7)	4(66.7)	3(37.5)

TZP: Piperasilin-tazobaktam, SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol, AMC: Amoksisilin klavulanik asit

Kan kültürlerinden izole edilen 12 maya kökeni sırasıyla 6'sı (%4.7) *Candida parapsilosis*, 3'ü (%1.9) *Candida glabrata*, 1'i (%0.6) *Candida krusei*, 1'i (%0.6) *Candida albicans*, 1'i (%0.6) *Candida lusitanae* olarak tanımlanmıştır.

Etken mikroorganizmaların antibiyotik direnci değerlendirildiğinde metisilin direncinin KNS'lerde %75, *S. aureus* türlerinde ise %33.3 olduğu tespit edilmiştir. Penisilin direnci ise KNS ve *S.aureus*'da sırasıyla %81.1 ve %100.0 olarak bulunmuştur. *Enterococcus* spp. üreyen hastaların 2'sinde vankomisin ve teikoplanin direnci gözlenmiştir.

Gram-negatif bakteriler arasında GSBL pozitifliği, *E.coli* kökenlerinde %75.0, *Klebsiella* kökenlerinde ise %77.8 olarak saptandı. *Klebsiella* kökenlerinde %55.6 karbapenemlere, %66.7 siprofloksasine ve %66.7 üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç saptanmıştır. *E.coli* kökenlerinde ise %66.7 oranında siprofloksasine, %8.3 oranında karbapenemlere ve %75.0 oranında ise seftriaksona karşı direnç izlenirken amikasine direnç saptanmamıştır. *Acinetobacter* türlerinin %66.7'sinde karbapenem direnci saptanmıştır. *Pseudomonas* kökenlerinde ise karbapenemlere %37.5, siprofloksasine ise %37.5 oranında direnç bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen bazı Gram negatif mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç oranları Tablo 3'de sunulmuştur. Hastaların sadece birinde *Heamophilus influenzae* üremesi saptanmış olup bu izolat sadece trimetoprim sulfametaksazole dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlar yüksek mortaliteye ek olarak hastanede kalış süreleri ve maliyet üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önemli sağlık

problemleridir. Erken tanı KDİE'de mortalite oranlarını önemli oranda azaltabilir⁶. Kan kültürü KDİE' leri belirlemede altın standarttır¹.

Yapılan çalışmalarda üreme tespit edilen hastaların çoğunluğunun (%53-65.5) erkek hasta grubu olduğu bildirilmiştir^{7,8}. Bizim çalışmamızda da erkek hastalarının oranı benzer olarak %67.8 bulunmuştur.

Kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiştir. Hastanelerde endemik olarak bulunan mikroorganizmalar ve bunların antibiyotiklere duyarlılıklarının değişmesi bu değişikliklerin en önemli nedenlerindedir. Önceki yıllarda Gram negatif bakteriler daha sık etken olarak izole edilirken, 1980'li yıllardan itibaren Gram pozitif bakteriler daha sık etken olarak saptanmaya başlanmıştır⁹.

Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin içinde Gram pozitif bakterilerin oranı farklı çalışmalarda sırasıyla %64.1, %80, %68.8 olarak bildirilmiştir¹⁰⁻¹². Bildirilen oranlara benzer olarak çalışmamızda da izole edilen Gram pozitif bakteri oranı %68.1 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki değişik çalışmalarda en sık izole edilen mikroorganizma KNS olarak bildirilmiştir^{6,11,12}. Yurtdışından bildirilen bazı çalışmalarda ülkemizdeki oranlardan farklı da olsa en sık izole edilen mikroorganizma olarak KNS bildirilmiştir^{1,13}. Bizim çalışmamızda da kan kültürlerinden en sık KNS (%58.3) izole edilmiştir. Son zamanlara kadar kan kültürlerinde kontaminant olduğu düşünülen KNS, bakteriyemilerde en sık izole edilen türlerdir^{4,14}. Gram pozitif bakterilerin, aynı zamanda hastalık etkeni olarak ön planda olup olmadıklarının anlaşılabilmesi için hasta bilgilerinin toplandığı prospektif çalışmalar yararlı olabilmektedir.

Kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların çoğunluğunu KNS ve *S. aureus* oluşturmaktadır. KNS ve *S. aureus* oranlarını sırasıyla Aktaş ve arkadaşları¹⁵, %33 ve %28.7; Öksüz ve arkadaşları¹⁶, %52.7 ve %37.8; Yurtsever ve arkadaşları⁵, %49.6 ve %15 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise Gram pozitif mikroorganizmaların %87.2'si KNS ve % 5.8'i *S. aureus*'dur. KNS'lerin bu kadar yüksek oranda izole edilmesi dikkat çekicidir. KNS'lerin çoğunluğunun gerçek bir bakteriyemiden çok kontaminasyon olarak bulunduğu ve bu sonuçların klinisyenlerce yorumunun zor olduğu bildirilmektedir¹⁷. İzole edilen bakterilerin çoğunun KNS olması tartışılması gereken bir konudur. Bu bakteriler normal florada bulunduğu ve kolayca kolonize olabildikleri için özellikle yoğun bakım ünitelerinde kateter kullanımının da yoğun olması nedeni ile cilt kolonizasyon olasılığı da yüksek olabileceği 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 edilmektedir¹⁸⁻²¹. Kontaminasyon ve bakteriyemi ayrımının yapılmasında optimal yaklaşım, hastanın klinik ve mikrobiyolojik verilerinin birlikte etraflıca değerlendirilmesi olmalıdır^{22,23}. KNS üreme oranlarının yüksek olmasında YBÜ personelinin sık değişmesi nedeniyle eğitimde ve hizmette sürekliliğin sağlanamamasının önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz.

İzole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik direnci oranları merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir¹⁰. Bu farklılıkların merkezlerdeki hasta gruplarının ve yapılan girişimlerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Stafilokoklardaki diğer bir önemli sorun metisilin direncidir. Antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının arttığı bilinmektedir. Stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının yıllar içinde değişimine bakıldığında; SCOPE çalışma sonuçlarına göre 1995-1997 yılları arasında kan dolaşımı ilişkili enfeksiyonlardan izole edilen KNS'lerin %68'i, *S. aureus* suşlarının %25-45'i metisiline dirençli bulunmuştur²⁴. Doğruman ve arkadaşları²⁵, kan kültürlerinden izole ettikleri *S. aureus* kökenlerinin %44'ünü, KNS'lerin %61.5'ini oksasiline dirençli olarak bildirmişlerdir. Eşel ve arkadaşları²⁰ ise KNS'lerin %73.7'sinin metisiline dirençli olduğunu saptamışlardır. Nazik ve ark. tarafından yapılan çalışmada YBÜ'nde takip edilen ve kan kültürlerinde MRSA üreyen hastalar %75.7

(n=28) oranında bulunmuştur²⁶. Çalışmamızda KNS'lerde metisilin direnci %75, *S. aureus* suşlarında ise %33.3 ile Türkiye'deki sonuçlarla¹⁴ benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum hastanemizde kan izolatlarında metisilin direncinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

YBÜ'de antibiyotiklerin yaygın kullanımı hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona ve enfeksiyona yol açmakta, bu durum tedavi güçlüğüne neden olmakta ve mortalite oranlarını yükseltmektedir²⁷. 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 patojenlerdir²⁸. Enterokoklarda vankomisin direncinin varlığı, enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. YBÜ'lerinde metisilin direncinin yüksek oranda bulunması nedeniyle glikopeptidlerin yaygın kullanılması, vankomisine dirençli enterokok (VRE) için bir risk oluşturmaktadır²⁷. Reynolds ve arkadaşları²⁹'nın çalışmasında enterokoklarda vankomisin direnci %3-20 civarında saptanırken, ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %9-19 bulunmuştur^{30,31}. Çalışmamızda enterokoklar hastanemiz GYBÜ'de KNS'den sonra en çok görülen Gram pozitif bakteri olmuştur. *Enterococcus* spp. üreyen hastaların ikisinde vankomisin ve teikoplanin direnci gözlenmiştir. Ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada enterokok suşlarıyla yapılan direnç çalışmalarında farklı merkezlerden farklı VRE oranları bildirilmekte ise de ortak nokta genelde direnç oranlarının yükselmekte olduğudur. Bu durum VRE enfeksiyonlarının tedavisi için ileriye dönük endişeleri beraberinde getirmektedir. Antibiyotiklere karşı zaman içinde direnç gelişimi büyük bir ihtimal olsa da, YBÜ'de VRE kolonizasyonunun tespiti için düzenli olarak rektal sürüntü örneklerinin incelenmesi kadar, VRE enfeksiyonlarını önlemek için akılcı antibiyotik tüketimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının bu direnç gelişimini yavaşlatabileceği kanaatindeyiz.

Gram pozitif bakterilerden sonra kan kültür örneklerinde en sık Gram negatif bakteriler saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kan kültürlerinden Gram negatif bakterilerin %20-64,

Gram pozitif bakterilerin ise %27-78 oranında izole edildiği bildirilmektedir³²⁻³⁵. Çalışmamızda Gram negatif bakteriler %24.5, Gram pozitif bakteriler ise

%68.1 oranında izole edilmiştir. Bu bulgular önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Yoğun bakımları kapsayan bazı çalışmalarda kan kültürlerinden en sık izole edilen Gram negatif bakteriler *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. olarak bildirilmiştir³⁶⁻³⁸. Çalışmamızda *E. coli* %7.4 oranıyla en sık izole edilen Gram negatif mikroorganizma iken, *Klebsiella* spp. %5.5, *Pseudomonas* spp. %4.9 ve *Acinetobacter* spp. %3.7 oranında tespit edilmiştir.

Hastalarda lokal bakteri izolasyonu ve direnç paterni ampirik intravenöz tedavi seçiminde en önemli hususlardır. Ertürk ve arkadaşları³⁹'nin çalışmasında *E. coli*, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'deki imipenem direnç oranları sırasıyla %7, %21 ve %92 iken; Uzun ve arkadaşları⁴⁰'nin çalışmasında *Pseudomonas* spp. için %13.2 ve *Acinetobacter* spp. için %86.5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda imipenem direnç oranları *Acinetobacter* spp. için %66.7, *Pseudomonas* spp. için %37.5, *E. coli* için %8.3 olarak saptanmıştır. Oranların diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Klinik Enterobacterales kökenlerinde GSBL varlığının saptanması ve antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesi, bu kökenlerin neden olduğu hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların önlenmesinde, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmede önem taşımaktadır⁴¹. GSBL üreten bakterilerle olan enfeksiyonlarda birçok antibiyotik etkisiz kalabilmesi, mortalitede artışa ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu için etkenin GSBL oluşturup oluşturmadığı önem arz etmektedir. GSBL pozitifliğini araştıran farklı çalışmalarda, GSBL üreten köken sıklığının bölgeler arasında değişkenlik gösterebileceği vurgulanmaktadır^{8,42,43}. Wilke ve arkadaşları⁴⁴, üç yıllık kan kültürü sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda *E. coli* kökenlerinde %70 ve *K. pneumoniae* kökenlerinde %87 oranında GSBL üretimi saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak *E. coli* kökenlerinde %75 ve *Klebsiella* kökenlerinde %77.8 olmak üzere yüksek oranda GSBL üretimi saptanmıştır. GSBL pozitif Enterobacterales kökenleri ile meydana gelen enfeksiyonlarda tedavi seçeneğinin oldukça sınırlı olması nedeniyle özellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda ampirik tedavi planlanan hastalarda GSBL sıklığının göz önüne alınması önemlidir.

Son yıllarda hastane kaynaklı fungal enfeksiyonların oranı artma eğilimindedir. Yoğun bakım birimlerinde fungemiler %38-75 oranında mortalite ile

seyretmektedir⁴⁵⁻⁴⁷. Nozokomiyal patojenlerin %7.9'unu mantarlar oluşturmakta ve bunların %79'undan *Candida* türleri sorumludur. Önceleri nozokomiyal mantar enfeksiyonlarındaki etkenlerin sıralamasında *C. albicans* %60-70 oranla ilk sırada yer alırken, bugün bu oran %40'lara kadar düşerek yerini non-albicans *Candida* türlerine bırakmıştır⁴⁸⁻⁵⁰. Çopur ve arkadaşları¹² Rize Devlet Hastanesi'nde bir yıllık kan kültürü etkenlerinde %3 *Candida* spp. rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kan kültüründe saptanan mikroorganizmaların %7.4'ünü (n=12) mantarlar oluşturmaktaydı ve bunların tamamı *Candida* türleridir. Çalışmamızın bu verileri artık mantar türlerinin de belirgin şekilde ortaya çıktığını göstermektedir. Kan kültürlerinden en sık izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı sırasıyla *C. parapsilosis* (%4.7), *C. glabrata* (%1.9), *C. krusei* (%0.6) ve *C. lusitanae* (%0.6) olup non-albicans *Candida*'ların oranı %6.7 olarak bulunmuştur. *Candida* türlerinin %0.6'sı *C. albicans* olarak tanımlandı. Nötropeni, cerrahi işlemler ve damar içi kateter varlığı gibi etkenler, mantar enfeksiyonlarının sıklığını etkileyebilmektedir⁵¹. Bu nedenle farklı hasta popülasyonlarında mantarların etken olma sıklığı değişebilmektedir.

Sonuç olarak nozokomiyal patojenlerin antimikrobiallere karşı geliştirdikleri direnç problemi tüm dünyada giderek artış göstermektedir. GYBÜ'deki hastalarda görülen bakteriyemi etkenlerinin dağılımını ve antibiyotik duyarlılık oranlarını araştırdığımız çalışmamızda Gram pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonların sıklığı dikkat çekicidir. Yüksek antimikrobiyal direnç oranları, riskli bir grup olan yoğun bakım hastalarında ampirik antimikrobiyal seçeneklerinin sınırlı kalmasına neden olabilmektedir. İzole edilen enfeksiyon etkenlerinin türü, sıklığı ve antibiyotik direnç durumları hakkında bilgi sahibi olup her merkezin kendi antibiyotik kullanım politikasını bu bilgiler ışığında belirlemesi morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya katkı sağlayacaktır. Enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı bir şekilde uyumun sağlanması, antibiyotik kullanım politikasının belirlenmesi gibi önlemler hastaların antimikrobiyal tedaviden en uygun şekilde yararlanmasını sağlayacağı gibi, dirençli mikroorganizmaların yayılmasının önlenmesinde faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasanımı: ÖA, YB, ASK; Veri toplama: ÖA, YB, ASK; Veri analizi ve yorumlama: ÖA, YB, ASK; Yazı taslağı: ÖA, YB, ASK; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖA, YB, ASK; Son onay ve sorumluluk: ÖA, YB, ASK; Teknik ve malzeme desteği: ÖA; Süpervizyon: ÖA, YB, ASK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.
Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.
Yazarın Notu: XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-16 Mart 2019, Antalya)'nde bildirilmiştir.
Author Contributions: Concept/Design : ÖA, YB, ASK; Data acquisition: ÖA, YB, ASK; Data analysis and interpretation: ÖA, YB, ASK; Drafting manuscript: ÖA, YB, ASK; Critical revision of manuscript: ÖA, YB, ASK; Final approval and accountability: ÖA, YB, ASK; Technical or material support: ÖA; Supervision: ÖA, YB, ASK; Securing funding (if available): n/a.
Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financial support
Acknowledgement: The content of this paper has been presented in 20th Turkish Clinical Microbiology and Infectious Disorder Congress at Antalya, Turkey on 13-16 March 2019.

KAYNAKLAR

1. Hoeningl M, Wagner J, Raggam RB, Pruessler F, Prattes J, Eigl S et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. *PLoS One*. 2014;9:e 104702
2. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V, Kauma H, Kauppila J, Pietarinen I et al. Blood culture Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:329-33.
3. Kan Dolaşımı Örnekleri, Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. *Klimud*, 2009.
4. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *Ankem Derg*. 2002;16:10-3.
5. Yurtsever SG, Baran N, Afflar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klinik Derg*. 2006;19:56-9.
6. Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılım ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. *Haseki Tıp Bülteni*. 2013;51:151-6.
7. Ahmed NH, Hussain T. Antimicrobial susceptibility patterns of leading bacterial pathogens isolated from laboratory confirmed blood stream infections in a multi-specialty sanatorium. *J Glob Infect Dis*. 2014;6:141-6.
8. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, Şarlı Ş ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *Ankem Derg*. 2011;25:250-5.
9. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis; etyoloji ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 1998;2:182-7.
10. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, Erdil Z, Gelen FN, Çelebi S. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2014;28:79-85.
11. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Infect*. 2012;6:79-83.
12. 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;68:175-84.
13. Morkel G, Bekker A, Marais BJ, Kirsten G, vanWyk J, Dramowski A. Blood stream infections and antimicrobial resistance patterns in a South African neonatal intensive care unit. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34:108-14.
14. Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, Akgün S, Özgür Akın FE, Balcı İ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg*. 2007;21:141-5.
15. Aktaş O, Felek R, Çelebi S. Kan kültürlerinden sık olarak izole edilen bakterilerin antimikrobiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 1994;8:45-50.
16. Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M, Kaya D ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2008;38:117-21.
17. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:444-65.
18. Çiçek A. Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik, epidemiyolojik ve bakteriyolojik yönden prospektif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Malatya, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2005.
19. 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;24:37-44.
20. Esel D, Doğanay 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.
21. Kara A, Kanra G, Cengiz AB, Apis M, Gur D. Pediatric blood culture: time to positivity. *Turk J Pediatr*. 2004;46:251-5.
22. 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.
23. Lachhab Z, Frikh M, Maleb A, Kasouati J, Doghmi N, Lahlou YB et al. Bacteraemia in Intensive Care Unit: Clinical, Bacteriological, and Prognostic Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2017;2017:4082938.
24. 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;29:102-12.
25. Doğruman Al F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem Derg.* 2005;19:14-6.
 26. Nazık S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllara göre değişimi. *Kocaeli Tıp Derg.* 2018;7:32-36.
 27. Akın A, Esmaoğlu Çoruh A, Alp E, Canpolat DG. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ve antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg.* 2011;33:7-16.
 28. Teixeira LM, Facklam RR. Enterococcus. In *Manual of Clinical Microbiology* (Eds Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC). Washington, ASM Press, 2003.
 29. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A; BSAC Extended Working Party on Bacteraemia Resistance Surveillance. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002 : the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:1018-32.
 30. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *Ankem Derg.* 2010;24:12-9.
 31. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. E. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2011;41:103-6.
 32. Doğanay M. Sepsis. In *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1.* (Eds Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M): 621-36. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996.
 33. Durmaz G, Tercan U, Aydın A, Kiremitçi A, Kiraz N, Akgün Y. Optimum detection times for bacteria and yeast species with the BACTEC 9120 Aerobik Blood Culture System: Evaluation for a 5-year period in a Turkish University Hospital. *Clin Microbiol.* 2003;41:819-21.
 34. Pittet D, Tataru D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA.* 1994;271:1598-601.
 35. Tuncer D, Gültekin M, Öngüt G. BacT/Alert otomatize kan kültür sistemi ile alınan sonuçların değerlendirilmesi. *Türk J Infect.* 1997;10:351-3.
 36. Khurana CM, Wojack BR. Prevalence of ciprofloxacin resistance in multiresistant Gram negative care unit isolates. *Infection.* 1994;22:99-104.
 37. Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1991;5:739-52.
 38. Tunçbilek S, Arslan H. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanan Gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyon Derg.* 1998;2:167-71.
 39. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2012;26:1-9.
 40. Uzun K, Gündüğüoğlu H, Berktaş M, Uzun K. Bir yıllık yoğun bakım enfeksiyonlarından elde edilen izolatlarda antibiyotik direnci. *Eur J Basic Med Sci.* 2014;4:58-65.
 41. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül.* 2008;42:131-6.
 42. Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgin M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *Ankem Derg.* 2012;26:181-6.
 43. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27:128-42.
 44. Willke A, Azak E. Kan kültüründen üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları: üç yıllık sonuçlar(özet). *Ankem Derg.* 2011;25:1-6.
 45. Nolla-Salars J, Sitges-Serrat F, Leo-Gil C, Martinez - Gonzalez J, Leon-Requidor MA, Ibanez-Lucia P et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assesment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* 1997;23:23-30.
 46. Wublin T, Blumberg HM, Patterson J. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1999;29:253-8.
 47. Miller LG, Hajjeh RA, Edwards JE. Estimating the cost of nosocomial candidemia in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1110
 48. Lockhart SR, Diekema DJ, Pfaller MA. The epidemiology of fungal infections. In *Clinical Mycology.* 2nd ed (Eds Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA):1-14. New York, Churchill Livingstone, 2009.
 49. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP et al. ESCMID Guideline for Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Diagnostic Procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:9-18.

50. Warren NG, Shadomy HJ. *Candida cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In *Manual of Clinical Microbiology* 6th ed (Eds Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH): Washington DC, ASM Press, 1995;723-37.
51. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R, Bijie H et al. Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata*: an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:162-71.