



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI

KAN KÜLTÜRLERİNİN, KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ OLUŞUMUNDAKİ RİSK FAKTÖRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE ZUHAL KALAYCI ÇEKİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI

KAN KÜLTÜRLERİNİN, KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ OLUŞUMUNDAKİ RİSK FAKTÖRLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EMİNE ZUHAL KALAYCI ÇEKİN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BANU BAYRAKTAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve birikimiyle yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, tezin planlanması, yürütülmesi ve istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük emekleri olan hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. PhD. Banu Bayraktar'a,

Eğitim sürecimizin her döneminde bizlere düzenli çalışmayı teşvik eden, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan ve çalışma azmi kazandıran saygıdeğer hocam; Sayın Doç. Dr. Elif Aktaş'a ,

Eğitim sürecimiz boyunca hep yanımızda olan değerli Uzm.Dr. Emin Bulut, Uzm.Dr. Ayşe Barış, Uzm.Dr. Süleyman Pelit'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar personeline,

Hayatım boyunca benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli ve fedakâr aileme,

Ve hayatıma girdiğinden beri desteğini, anlayışını ve sevgisini hissettiğim eşim M.Esad Çekin'e çok teşekkür ederim..

.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ
İÇİNDEKİLER ..... İİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ V
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİİ
ÖZET ..... İX
ABSTRACT ..... Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Kan Kültürünün Klinik Önemi 2
2.2. Etken Mikroorganizmanın Saptanmasını Etkileyen Faktörler 2
2.2.1. Set Kavramı ve Sayısı 2
2.2.2. Alınacak Kan Miktarı 2
2.2.3. Kan Kültürü Alınma Zamanı 3
2.2.4. Deri dezenfeksiyonu ve Kontaminasyonun Önlenmesi 3
2.3. Kan Kültürlerinin İncelenmesi 4
2.3.1. Otomatize Kan Kültür Sistemleri İle İnkübasyon 4
2.3.2. Kan Kültürü Değerlendirilmesi ve Duyarlılık Testi Uygulanması 4
2.3.2.1. Kontaminasyon Olarak Yorumlama Kriterleri 5
2.3.3. Polimikrobiyal Bakteriyemiler 6
2.3.4. Sonuçların değerlendirilmesi 6
2.3.4.1. Kritik değer raporu 6
2.3.5. Sepsis Tanımlamaları 6
2.3.5.1. qSOFA (hızlı-SOFA) kriterleri 7
2.3.5.2. SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score) kriterleri 7
2.3.5.3. SEPSİS 8
2.3.5.4. Septik Şok 11
2.3.5.5. SIRS (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu) 11

2.3.5.6. MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) 12
2.3.6. Hastane İnfeksiyonları Tanımları 12
2.4. Kan Kültüründe Sık İzole Edilen Mikroorganizmalar 13
2.4.1. Gram-pozitif Koklar 13
2.4.1.1. *Staphylococcus aureus* Klinik Önemi 13
2.4.1.2. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) 13
2.4.1.3. Koagülaz-Negatif Stafilokoklar 14
2.4.1.4. Enterokoklar 14
2.4.1.5. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* 15
2.4.1.6. Viridans Grubu Streptokoklar 15
2.4.2. Gram Negatif Bakteriler 16
2.4.2.1. Enterobacteriaceae 16
2.4.2.2. *Escherichia coli* 16
2.4.2.3. *Klebsiella pneumoniae* 16
2.4.2.4. Genişletilmiş spektrumlu β- laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* 17
2.4.2.5. Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* 17
2.4.2.6. Pseudomonas spp 18
2.4.2.7. Antibiyotik Direnci 18
2.4.2.8. Acinetobacter spp 19
2.4.2.9. Antibiyotik direnci 20
2.4.3. Candida spp 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Bakteri Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri 21
3.2. Candida Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri 21
3.3. Hastalarla İlgili Bilgilerin Toplanması 22
3.4. Potansiyel Risk Faktörleri 22
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi 22
3.6. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 24
4.1. Hasta Özellikleri ve Mikrobiyolojik Bulgular 24
4.2. Vakaların Tanılara Göre Dağılımı 27

4.3. Vakaların Grubunun Kliniklere Göre Dağılımı 28
4.4. Servislere Göre Antimikrobiyallere Dirençli Bakteri Oranı 29
4.5. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları 30
4.5.1. Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları 30
4.5.2. Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları 30
4.6. Enfeksiyon Odakları ve Dirençli Ilişkisi 35
4.7. Hastaların bulunduğu Servisler ile Direnç İlişkisi 36
4.8. Komorbid Faktörler ile Direnç Varlığının İlişkisi 37
4.9. Girişimsel İşlem ile Direnç Varlığının İlişkisi 38
4.10. Risk Faktörleri ile Direnç Varlığının İlişkisi 39
4.11. Ampirik Tedavi ile Direnç İlişkisi 40
4.12. Ampirik Tedavi ile Mortalite İlişkisi 41
5. TARTIŞMA 42
KAYNAKLAR 50
ETİK KURUL KARARI ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMC	Amoksisilin-Klavulanik Asit
BORSA	Borderline Resistant *S. aureus*
ÇA	Çikolatamsı Agar
CAESAR	Central Asian And Eastern European Surveillance Of Antimicrobial Resistance
CDC	Centers for Disease Prevention and Control
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
EMB	Eozin-metilen mavisi agar
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GSBL	Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ICD	International Statistical Classification of Diseases
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KD	Karbapenem Dirençli
KDE	Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae*
KKA	Koyun Kanlı Agar
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVS	Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları
MALDI-TOF	Matriks Aracılı Lazer DesorpsiyonİyonizasyonUçuş Kütle Spektrometresi
MCA	MacConkey agar
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MRSA	Metisilin Dirençli *S. aureus*
MSSA	Metisilin Duyarlı *S. aureus*
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
qSOFA	Quick(hızlı) sequential organ failure assessment
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SOFA	Quick sequential organ failure assessment
TMP-SXT	Trimetoprim-Sulfametoksazol
VRE	Vankomisin Dirençli Enterokok
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. SOFA Kriterleri 8
Tablo 2. Sepsis Klinik Semptom ve Belirtileri 10
Tablo 3. Sepsiste Laboratuvar Bulguları 10
Tablo 4. Karbapenemaz Sınıflandırması (61 numarali kaynaktan uyarlanmıştır) 18
Tablo 5. Vakaların Demografik ve Direnç Özellikleri 25
Tablo 6. Kan Kültüründe Etken Olarak Değerlendirilen Mikroorganizmaların Dağılımı 26
Tablo 7. Vakaların Tanılara Göre Dağılımı 27
Tablo 8. Vaka Grubunun Servislere Göre Dağılımı 28
Tablo 9. *E. coli* ve *K.pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları 31
Tablo 10. *Enterobacteriaceae* türlerinin Antibiyotik Direnç Oranları 32
Tablo 11. *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* İzolatlarının Antibiyotik Direnç Oranları 33
Tablo 12. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Oranları 34
Tablo 13. Farklı enfeksiyon odakları ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 35
Tablo 14. Hastaların bulunduğu servisler ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 36
Tablo 15. Hastalardaki komorbid faktörler ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 37
Tablo 16. Hastalara girişimsel işlem yapılması ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 38
Tablo 17. Risk faktörleri ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 39
Tablo 18. Ampirik tedavi ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki 40
Tablo 19. Ampirik tedavi ile mortalite ilişkisi 41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı 25
Şekil 2. Vakaların Kliniklere Göre Dağılımı 29
Şekil 3. Servislere Göre Direnç Oranları 29

ÖZET

Kalaycı Çekin, E.Z. Kan Kültürlerinin Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Oluşumundaki Risk Faktörleri ve Antibiyotik Direnci Açısından Retrospektif Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2018.

Bu çalışmanın amacı, kan dolaşımı enfeksiyonlarının mikrobiyolojisinin, gelişiminde rol alan risk faktörlerinin, komorbiditelerin ve girişimsel faktörlerin ortaya konulması ve bu faktörlerin dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlarla ilişkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca ampirik tedavi uygunluğunun mortaliteye etkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya 15.05.2017-15.11.2017 arası altı aylık dönemde hastanemizde yatmış veya ayaktan tedavi almış olan, kan kültüründe üreme sonucu kan dolaşımı enfeksiyonu kabul edilen toplam 222 erişkin hasta dahil edilmiştir. 222 hastada 232 etken saptanmış, antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri, enfeksiyon odağı, antibiyotik tedavisi ve hastane içi mortalite durumu hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten, karbapenem direnci (KD), metisilin veya vankomisin direncinden en az birini gösteren bakteriler, dirençli bakteri grubu olarak belirlenmiştir. Ampirik antibiyotik tedavi uygunluğu kan kültüründe izole edilen etkenin in vitro duyarlılık test sonucuna göre değerlendirilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 64±19,3, ortanca değer 67(49,7-80) olarak saptandı. Hastaların %47,3 kadın , %52,7 erkekti. En sık görülen mikroorganizmalar sırasıyla; gram negatif bakteriler (%59,4), gram pozitif bakteriler (%36,9), *Candida* türleri (%2,2) ve anaerop bakterilerdi (%1,35). En fazla dirençli bakteri yoğun bakım ünitesinde (%64) izole edildi. Dirençli bakteriler ile enfeksiyon gelişimi, sepsis tanısı, üriner kateter kullanımı ameliyat öyküsü, son üç ay içinde geniş spektrumlu veya beş günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü, üç ay içinde hastane yatış öyküsü ile ilişkili bulundu (p<0,05) . Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda mortalite oranı, ampirik tedavi uygun başlanan hastalara göre yüksekti (p<0,05).

Sonuç olarak çalışmamız, dirençli bakteriler ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarına ait risk faktörlerinin incelendiği ve ampirik tedavi uygunluğunun mortalite ile ilişkisinin

sorgulandığı ülkemizde yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan biridir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının %41'inin dirençli bakterilerle oluşmuş olduğunu ortaya koymuştur. Direnç ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişim risk faktörlerinin bilinmesi ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: kan kültürü, direnç oranları, kan dolaşımı enfeksiyonları, risk faktörleri

ABSTRACT

Kalaycı Cekin, E.Z. Risk Factors of Bloodstream Infection in Blood Cultures and Retrospective Evaluation of Blood Cultures in Terms of Antibiotic Resistance, University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory. Thesis for specialization in medicine. Istanbul. 2018.

The aim of this study is to investigate the microbiology of bloodstream infections, the risk factors involved in the development, comorbidities, interventional factors and the association of these factors with resistant bacterial infections. In addition, the effect of appropriateness of empirical treatment on mortality is examined.

222 individual patients who were treated in in-patient or out-patient clinics in our hospital were enrolled in study between May 2017 and November 2017. 232 agents were isolated from 222 patients and tested for antimicrobial susceptibility. The demographic and clinical characteristics, type of infection, antimicrobial treatment and in-hospital mortality of all patients were recorded from patient files. Bacteria showing at least one of these resistance; Bacteria having at least one of the following resistance markers, Extended spectrum beta-lactamase (ESBL), carbapenem resistance (CR), methicillin or vancomycin resistance, were included in the resistant bacteria group. Appropriateness of empirical antibiotic therapy was defined according to in vitro susceptibility test results of the each strain isolated from the blood culture.

The mean age was 64±19 years, the median value was 67(49,7-80). 47,3% of the patients were female and 52,7% were male. The most common microorganisms were; gram negative (59.4%), gram positive (36.9%), *Candida* species (2.2%) and anaerobic bacteria (1.35%). Resistant group was mostly isolated in intensive care unit (64%). The resistant bacterial infection was found relevant with sepsis diagnosis, urinary catheter use, operation history, use of antibiotic either broad spectrum or longer than 5 days in the last 3 months and hospitalization history within 3 months (p<0,05). The rate of mortality was higher in patients treated inappropriate with empirical treatment than patients treated with appropriate empirical treatment (p<0,05).

In conclusion, our study is one of the most comprehensive studies in our country that, risk factors for bloodstream infections caused by resistant bacteria have been examined and the relationship between mortality and empirical treatment appropriateness has been questioned. It has been demonstrated that 41% of bloodstream infections are caused by resistant bacteria. It is important to know the risk factors associated with the infection caused by resistant microorganisms and resistance patterns for guiding the empirical antibiotic therapy.

Key Words: blood culture, resistance rates, bloodstream infections, risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan kültürü, bakteriyemi veya fungemi tanısında, kan dolaşımı enfeksiyonlarını yönetmede ve uygun antimikrobiyal seçiminde kritik önem taşır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının en önemli fonksiyonlarından biridir [1].

Kan dolaşımı enfeksiyonu terimi ile bakteriyemi genellikle aynı anlamda kullanılmaktadır. Bakteriyemi kanda canlı bakteri veya bakterilerin bulunmasıdır [2]. Klinik uygulamada bakteriyemi kendini sınırlayan bir hastalıktan hayatı tehdit eden sepsise kadar geniş bir aralıkta karşımıza çıkabilir [3].

Bakteriyemi insidansı dünyada hızla artmaktadır. Bunun sebepleri arasında yaşamın uzamasına bağlı immünitenin zayıflaması ve komorbid faktörlerin varlığı sayılabilir [4]. Centers for Disease Prevention and Control (CDC) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 1.5 milyondan fazla insanda sepsis gelişmekte, ve bunların 250 bini ölmektedir. Hastanede ölümlerin her üçünden birinin sebebinin sepsis olduğu bildirilmiştir [5].

Kan kültürü, kan dolaşımı enfeksiyonları tanısında altın standarttır. Kan kültürünü değerlendirmek için çeşitli kılavuzlar bize yol gösterir [1, 6]. Kan kültüründe pozitif sinyal veren şişelerin Gram boyama sonuçlarının hızlı bir şekilde bildirilmesi, üreyen mikroorganizmaların en kısa sürede saptanarak etken veya kontaminasyon (bulaş) olup olmadığının ortaya konması, etken kabul edilen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve tedavinin doğru yönlendirilmesi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında son derece önemlidir [7].

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına erişkin hastalardan gönderilen kan kültürlerinde etken/kontaminasyon oranlarının, mikroorganizmaların cins/tür düzeyinde dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi; kan dolaşım enfeksiyon tanısı konulan hastalara ait demografik/klinik verilerin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların hastalara ait genel komorbid ve girişimsel faktörlerle ilişkisinin ve ampirik tedavi uygunluğunun mortaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Kültürünün Klinik Önemi

Bir hastanın kanında dolaşan mikrorganizmanın belirlenmesi, prognostik ve diagnostik açıdan değerlendirme yapmaya olanak sağlar. Bakteriyemi, fungemi, infektif endokardit ve nedeni bilinmeyen ateşin tanısında, ayrıca enfeksiyon kaynağını ve hastaya en uygun tedavi protokolünü tayin etmede son derece önemlidir [1].

2.2. Etken Mikroorganizmanın Saptanmasını Etkileyen Faktörler

Etken mikroorganizmanın saptanmasında laboratuvarda kaliteli kan kültürü sonuçlarının elde edilmesi için kanın doğru şekilde alınması, alınma zamanı, şişe sayısı ve volümün uygun olması gibi kriterlerin ideal bir şekilde gerçekleşmesi gerekir [6].

2.2.1. Set Kavramı ve Sayısı

Bir kan kültürü seti; bir tek damar girişimi ile alınan kanın şişelere dağıtılmasıdır. Bir şişeye veya daha fazla şişeye konulabilir. İdeal olarak bir set; bir aerobik ve bir anaerobik şişeden oluşturulmalıdır. Anerobik şişeye alınan kan sadece anaerop bakterilerin değil, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* gibi fakültatif anaerop bakterilerin de daha hızlı üremesini sağlar. Eğer yeterli miktarda kan alınamadıysa *Pseudomanas* gibi zorunlu aerop bakterilerin üremesi için ilk olarak aerop şişeye kanın alınması gerekir [1]. Yetişkinlerde akut ateşlenmelerde en az iki set kan kültürü (toplam dört şişe) eş zamanlı olarak alınmalıdır [8].

Set sayısı ve kanın alınma zamanı hastanın klinik durumuna göre değişebilmektedir. Protez kapak endokarditi, sebebi bilinmeyen ateş veya enfektif endokardit gibi durumlarda 24 saat içerisinde 2-3 set kan alınması gerekmektedir [6].

Sonucu yorumlamayı, gerçek pozitif veya kontaminant kararını vermeyi zorlaştıracağı için yetişkin hastalarda mecbur kalınmadığı sürece tek kan kültürü seti alınmamalıdır [1].

2.2.2. Alınacak Kan Miktarı

Yapılan bir çok çalışmada alınan kan miktarının artması ile kan dolaşımı enfeksiyonunu saptama arasında doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur ve bu parametre kan kültürü tespiti için en önemli değişkendir [6].

Alınan volüm iki mililitreden 20 mililitreye çıktığında, pozitif kan kültürü oranı %30'dan %50'ye çıkmıştır [8]. Erişkinlerde her set için ideal kan miktarı 20-30 mililitredir

[1]. İnfant ve küçük çocuklarda mikroorganizmanın tespit edilebilmesi için en az 2 mL kan alınmalıdır ve alınan kan hacmi vücuttaki toplam kan volümünün %1'ini geçmemelidir. Çocuklarda toplam kan hacmi ve hastanın kilosu gözönünde bulundurularak kan alınmalıdır. 36 kilodan ağır çocuklarda ise yetişkinlerdeki gibi kan alınabilir [9]. Fazla veya yetersiz alınan kan miktarının yanlış negatifliğe yol açabileceği unutulmamalıdır [6].

2.2.3. Kan Kültürü Alınma Zamanı

Kan kültürünün en uygun alınma zamanı, kanda bakterinin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman yani ateşin yükselmesinden ve titremenin başlamasından bir saat önceki zamandır [1]. Bakterinin kana geçme süresinin yapılan deneysel çalışmalarda ateşin başlama zamanından bir saat önceki süreye denk geldiği gösterilmiştir. Bu önceden öngörülemediğinden kan kültürü ateş başladıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda alınmalıdır. Ayrıca, antibiyotik tedavisi başlamadan ya da başlandıysa bir sonraki antibiyotik verilme zamanından hemen önce alınmalıdır [6]. Akut hastalığı olan veya sürekli bakteriyemi olasılığı olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce farklı iki venden peşpeşe aralıklarla kan kültürü alınması önerilmektedir [9].

Antimikrobiyal tedavi başlanmış olsa bile kan kısa sürede steril hale gelmediğinden, *S. aureus* bakteriyemisi ve enfektif endokardit dışındaki kan kültürlerinde, takip kan kültürlerine gerek yoktur, klinik takip yeterlidir [1, 9].

2.2.4. Deri dezenfeksiyonu ve Kontaminasyonun Önlenmesi

Kontaminasyon, gerçek etken olmamasına rağmen kültürde üreme olması durumuna denir. En önemli sebebi cilt antisepsisinin uygun şekilde yapılmayışıdır. Kültürde kontaminasyon varlığında çoğunlukla florada bulunan bakteriler (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS), *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp) ürer [10].

Cilt antisepsisi için standart olarak %70'lik alkol ile temizlik, ardından 1- 2 dakika %1-2'lik iyodofor kullanılması önerilir. Kan alma işlemi tamamlandıktan sonra iyodoforun ciltten temizlenmesi gerekir. %2 klorheksidin glukonatta cilt antisepsisinde kullanılabilir. %2 klorheksidin glukonatın bekleme süresinin 30 sn olması, renksiz olması ve kullanıldıktan sonra temizlenmesine gerek olmaması gibi avantajları vardır. Ancak iki aydan küçük bebeklerde alerjik reaksiyonlar yüzünden kullanılması önerilmez [1].

Kan kültürü kontaminasyon oranları %3'ü geçmemelidir. Fakat en iyi kan alma protokolü uygulansa da bu oran %2'nin altına düşürmek mümkün olmayabilir [1].

2.3. Kan Kültürlerinin İncelenmesi

2.3.1. Otomatize Kan Kültür Sistemleri İle İnkübasyon

Otomatize kan kültürü sistemleri sürekli izlenebilir sistemlerdir. Beş günlük inkübasyon süresi güç üreyen mikroorganizmalar dahil yeterli olmaktadır, validasyonları bu şekilde yapılmıştır. Klinik önemi olan mikroorganizmaların üremesi için üç-dört gün gibi kısa bir süre de yeterli olmaktadır [6, 11]. Ancak beş günlük inkübasyon süresinde üremeyen ama klinik bulgularına göre bakteriyemi düşünülen hastalarda güç üreyen veya kültürü yapılamayan endokardit etkenleri *Capnocytophaga, Campylobacter spp* ve HACEK grubu gibi mikroorganizmalar düşünülebilir [1, 9, 12].

2.3.2. Kan Kültürü Değerlendirilmesi ve Duyarlılık Testi Uygulanması

İdeal olan, otomatize kan kültürü sistemi pozitif sinyal verir vermez şişenin çıkarılıp Gram boyama yapılmasıdır. Mümkün olan en kısa zaman içinde kliniğe hastanın Gram boyama sonucunun bildirilmesidir [13, 14].

Tüm pozitif şişeler koyun kanlı agar (KKA), çikolatamsı agara (ÇA) ekilmelidir. Gram boyama sonucuna göre gram-negatif seçici besiyerlerine de (Eozin-metilen mavisi agar [EMB], MacConkey agara [MCA]) ekim yapılabilir. KKA ve ÇA besiyerleri %5 CO_2'li ortamda, EMB/MCA plakları normal atmosfer şartlarında 35-37^{0}C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilir [6].

Etken olduğu düşünülen tüm mikroorganizmalar için tür düzeyinde tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılır. Kontaminasyon oluşturabilecek KNS, viridans streptokoklar, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. ve *Bacillus* spp gibi bakteriler tek bir set veya tek bir şişede ürediğinde, klinik değerlendirme aksini gerektirmediği müddetçe kontaminant olarak kabul edilerek sadece tür düzeyinde tanımlama yapılır, duyarlılık testleri çalışılmaz. Ancak kontaminant düşünülen izolat, diğer kültürlerin sonuçları çıkana kadar aynı bakterinin tekrar üremesi ve etken olması ihtimaline karşın saklanmalıdır [9, 15].

Kateter veya diğer damarla ilişkili gereçler kısa sürede flora ile kolonize oldukları için kan kültürü örnekleri periferik venlerden alınmalıdır. Sadece kateter ile ilişkili kan dolaşımı

enfeksiyonu düşünülüyorsa hem kateterden hem de periferik venden kan alınmalıdır. Kateterden alınan kan kültürü üreme zamanı periferden alınan kan kültürü üreme zamanından iki saat ve öncesinde ise veya sadece kateterden alınan kan kültüründe üreme olması durumunda kateter ile ilişkili enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir [16].

2.3.2.1. Kontaminasyon Olarak Yorumlama Kriterleri

Değerlendirmelerde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri kan kültürünün gerçek etken ile kontaminasyon olup olmadığının kararına varmaktır. Kontamine kan kültürleri hem maliyet açısından ağır bir yüke hem de klinisyenler için kafa karışıtırıcı bir duruma sebep olur. Kontaminasyonu en aza indirmek için her laboratuvarın doğru kan alımı ile ilgili politikası ve KNS, viridans streptokoklar, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp. *ve Bacillus* spp. gibi sık rastlanan kontaminasyon etkenlerini raporlama ile ilgili yazılı bir prosedürü bulunmalıdır [6, 17].

Kan alımı ile ilgili uygun prosedürün uygulanmasında hastane personelinin bilgilendirilmesi klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarınn görev ve sorumlulukları arasındadır [7].

Etken kararını verebilmek için en az iki ayrı sette yani en az iki ayrı damarda aynı etkenin üretilmesi, bu etkenlerinde tür ve antibiyotik duyarlılık profillerinin aynı olması gerekir. Etken düşünülen izolatlar raporlanmalı ve duyarlılık sonuçları bildirilmelidir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları farklı olan bakteriler kontaminant olarak değerlendirilmelidir [6, 9, 15].

Mikroorganizmanın etken veya kontaminant olarak değerlendirilmesinde klinik enfeksiyon doktorunun görüşü ve hastanın klinik durumunu belirleyen hastanın öyküsü, lökosit sayısı, vücut ısısı, diğer bölgelerden alınan kültür sonuçları, radyolojik bulgular karar vermede yardımcıdır [10].

Kontaminasyon sonuçları “Bu izolat, cilt flora elemanı olabilir. Gerekli görüldüğü takdirde ileri değerlendirme için mikrobiyoloji laboratuvarı ile iletişime geçiniz.” şeklinde raporlanabilir [6].

2.3.3. Polimikrobiyal Bakteriyemiler

Kan dolaşımı enfeksiyonunda birden fazla bakterinin sorumlu olması durumuna polimikrobiyal bakteriyemiler denir. Genel olarak kan kültürü şişeleri pozitif sinyal verdikten sonra tekrar inkübe edilmediğinden gerçek insidansı saptamak zordur [18].

Polimikrobiyal bakteriyemi barsak, deri, diş ve mukozalardan transloke olup altta yatan bir hastalığın işareti olabilir. Eğer bakteriyemi etkenleri arasında olası kontaminant bakteriler (KNS, *Bacillus* spp., coryneform gram-pozitif basil vb.) varsa kan kültüründe gerçek patojenlerin klinik önemini yorumlamak zorlaşır. Aynı organizmanın bir sonraki kan kültüründe tekrardan izole edilme ihtimaline karşı, tüm olası kontaminant bakteriler sınırlı ölçüde tanımlanmalıdır [19, 20].

2.3.4. Sonuçların değerlendirilmesi

2.3.4.1. Kritik değer raporu

Etken olarak düşünülen pozitif kan kültürleri kritik değer olarak kabul edilir ve klinik hekimine 60 dakika içinde bildirilmelidir [1].

Bildirimi yapan kişinin adı soyadı, neyi bildirdiği ve bildirilen kişinin ünvanı, adı soyadı mutlaka kayıt altına alınmalıdır. Hatta bildirimlerde, bildirimi alan kişiden yapılan bildirimin tekrarlanması istenerek doğru bilginin ulaştığının teyit edilmesi gerekir [1].

2.3.5. Sepsis Tanımlamaları

Sepsis, sıklıkla bakteriyel, daha nadir olarak viral ve fungal enfeksiyonlarda görülebilir. Özellikle yenidoğan ve 65 yaş üzeri populasyonda diğer yaş gruplarına göre daha fazla, ayrıca immunosupresif tedavi alanlar, operasyon geçirenler, diyabetik ve hiposplenik olgularda daha sık görülür [21].

2001, 2012 ve 2016 yıllarında European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) birlikte düzenlediği "Sepsis-1, 2 ve 3" olarak yapılan toplantılarda, sepsis ile ilgili ortak bir dil oluşturmak ve sepsis kritelerini düzenlemek amaçlanmıştır. En son olarak 2016 yılında sepsis tanımları tekrar gözden geçirilmiştir. Bu toplantı ile birlikte sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları kaldırılmıştır. Yeni sepsis tanımı "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu" şeklinde belirlenmiştir. Bu değişimle birlikte

karmaşık tanımlar yerine artık daha basit ve objektif skorlama sistemleri ile sepsis tanısı konulabilir [22].

2.3.5.1. qSOFA (hızlı-SOFA) kriterleri

Kılavuzlarda yoğun bakım dışı hastalarda özellikle acil servislerde kullanılabilecek, sepsiste mortaliteyi azaltmak ve sepsis riski bulunan hastaları erken tanımlamak için kullanılabilecek basit ve kolay Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA) kriterleri tanımlanmıştır [22].

SOFA ve LODS kriterleri yeterince çabuk ulaşılamayacak ve her yerde temin edilemeyecek klinik ve laboratuvar parametreleri içerdiğinden, qSOFA kriterleri daha basit parametrelerden oluşturulmuştur. YBÜ dışında qSOFA kriterlerinin kullanılması, sepsisin erken tanınmasında SOFA'dan daha başarılı bulunmuştur [23].

Ancak bu skorlama sistemi de tanımlandığı tarihten itibaren tartışılmakta, mortaliteyi öngörmede yetersiz kalabileceği, etkinliğinin prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir [23].

qSOFA kriterleri ≥2 puan veya üzerinde olduğunda ön planda sepsis düşünülmesi gerekmektedir.

qSOFA kriterleri	
Hipotansiyon ≤ 100 mmHg	1 puan
Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13	1 puan
Takipne ≥22/dk	1 puan

2.3.5.2. SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score) kriterleri

SOFA skorlaması, kritik derecede organ disfonksiyonu olan hastalarda sepsis şiddetini belirlemek amacıyla 16 ülkeden 40 yoğun bakımı içine alan bir kohort çalışması baz alınarak tasarlanmıştır (4).

SOFA, sepsisin tanısı değildir, bir organ işlev bozukluğu puanlamasıdır. Enfeksiyona bağlı olan organ işlev bozukluğunu tanımlamaz, ancak enfeksiyona bağlı ölüm riski yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olur. Ancak, bireysel tedavi stratejileri belirlemez; demografik özelliklere (ör. yaş) veya altta yatan duruma (ör. Postoperatif hasta karşısında kök hücre nakli alıcısı) dayanan mortaliteyi tahmin etmez. SCCM / ESICM

kurumları sepsiste mortalite riskini belirlemek için SOFA kriterlerinin kullanılmasını onaylamıştır [22, 24].

Tablo 1. SOFA Kriterleri

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO2/FIO2 mm Hg	≥400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon Trombosit ×10³ /µL	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Billurubin mg/dL Billurubin µmol/L	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12.0 204
Kardiyovasküler	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamin<5	Dopamine 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
Merkezi Sinir Sistemi Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dL Kreatinin µmol/L İdrar çıkışı mL/dk	<1.2 110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-400 <500	>5.0 440 <200

2.3.5.3. SEPSİS

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Burda olması gereken iki kriter enfeksiyon ve organ disfonksiyonu şeklinde belirlenmiştir [21].

Organ Disfonksiyonu: 2016 SCCM / ESICM tanımlamasına göre; SOFA skorunda iki veya daha fazla puan artışı olarak tanımlanmaktadır.

Enfeksiyon: Açıkçası klinisyenin enfeksiyon varlığını tanımasına veya tanımlanmış bir organizmayı sepsis ile ilişkilendirmesine yardımcı olacak açık bir kılavuz yoktur, ancak enfeksiyon tanısı için klinisyen sepsiste klinik semptom ve belirtileri ile (Tablo 2) klinik şüpheye gitmeli, bu verileri sepsiste laboratuvar bulguları ile (Tablo 3) destekleyip, tedaviye yanıtı değerlendirmelidir [21].

Kan kültüründe üreyen bir mikroorganizma, enfeksiyon düşünülen hastada tanıyı kesinleştirmesine rağmen sepsis vakalarının yaklaşık yarısında bir etken üretilemez. Bunun sebeplerinden biri de bazı hastaların kültür alımından önce antibiyotik almış olmaları olabilir [21].

TANI

Sepsis

- Şüpheli/tanılı enfeksiyon

  +

- 2 veya 3 qSOFA kriteri

Hipotansiyon (sistolik kan basıncının 110 mmHg'nın altına düşmesi)

Bilinç Bozukluğu GKS≤13

Takipne (Solunum sayısının dakikada 22 ve üzerinde olması)

Sepsiste;

SOFA skorundaki ≥2 bir artış, ≥%10 oranında bir mortalite ile ilişkilidir.

Septik Şokta;

SOFA skoru ≥2, vazopressör gereksinimi ve serum laktat düzeyi 2 mmol/L üzerinde olan hastalarda mortalitenin %40 arttığı bildirilmiştir [21].

Tablo 2. Sepsis Klinik Semptom ve Belirtileri

Enfeksiyon kaynağına ait semptomlar (Pnömonide nefes darlığı, öksürük gibi)
Arteriyel hipotansiyon [Sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç < 70 mmHg]
Kalp hızı > 90 atım/dk.
Ateş > 38,3°C veya <36 ºC
Takipne, solunum sayısı > 20 ss/dk
Değişmiş mental durum
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (> 20ml/kg / 24 saatte)
İleus, barsak seslerinin yokluğu (son dönem hipoperfüzyon)
Kapiller yeniden dolumda azalma, siyanoz

Tablo 3. Sepsiste Laboratuvar Bulguları

Lökositoz (beyaz küre > 12.000 μL^{-1}) ve ya lökopeni (beyaz küre < 4.000 μL^{-1})
Normal beyaz küre sayısı, %10'dan fazla immatür form
Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukoz > 140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
Plazma C- reaktif protein; normal değerin iki standart sapma (SD) fazlası
Plazma prokalsitonin; normal değerin iki standart sapma (SD) fazlası
Arteriyel hipoksemi (PaO_2/FiO_2<300)
Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen son iki saatte idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat)
Kreatin artışı > 0.5 mg/dL veya 44.2 µmol/L
Koagulasyon anomaliteleri (INR> 1.5 veya aPTT> 60 saniye)
Trombositopeni (Plt< 100.000 μL^{-1})
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 µmol/L)
Hiperlaktatemi (>1mmol/L)
Adrenal disfonksiyon (örn. hipernatremi, hipokalemi) veya ötiroid hasta sendromu

2.3.5.4. Septik Şok

Septik şok, sepsis varlığında daha fazla mortalite riski oluşturan dolaşımsal, hücresel ve metabolik değişiklikleri içeren bir klinik tablodur [22].

Septik şok tanımı için önceleri sepsis ile birlikte sıvı resusitasyonuna dirençli hipotansiyon kriteri aranmaktayken yeni kriterler:

Septik Şok

Sepsis
+
OAB>65 mmHg için Vazopressör ihtiyacı
Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen OAB (ortalama arteriyel basınç) değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği
+
Laktat>2 mmol/L
Serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması

2.3.5.5. SIRS (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)

Vücut ısısı, kalp atışı, solunum veya beyaz küre sayısındaki anormalliklerden iki veya daha fazlasının varlığı Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak tanımlanır. Kontrolsüz inflamasyon ile karakterize klinik bir sendromdur [25].

SOFA gibi diğer skorlarla karşılaştırıldığında mortalite tahmininde zayıf olması, hospitalize pek çok hastada bu kriterlerin enfeksiyon olmadan da (otoimmun hastalıklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanık gibi) ortaya çıkması nedeniyle günümüzde sepsis tanısındaki önemini yitirmiştir [23, 26, 27].

SIRS Kriterleri	
Vücut sıcaklığı	>38 °C veya <36 °C.
Kalp hızı	> 90 atım/dakika
Solunum hızı	> 20 /dakika veya PaCO2< 32 mm Hg
Lökosit	>12.000/mm3 veya < 4.000/mm3

2.3.5.6. MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

MODS birden çok organ veya sistemin fonksiyon yetersizliği ve tedavisiz homeostaz sağlanmasının mümkün olmadığı durumlarla karakterize bir sendromdur. Bu hastalık, hem enfeksiyöz hem de nonenfeksiyoz koşullarla seyredebilir. MODS birincil veya ikincil olarak sınıflandırılır [21].

- **Birincil MODS**

  Her hangi bir organda akut olarak meydana gelir ve meydana geldiği organın kendisi etkilenir (örn. Rabdomiyolize bağlı renal yetmezlik)

- **İkincil MODS**

  Konak organizmanın yanıtının sonucudur (örn. Pankreatitli hastada akut respiratuar distres sendromu)

2.3.6. Hastane İnfeksiyonları Tanımları

Hastane enfeksiyonları (nozokomiyal enfeksiyonlar) yeni adlandırmasıyla "sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar"; başvuru anında ve başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan, hastanede ortaya çıkan veya hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Hastanede yatarken kazanılan lokal ya da sistemik enfeksiyonlar olup, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan daha ağır seyirlidir [28].

Hastane enfeksiyonu tanısı için CDC'nin belirlediği tanı kriterleri 2008 yılında tanımlanmıştır [29]. Ülkemizde ise son olarak 2017 yılında tanı kriterlerini içeren Sağlık Bakanlığı Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi yayınlanmıştır [30].

Hastane enfeksiyonları, hasta hastaneye yattıktan 48 - 72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde ortaya çıkar. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon tanımı yapabilmek için hastaneye kabul sırasında hastanın enfeksiyon bulgularının ve hastada tespit edilen enfeksiyonun kuluçka döneminde olmaması gerekir. Hastane kaynaklı enfeksiyon kaynağı endojen ve eksojen kaynaklar olabilir. Endojen kaynaklar; cilt, burun, ağız, vajina ve gastrointestinal sistem yolu olabilir. Eksojen kaynaklar ise hastanın dışından kaynaklanan; hastaya bakan personel, ziyaretçiler, hasta bakım ekipmanları, tıbbi cihazlar olabilir [29].

Hastane enfeksiyonları, tüm dünyada hasta güvenliğini tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Morbidite ve mortalitede artışa, ekonomik kayba,

hastane yatağının daha uzun işgal edilmesine, işgücü kaybına ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olur [31]. CDC raporuna göre, ABD'de her yıl 722 bin sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon geliştiği, bu hastalarında 75 bininin hospitalizasyon sırasında öldüğü görülmektedir [32].

Hastane enfeksiyonlarının %70'i dirençli mikroorganizmalara bağlı gelişmekte ve ortaya çıkmasında invaziv girişimler, altta yatan hastalıklardan daha fazla önem taşımaktadır [33].

2.4. Kan Kültüründe Sık İzole Edilen Mikroorganizmalar

2.4.1. Gram-pozitif Koklar

Micrococcaceae ailesinde gram pozitif ve katalaz pozitif *Staphylococcus* ve *Micrococcus* cinslerinin üyeleri bulunmaktadır. *Staphylococcus* cinsinin üyeleri üzüm salkımı benzeri kümeler oluşturan, daha az sıklıkla zincirler oluşturan gram pozitif koklardır [34].

Stafilokoklar haraketsiz, sporsuz ve genellikle katalaz pozitiftirler. Karbonhidratlardan gaz oluşturmaz ve genellikle fakültatif anaerobturlar [35].

2.4.1.1. *Staphylococcus aureus* Klinik Önemi

Toplum kaynaklı sepsislerin en önemli nedenidir. Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında koagülaz negatif stafilokoklardan sonra ikinci sırada yer alır [36]. Aynı zamanda toksin bağımlı hastalıklardan (besin zehirlenmesi, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu gibi) yumuşak doku enfeksiyonlarına, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede karşımıza etken olarak çıkabilir [35]. Intravenöz ilaç kullanıcılarında gelişen sağ taraflı enfektif endokardit genellikle *S. aureus* (%60) kaynaklıdır [37].

2.4.1.2. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Özel sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol) dışındaki β-laktam ajanlara dirençli olan ve ek bir penisilin bağlayan proteine (PBP2a veya PBP2c) sahip *S. aureus* izolatları metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* şeklinde adlandırılır. Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatlarında *mec* elementi yabancıdır, bulunmaz. MRSA izolatlarında beş adet PBP dışında bunlara ek olarak mecA geni tarafından kodlanan "PBP2a" olarak adlandırılan veya yeni keşfedilen mecC geni (daha önceden mecALGA251 olarak bilinen) tarafından kodlanan "PBP2c" olarak adlandırılan penisilin bağlayan proteinler bulunur [38].

Ayrıca *Staphylococcus aureus* suşlarında mecA ve mecC genini taşımadığı halde metisiline azalmış duyarlılık gösteren *S. aureus* suşları da tanımlanmıştır. Böyle bir direnç alternatif bir PBP üretilememesine rağmen, aşırı miktarda penisilinaz üretimine bağlı olarak borderline resistant *S. aureus* (BORSA) suşları meydana gelebilir. BORSA suşları genetik olarak metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarından farklıdır, klinik ve epidemiyolojik önemleri bilinmemektedir [39].

MRSA'ların neden olduğu bakteriyemiler tüm beta-laktam grubu antibiyotiklerin yanı sıra linkozamidler, makrolidler ve aminoglikozidlere karşı da direnç gösterir. Çoklu ilaç direnci gösteren bir patojen olması nedeniyle MRSA'nın önemi büyüktür [40]. MRSA ile MSSA suşlarının neden olduğu bakteriyemiler karşılaştırıldığında tedavide gecikme ve yetersiz tedavi alternatifleri nedeniyle mortalite iki katına çıkmaktadır [41, 42].

2.4.1.3. Koagülaz-Negatif Stafilokoklar

Protez ve kalıcı araçların kullanımı ve immünkompromize hasta sayısındaki artış ile birlikte son 20 yılda özellikle *S.epidermidis*'in nazokomiyal enfeksiyonlardaki yeri daha iyi anlaşılmıştır [43].

Koagülaz-negatif stafilokoklar sekonder bakteriyemi kaynaklarında en sık rastlanan organizmalardan biridir. Özellikle kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında en yaygın görülen etyolojik ajandır [36]. Aynı zamanda kan kültüründe karşımıza çıkan en sık deri kontaminantlarıdır. *S. saprophyticus* kadınlarda sık görülen bir idrar yolu enfeksiyonları nedenidir, *S. lugdunensis;* doğal kapak endokarditi, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilidir. Ayrıca *S. haemolyticus'*da doğal kapak endokarditi ve menenjit ile ilişkilidir [35].

2.4.1.4. Enterokoklar

Doğada yaygın olarak bulunan enterokokların insanda yaşam alanı gastrointestinal kanaldır, ancak orafarinks, genitoüriner kanal ve deride de bulunabilir. Genel olarak altta önemli bir hastalığı olan yaşlılarda, uzun süre hastanede yatan hastalar da ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hasta profilinde hastalık oluştururlar [44].

Enterococcus faecalis en yagın görülen insan patojenidir, ancak *Enterococcus faecium* hastane enfeksiyonları içinde giderek artan bir şekilde baskın hale gelmektedir. Özellikle uzun süren hastane yatışlarında deride kolonize olabileceği için, kan kültürlerinin kontaminasyonunun da bir nedeni olabilir. Enterokok bakteriyemisinin klinik açıdan önemli

kaynakları arasında idrar yolu enfeksiyonları, intra-abdominal enfeksiyonlar, enfekte vasküler kateterler ve endokardit sayılabilir [44].

Enterokok cinsi bakteriler diğer gram pozitif bakteriler gibi aztreonam, kolistin, nalidiksik asit, sefalosporinler, aminoglikozitler (yüksek düzey direnç tarama testi hariç), klindamisin ve trimetoprim-sulfametoksazole doğal olarak dirençlidirler. Ancak aminoglikozitler doğal olarak dirençli olmasına rağmen, bu antibiyotikler penisilin ve vankomisin ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda enterokoklara karşı klinikte etkili olabilirler. Bu yüzden enterokokların yüksek düzey aminoglikozit direnç durumlarının belirlenmesi gereklidir [45].

2.4.1.5. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*

Vankomisin minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değeri dördün üzerinde olan enterokok izolatları vankomisin dirençli olarak adlandırılır. Vankomisin dirençli enterokok (VRE), kullanımda olan antimikrobiyal ajanların çoğuna dirençli olduğundan tedavisi güçtür. Hastane ortamında kolaylıkla yayılır ve çok sayıda hastayı kolonize edebilir [46, 47].

Plazmid tarafından kodlanan VanA ve VanB ligazlar, peptidoglikan zincirinde terminal D-Ala'yı D-Lac ile değiştirir, bu nedenle glikopeptidlerin çapraz bağa bağlanması zorlaşır. VanA suşları hem vankomisin hem teikoplanin dirençli iken VanB suşları genellikle teikoplanin duyarlılıklarını korurlar. Bu genler esas olarak *E. faecium*'da bulunur. Diğer enzimler ise VanD, VanE, VanG, VanL, VanM ve VanN'dir [48, 49].

VanC geni tarafından kodlanan ve enterokoklarda düşük düzey doğal dirence (MİK 4-16 mg/L) yol açan VanC fenotipi, *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*'da bulunur. Bu enterokok türleri vankomisine doğal dirençlidir [45].

2.4.1.6. Viridans Grubu Streptokoklar

Düşük virulanslı patojenler olarak bilinmesine rağmen önemsiz olarak kabul etmeden önce hastalarda predispozan bir faktör olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Viridans-grubu streptokoklar önceden doğal kapak endokarditi ve geç başlangıçlı prostetik kapak endokarditinin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktayken, şuan endokarditlerde en sık karşımıza etken olarak *S. aureus* çıkmaktadır [50].

Viridans grubu streptokok bakteriyemisi olduğu zaman tekrarlı kan kültürleri alınmalı ve detaylı diş ve deri muayenesi yapılmalıdır. Nötropenik hastalarda piyojenik enfeksiyonların, neonatal sepsisin, streptokoksik toksik şok sendromunun sebebi olabilir [51].

2.4.2. Gram Negatif Bakteriler

Kan dolaşımı enfeksiyonuna sıklıkla neden olabilen gram negatif bakteriler arasında; *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens, Morganella morgannii, Stenotrophomonas maltophilia* sayılabilir. Bu bakteriler genellikle birden çok antibiyotik grubuna direnç gösterir ve sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde rastlanmaktadır. Antibiyotik direnç gelişimi ile yıllar içerisinde giderek artan ve endişe duyulan enfeksiyon etkenleridir [52].

2.4.2.1. Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae ailesindeki cinslerin birçok türü nozokomiyal patojendir. Bütün hastane enfeksiyonlarının %50'sini, gram negatif izolatların da %80'ini içerir [53].

2.4.2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli sağlıklı bireylerin barsak florasında bulunur. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında hem en sık izole edilen, hem de hemen her organ ve dokuda enfeksiyon oluşturabilen bir bakteridir. Neden olduğu en sık enfeksiyonlar; idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, menenjit ve ishallerdir [54].

E. coli, özellikle yoğun bakımlarda kan kültürlerinden en sık üretilen etkenlerden biridir [55]. Gram negatif bakterilerin sebep olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları arasında birinci sıradadır [56].

2.4.2.3. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae gram negatif bakterilerin sebep olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları arasında *E. coli*'den sonra ikinci sıradadır [56].

Üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi ve intraabdominal enfeksiyonlara neden olur. *K. pneumoniae* bakteriyemisinin son yıllarda yapılan çalışmalara göre mortalite oranı %23 ile %46 arasında değişmektedir [57].

2.4.2.4. Genişletilmiş spektrumlu β- laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*

Oksimino-β-laktamlar da (sefuroksim, 3. Ve 4. Kuşak sefalosporinler ve aztreonam) dahil olmak üzere penisilinler ve sefalosporinlerin çoğunu hidrolize eden, ancak sefamisinler ve karbapenemleri etkilemeyen enzimler genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz olarak adlandırılır. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da, Bush-Jacoby sınıflandırmasına göre ise Sınıf 2be'de yer almaktadır ve β-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olur [58].

İlk olarak 1983 yılında saptanmıştır ve giderek dünyada plazmidler üzerinde aktarılmaları ile yaygınlaşmışlardır. GSBL üreten suşlar başta seftazidim olmak üzere geriye kalan tüm üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonama karşı direnç geliştirirler. Bu suşlar değişik mekanizmalarla piperasilin, kinolon ve aminoglikozidlere karşı da direnç geliştirebilmektedir. Ancak genellikle karbapenem türevlerine duyarlı bulunurlar [58, 59].

GSBL ilk olarak hastanelerde hastane enfeksiyonu olarak, 2000'li yıllardan itibaren de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda karşımıza çıkmaya başlamıştır. GSBL üretiminin en sık saptandığı türler *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae'*dır. GSBL üreten suşların tanımlanması antibiyotik duyarlılık sonucunu etkilemesede, halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir [60].

2.4.2.5. Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae*

Penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlar karbapenemazlar olarak adlandırılır [58].

Karbapenemazlar ilk olarak 1990'ların ikinci yarısında Akdeniz ülkelerinde *Pseudomonas aeruginosa'*da gözlenmiş, sonra Avrupa'da giderek artan oranlarda VIM, KPC, NDM, OXA-48 gibi karbapenemaz genleri bildirilmeye başlanmıştır. Fonksiyonel sınıflamada karbapenemazlar grup 2d, 2f ve 3 içerisinde, moleküler sınıflamada ise sınıf A, B ve D içerisinde yer almaktadır [61, 62].

Tablo 4. Karbapenemaz Sınıflandırması (61 numarali kaynaktan uyarlanmıştır)

Sınıf	Enzim	En sık Görülen Tür
Sınıf A	KPC,SME,IMI,NMC,GES	*Enterobacteriaceae*
Sınıf B	IMP,VIM,GIM,SPM,IND,NDM-1	*Enterobacteriaceae* *P.aeruginosa* *Acinetobacter spp*
Sınıf D	OXA	*Acinetobacter spp* *Enterobacteriaceae* *(OXA-48)*

Enterobacteriaceae ailesinde klinik olarak en önemli karbapenemazlar; KPC tipi sınıf A enzimler ve başlıca VIM, IMP ve NDM tiplerinin görüldüğü çinko bağımlı sınıf B metallo beta-laktamazlardır. Plazmit tarafından eksprese edilen OXA-48 tipi sınıf D karbapenemazlar da vardır [61].

Karbapenem direnci karbapenemaz üretimine bağlı olabileceği gibi, diğer β-laktamazların aşırı üretimi, aktif pompa işlevinin artması, membran geçirgenlik değişimleri gibi nedenlerden dolayıda olabilir [60].

Son on yılda giderek artan oranlarda bildirilen karbapenem dirençli bakterilerin yaygınlaşması ile birlikte tedavi yönetimi de zor bir hale gelmiştir. Bu yüzden güçlü bir enfeksiyon kontrolü ve yayılmayı önleme stratejileri ile KDE'lerin hızlı bir şekilde tanımlanması gerekmektedir [63].

2.4.2.6. Pseudomonas spp

Pseudomonas bakteriyemisi nötropeni, diyabet, geniş yanık ve hematojenik malignitesi olan hastalarda görülür. Genellikle alt solunum yolu, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından kaynaklanır. Mortalitesi diğer bakteriyemi etkenlerine göre yüksektir [64].

2.4.2.7. Antibiyotik Direnci

P. aeruginosa, çok sayıda antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/kuavulanikasit, 1. kuşak sefalosporinler, 2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim *P. aeruginosa*'nın doğal olarak dirençli

olduğu antibiyotiklerdir. Bu doğal dirençte, dış membran geçirgenliğinin az olması ve yapısal olarak bulunan aktif pompalama sistemleri önemli rol oynar [45].

P. aeruginosa'ya karşı bazı penisilinler ve sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar, aminoglikozitler ve florokinolonlar etkilidir, fakat bu antiniyotiklere de çeşitli mutasyonlarla kazanılmış direnç görülebilmektedir [45].

Hidrofilik ilaçlar, dış membrandan, porin adı verilen kanallar aracılığı ile geçebilir. Porin proteinlerindeki iyonik yükü veya yapıyı değiştiren mutasyonlar ya da özel proteinlerin kaybı, başlıca hidrofilik özellikteki antibiyotikleri etkileyerek bir veya daha fazla sayıdaki antibiyotik sınıfına karşı direnç gelişimine neden olabilmektedir. Penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik olması da direnç gelişimi nedenlerindendir [65].

Genellikle *Pseudomonas* suşlarında direnç, porin kaybı ile aktif pompa sistemleri veya beta-laktamazın aşırı üretimi gibi ikinci bir mekanizmanın birlikte olması ile oluşur. Özellikle OprD porin proteini kaybı sonucu karbapenem direnci gelişmekte olup, imipeneme direnç gelişirken meropeneme ise duyarlılıkta azalma görülmektedir [65]. Son yıllarda karbapenemleri tedavide giderek yaygınlaşarak kullanılmaya başlanmasıyla karbapenemaz üreten karbapenem dirençli *Pseudomonas* izolatları da artmıştır. *Pseudomonas* türlerinde karşılaşılan karbapenemazlar arasında KPC ve GES gibi Ambler'in moleküler sınıflandırmasına göre sınıf A'da ve OXA-198 gibi sınıf D'de yer alan serin β-laktamazlar vardır. Kısacası *P. aeruginosa*'da antibiyotiklere direnç oranları, tüm dünyada artmakta ve kullanılacak antibiyotik sayısı giderek sınırlanmaktadır [66].

2.4.2.8. Acinetobacter spp

Doğada ve insan deri florasında yaygın bulunurlar. *Acinetobacter* türleri toplum kaynaklı enfeksiyonlara nadir olarak yol açarlar, zaman zaman fırsatçı patojen olarak enfeksiyon yaparlar. Genitoüriner sistem, intrakranial, solunum sistemi, yumuşak doku enfeksiyonları sayılabilen fırsatçı enfeksiyonlardır. Virulans potansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturması oldukça kısıtlıdır [67].

Hastane havası, ventilatörler, çeşitli kateterler ve hastane personelinde kolonize olarak ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilirler. Özellikle de yoğun bakımlarda yatan hastalarda kolonize olmakta ve başta nozokomiyal pnömoniler olmak üzere ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. *A. baumannii* yoğun bakımda kan dolaşımı

enfeksiyonlarında etken olarak izole edilen gram negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *P.aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır [68].

2.4.2.9. Antibiyotik direnci

Acinetobacter türleri penisilin, ampisilin, amoksisilin–klavulanik asit, sefalotin, sefotaksim, seftriakson, aztreonam, ertapenem, trimetoprim ve tetrasiklinlere doğal olarak dirençlidir. Ancak bu cinste dış membran geçirgenliğindeki azalma, beta-laktamaz enzimleri, aminoglikozitleri modifiye edici enzimler ve aktif olarak antibiyotiklerin dışarı atılım mekanizmaları yoluyla pek çok ilaca karşı direnç gelişmektedir [45].

Acinetobacter izolatlarında aminoglikozid direnci genelde aminoglikozid modifiye edici enzimlerle oluşmaktayken, bazen hücre içine alınmanın inhibisyonu ile olabilir. Kinolon direnci permeabilitede değişim, pompa sistemleri ve kromozomal mutasyonlar ile oluşabilir [69]. Karbapenem direncine neden olan mekanizmalar ise kromozomal ya da plazmid aktarımlı karbapenemazlar, dış membran proteinlerinde kayıp, carO geninin yokluğu, penisilin bağlayıcı proteinlerin modifikasyonu, efluks sistemleri olarak sayılabilir. Karbapenemlere direnç gelişiminde OXA-23, OXA 24/40, OXA-58, OXA-143, OXA-25 benzeri enzimler olmak üzere, OXA karbapenemazlar en sık saptanmaktadır [70].

2.4.3. Candida spp

Normal florada bulunmalarına rağmen, floranın bozulmasını takip eden invazif işlemler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immunsupresif hasta grubunda artış nedeniyle *Candida* enfeksiyonları yaygınlaşmaktadır [71].

C. albicans en yaygın görülen türdür. Kan kültüründe Candida türlerinin üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Bazı hastalarda kateter kolonizasyonunu gösterirken bazı hastalarda dissemine kandidiyazis varlığını gösterebilir. Her durumda dikkate alınması gerekmektedir [72].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 15.05.2017-15.11.2017 tarihleri arasında hastanenin erişkin bölümlerinde (dahiliye, acil servis, anestezi ve reanimasyon, gastroenteroloji, genel cerrahi, enfeksiyon hastalıkları, onkoloji ve yoğun bakım gibi) yatan hastalardan ve poliklinikte alınan kan kültürü örneklerinden izole edilen, Gram pozitif bakteri (*S.aureus, S.epidermidis, S.haemolyticus, S.hominis* gibi) ve Gram negatif bakteri (*K. pneumoniae, E. coli, Enterobacter spp., P. aeruginosa, A. baumannii* gibi) üremesi olan hastalar dahil edildi. 18 yaş altı hastalardan elde edilen mikroorganizmalar çalışmaya alınmadı. Aynı hastadan tekrarlayan üremeler olduğunda ilk izolat çalışmaya alındı.

3.1. Bakteri Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri

Çalışmaya 222 hasta, 232 mikroorganizma dahil edildi. Pozitif sinyal veren şişe sayısı 665 idi. Her hastanın ilk izolatı çalışmaya alındı. Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden gram boyama yapılıp sonucu panik değer olarak bildirildi. Kan kültürü şişlerinden alınan örnekler %5 koyun kanlı agara ekilerek 37ºC'de ve çikolatamsı agara ekilerek %5 CO_2'li ortamda 35°C'de inkübe edildi. Ekimler günde iki defa kontrol edilerek üreme olduğunda Matriks Aracılı Lazer Desorpsiyon/ İyonizasyon Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Almanya) ve gerekli durumda BD Phoenix™ otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) veya konvansiyonel yöntemler ile identifikasyon yapıldı. İdentifikasyon sonuçları, ilgili kliniklere panik değer olarak bildirildi.

Duyarlılık testleri BD Phoenix™ otomatize sistemi veya Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi [73].

3.2. Candida Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri

Candida'ların tanımlanmasında MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) kullanıldı. Anifungal duyarlılık testi Sensititre Yeast One (TREK Diagnostic Systems, İngiltere) kullanılarak üretici önerilerine göre yapıldı ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27A3-S4 önerilerine göre değerlendirildi.

3.3. Hastalarla İlgili Bilgilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik özellikleri (altta yatan hastalık, hastane yatış nedeni) kaydedildi. Enfeksiyon türü (sepsis, pnömoni, santral sinir sistemi enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve damar içi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları), antibakteriyel tedavisi ve hastane içi mortalite durumu hasta dosyalarından kaydedildi. Bu veriler içi form oluşturuldu (Ek 1). Formdaki hasta bilgileri excel dosyasına aktarıldı.

Ampirik antibiyoterapi, kan kültüründe izole edilen etkenin in vitro duyarlılık testi sonucuna göre "uygun/uygun değil" olarak tanımlandı.

3.4. Potansiyel Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin analizi için bakteriyemi tanısında olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri dikkate alınmıştır.

Hastaların yatış tanısı, yattığı servis, yoğun bakımda veya son üç ay içerisinde hastanede yatış öyküsü, yatarak ya da ayaktan ameliyat öyküsü, malignite varlığı (hematolojik veya solid organ), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, diyabet (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), orta veya ağır karaciğer hastalığı gibi altta yatan hastalıkların varlığı ile birlikte antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanma süresi, ampirik başlanılan antibiyotiğin uygunluğu araştırıldı.

Kan alımından önce hastada santral venöz kateter, üriner kateter, parenteral beslenme için gastrostomi ve jejunostomi tüp ve trakeostomi varlığı, diyalize girmiş olması gibi risk faktörlerine bakıldı.

Hastalardan kan kültürleri dışında, primer enfeksiyon odağının belirlenmesi amacıyla alınan diğer kültürlerden aynı tür bakteri üremesi olanlar kayıt edildi.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Etken mikroorganizma: Kontaminasyon olmayan kan kültürü üremeleri gerçek enfeksiyon etkeni olarak kabul edildi.

Kan kültürü kontaminasyonu: Bir setin bir veya iki şişesinde üremiş, diğer setinde üremesi olmayan, deri florasında yer alan mikroorganizmalar *Bacillus spp.,Corynebacterium spp., Propionibacterium spp.,* KNS, *Aerococcus spp., Micrococcus spp* türleri enfeksiyon doktorunun görüşleri alınarak kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Dirençli Bakteri Grubu:

GSBL pozitif *E. coli , K. pneumoniae* ve *Enterobacter spp* izolatları, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türleri, karbapenem dirençli *P. aeruginosa ve A. baumannii* izolatlatları, metisilin dirençli *S. aureus* ve KNS'ler, vankomisin dirençli *Enterococcus spp.* türleri "dirençli bakteri grubu" olarak alındı.

Özellikli direnci olmayan bakteriler "duyarlı bakteri grubu" olarak adlandırıldı. Bu iki grup arasında eşlik eden komorbid faktörler, kan kültürü alımından önce girişimsel işlem uygulaması, son üç ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü, ameliyat öyküsü, son üç ay içerisinde hastane yatış ve hastane enfeksiyonu öyküsü karşılaştırıldı.

Brucella ve *Candida* türleri bu gruplara dahil edilmedi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Hasta takip formlarıyla toplanan veriler Microsoft Excel programına kaydedildi. Sürekli değişkenler rakam olarak, kategorik değişkenler ise 0 ve 1 şeklinde kaydedilerek SPSS 17.0 for Windows programına aktarıldı. Verilerin karşılaştırmasında sürekli değişkenler için Student t testi ve kategorik değişkenler için Pearson chi-square testi kullanıldı. *p* değeri< 0,05 olan değişkenler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri ve Mikrobiyolojik Bulgular

15.05.2017- 15.11.2017 arası altı aylık dönemde hastanemizde yatmış veya ayaktan tedavi almış olan, kan kültüründe üreme sonucu kan dolaşımı enfeksiyonu kabul edilen toplam 222 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın yapıldığı altı aylık dönemde laboratuvarımıza toplam 6977 erişkin kan kültürü şişesi kabul edildi. Bu şişelerden 265 tanesinde meydana gelen üreme (%3,79) kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Hastalar 18 ile 99 yaş arasında olup ortalama yaş 64±19,3, ortanca değer 67(49,7-80) olarak saptandı. Hastaların %47,3'ü kadın (n=105), %52,7'si erkekti (n=117). Vakaların demografik ve izolatların antimikrobiyal direnç özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların yaş dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

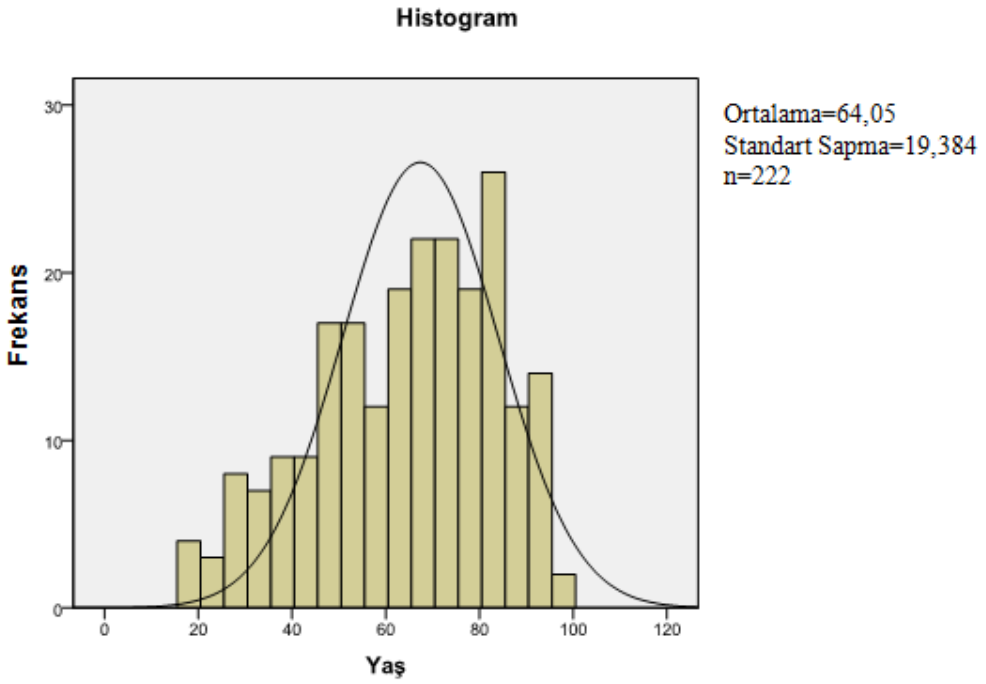
Bu dönemde toplam 222 hastadan 232 etken saptandı. 24 hastada polimikrobiyal bakteriyemi (%10,3) tespit edildi. Polimikrobiyal üreme saptanan 24 atağın 23'ünde en az bir gram negatif etken tespit edildi. Üremelerden 92 (%41,4)'si GSBL, KD, metisilin veya vankomisin direncinden birini göstermekteydi (Tablo 5).

Kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açan mikroorganizma dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur. 232 mikroorganizmanın en büyük bölümünü Gram negatif bakteriler (n=138-%59,5), gram pozitif bakteriler (n=85-%36,6) ve nonfermantatif bakteriler (n=37-%15,9) oluşturmuştur.

Gram negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonuna sahip hasta sayısı 132 , sıklığı %59,4, gram pozitif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonuna sahip hasta sayısı 82, sıklığı %36,9, *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonuna sahip hasta sayısı 5, sıklığı %2,2 ve anaerop bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonuna sahip hasta sayısı 3, sıklığı %1,35 olarak belirlendi.

Gram negatif bakteriyemilerde en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre; *E. coli* (n=53-%22,8), *K. pneumoniae* (n=26-%11,2), *P. aeruginosa* (n=17-%7,3), *A. baumannii* (17-%7,3), *Enterobacter spp* (11-%4,7)'dir.

Gram pozitif bakteriyemilerde en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre *S. aureus* (n=35-%15,1), KNS (n=31-%13,4), *Enterococcus spp* (n=14-%6)'dir.



Şekil 1. Hastaların Yaş Dağılımı

Tablo 5. Vakaların Demografik ve Direnç Özellikleri

Yaş	ortalama yaş 64±19,3 ortanca değer 67(49,7-80)
n(%)	222 (100)
Kadın	105 (47,3)
Erkek	117 (52,7)
Polimikrobiyal Bakteriyemi	24 (10,3)
Dirençli Bakteri İzole Edilen Hasta Sayısı	92 (41,4)
MRSA	6 (17,1)
MRKNS	20 (64,5)
VRE	3 (23)
GSBL *E.coli*	32 (60,3)
GSBL *K.pneumoniae*	13 (50)
GSBL *Enterobacter spp*	3 (27,2)
KD *K.pneumoniae*	6 (23)
KD *Pseudomonas spp*	3 (17,6)
KD *Acinetobacter spp*	14 (82,3)

MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*, MRKNS: Metisilin Dirençli *S. aureus*, VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, KD:Karbapenem Direnci

Tablo 6. Kan Kültüründe Etken Olarak Değerlendirilen Mikroorganizmaların Dağılımı

Patojen	**n**	**(%)**
Gram Pozitif	85	36,6
Staphylococcus aureus	35	15,1
Koagülaz negatif stafilokok	31	13,4
S. epidermidis	16	6,8
S. hominis	7	3
S. haemolyticus	4	1,7
S. capitis	1	0,4
S. lugdunensis	1	0,4
S. species	1	0,4
Enterococcus spp	14	6
E. faecalis	8	3,4
E. faecium	5	2,1
E. casseliflavus	1	0,4
Streptococcus spp	5	2,1
Gram Negatif	138	59,5
Enterobacteriaceae	101	43,5
Escherichia coli	53	22,8
Klebsiella pneumoniae	26	11,2
Enterobacter spp	11	4,7
Morganella morganii	4	1,7
Proteus spp	3	1,3
Serratia marcescens	2	0,9
Salmonella spp	2	0,9
Nonfermantatif	37	15,9
Pseudomonas spp	17	7,3
Acinetobacter spp	17	7,3
Stenotrophomonas	3	1,3
Brucella spp	1	0,4
Anaerop	3	1,3
Bacteroides spp	2	0,9
Clostridium spp	1	0,4
Candida spp	5	2,2
Toplam	232	100,0

4.2. Vakaların Tanılara Göre Dağılımı

Vakaların tanılara göre dağılımı Tablo 7'de belirtilmiştir. En sık tanılar sırasıyla, ürosepsis (n=54-%24,3), üriner sistem hastalıkları (n=27-%12,2) ve neoplazmlar (n=26-%11,7) olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. Vakaların Tanılara Göre Dağılımı

ICD-10 Ana Tanı Kodları*	n	(%)
Deri ve Derialtı Dokunun Hastalıkları	4	1,8
Dolaşım Sistemi Hastalıkları	18	8,1
Endokrin Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları	5	2,3
Enfeksiyöz ve Paraziter Hastalıklar	15	6,8
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	15	6,8
Gebelik ve Buna Bağlı Durumlar	1	0,5
İnfektif Endokardit	6	2,7
Kas, İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	7	3,2
Neoplazmlar	26	11,7
Semptomlar,Anormal Klinik ve Laboratuvar Bulguları	18	8,1
Serebrovasküler Hastalıklar	17	7,7
Travma,Yaralanma Zehirlenme	9	4,1
Üriner Sistem Hastalıkları	27	12,2
Ürosepsis	54	24,3
Toplam	**222**	**100**

* ICD kodları Sağlık Bakanlığı'nın surveyans verilerinden alınmıştır.

4.3. Vakaların Grubunun Kliniklere Göre Dağılımı

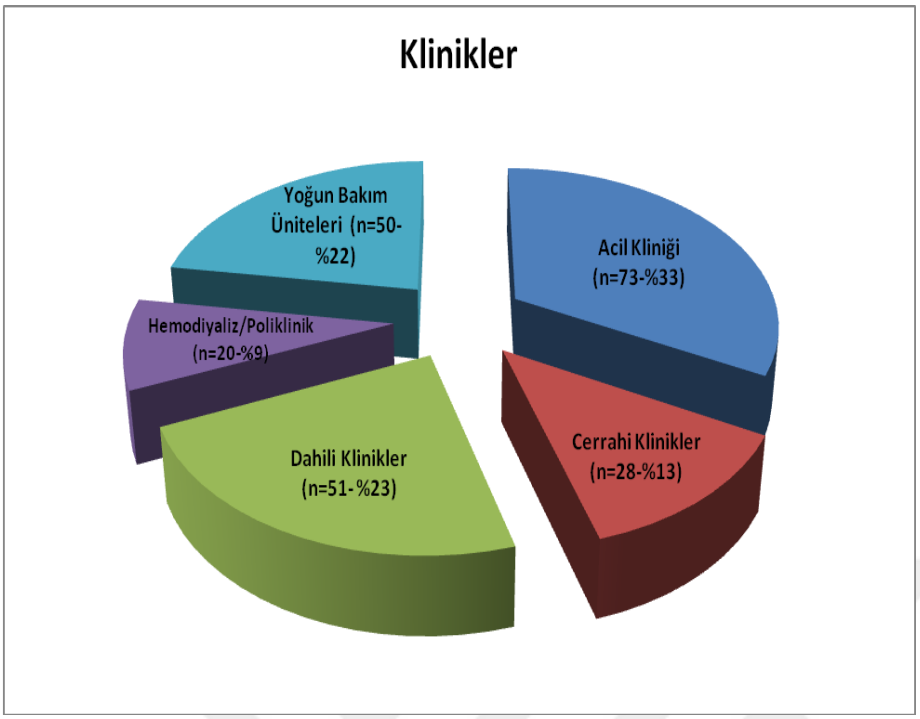
Kan dolaşımı enfeksiyonu olarak değerlendirilen hastaların servislere göre detaylı dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğunu 73 (%32,9) hasta ile acil servisten gelen hastalar oluşturmuştur. Bunu yoğun bakım üniteleri (n=50-%22,5) ve dahiliye servisleri (n=20-%9) izlemiştir. Hastaların genel olarak servislere göre dağılım grafiği Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 8. Vaka Grubunun Servislere Göre Dağılımı

Servis Dağılımı	n	(%)
Acil Servis	73	32,9
Beyin Cerrahi Servisi	5	2,3
Enfeksiyon Servisi	12	5,4
Dahiliye Servisi	20	9,0
Genel Cerrahi Servisi	6	2,7
Hemodiyaliz Ünitesi	18	8,1
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi	5	2,3
Kardiyoloji Servisi/KVC Servisi	5	2,3
Kulak Burun Boğaz Servisi	1	,5
Nefroloji Servisi	3	1,4
Nöroloji Servisi	7	3,2
Ortopedi Servisi	3	1,4
Yoğun Bakım Üniteleri[1]	50	22,5
Plastik Cerrahi Servisi	2	0,9
Poliklinikler[2]	2	0,9
Radyasyon Onkolojisi Servisi	5	2,3
Üroloji Servisi	5	2,3
Toplam	222	100,0

[1]Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım, Koroner Yoğun Bakım ,KVC Yoğun Bakım,Nöroloji Yoğun Bakım ve Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerini kapsamaktadır.

[2]Kan kültürlerinden biri büyük enfeksiyon ve biri tıbbi onkoloji polikliniğinden alınmıştır.

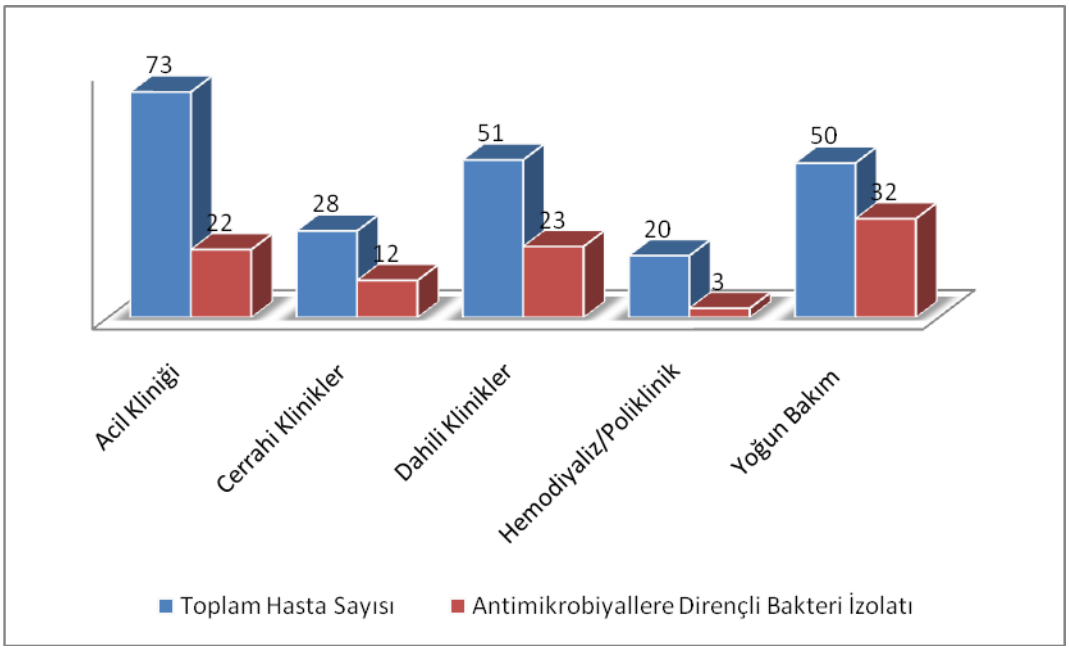


Klinikler	n
Acil Kliniği	73
Cerrahi Klinikler	28
Dahili Klinikler	51
Hemodiyaliz/Poliklinik	20
Yoğun Bakım Üniteleri	50
Toplam	**222**

Şekil 2. Vakaların Kliniklere Göre Dağılımı

4.4. Servislere Göre Antimikrobiyallere Dirençli Bakteri Oranı

En çok dirençli bakteri izole edilen servisin yoğun bakım olduğu (n=32-%64) görülmüştür. Direnç oranları; dahili kliniklerde %45 (n=23), cerrahi kliniklerde %42,8 (n=12), acil serviste %30,1 (n=22), hemodiyaliz/polikliniğinde %15 (n=3) idi. (Şekil3)



Şekil 3. Servislere Göre Direnç Oranları

4.5. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

4.5.1. Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

E. coli, K. pneumoniae izolatlarının, *Enterobacteriaceae* türlerinin , *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* suşlarının antibiyotik direnç oranları sırasıyla Tablo 9,10 ve 11'de verilmiştir. Özetle:

- ✓ *E. coli* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler; karbapenemler (%100), tigesiklin (%96), amikasin (%92,5) ve sefoksitin (%86,9); en dirençli antibiyotikler ampisilin (%74), piperasilin (%75) ve sefuroksim (%66); GSBL pozitiflik oranı %60,3 'dü.
- ✓ *K.pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler; sefoksitin (%89,4), imipenem (%80,8) ve ertapenem (%76,9) en dirençli antibiyotikler ampisilin-sulbactam (%60), amoksisilin-klavunat (%60) ve sefolosporin grubu (%50), GSBL pozitiflik oranı %26,9, karbapenem direnç oranı %23 idi.
- ✓ *P. aeruginosa* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler; seftazidim (%94,1), amikasin (%93,3) ve gentamisin (%87,5), karbapenem dirençli *P. aeruginosa* oranı %17,6 idi.
- ✓ *Acinetobacter spp* 14'ü *Acinetobacter baumannii* , ikisi *Acinetobacter pitti,* biri *Acinetobacter junii* idi. *Acinetobacter baumannii* izolatları test edilen tüm antibiyotiklere dirençliydi. Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp* oranı %82,3 idi.

4.5.2. Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

- ✓ *Staphylococcus aureus,* KNS ve *Enterococcus spp* suşlarının antibiyotik direnç oranlari Tablo 12'de verilmiştir.
- ✓ *S. aureus* ve KNS'de en duyarlı olduğu antibiyotikler; glikopeptidler, linezolid ve TMP/SXT bulundu. MRSA oranı %17,1, MRKNS oranı %64,5 idi.
- ✓ *Enterococcus spp* türlerinde en duyarlı olduğu antibiyotikler; glikopeptidler ve linezolid bulundu. VRE oranı %23 idi.

Tablo 9. *E. coli* ve *K.pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotik	*Escherichia coli (53)*				*Klebsiella pneumoniae(26)*			
n(%)	S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam
AMPİSİLİN	13(26)		37(74)	50(100)	*	*	*	*
AMPİSİLİN/ SULBAKTAM	21(45,6)		25(54,4)	46(100)	8(40)		12(60)	20(100)
AMOKSİSİLİN-KLAVULANAT	23(48,9)		24(51)	47(100)	10(40)		15(60)	25(100)
PİPERASİLİN	11(22,9)	1(2,1)	36(75)	48(100)	7(27)	1(3,8)	18(69,2)	26(100)
PİPERASLİN-TAZOBAKTAM	39(75)	4(7,7)	9(17,3)	52(100)	16(61,5)		10(38,5)	26(100)
SEFEPİM	19(38,9)	2(4)	28(57,1)	49(100)	13(50)		13(50)	26(100)
SEFTRİAKSON	19(36,5)	1(2)	32(61,5)	52(100)	13(50)		13(50)	26(100)
SEFUROKSİM	18(34)		35(66)	53(100)	13(50)		13(50)	26(100)
SEFOKSİTİN	33(86,9)		5(13,1)	38(100)	17(89,4)		2(10,6)	19(100)
SEFTAZİDİM	24(47)	5(9,9)	22(43,1)	51(100)	13(50)		13(50)	26(100)
İMİPENEM	53(100)			53(100)	21(80,8)	1(3,8)	4(15,4)	26(100)
MEROPENEM	53(100)			53(100)	21(84)		4(16)	25(100)
ERTAPENEM	52(100)			52(100)	20(76,9)		6(23,1)	26(100)
AZTREONAM	20(43,4)		26(56,6)	46(100)	13(50)		13(50)	26(100)
SİPROFLOKSASİN	25(47,2)		28(52,8)	53(100)	11(42,3)	2(7,7)	13(50)	26(100)
AMİKASİN	49(92,5)	1(1.9)	3(5,7)	53(100)	25(96,1)		1(3,9)	26(100)
GENTAMİSİN	36(67,9)		17(32,1)	53(100)	14(53,8)		12(46,2)	26(100)
NETİLMİSİN	31(63,3)		18(36,7)	49(100)	14(56)		11(44)	25(100)
TİGESİKLİN	48(96)	2(4)		52(100)	11(44)	13(52)	1(4)	25(100)
TRIMETOPRIM SULFAMETOKSAZOL	29(54,7)		24(45,3)	53(100)	17(65,4)		9(34,6)	26(100)

***: Doğal Dirençlidir**

Tablo 10. *Enterobacteriaceae* türlerinin Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotik	*Enterobacteriaceae spp*[1]*(99)*			
n(%)	**S**	**I**	**R**	**Toplam(100)**
AMPİSİLİN	13(13,7)		82(86,3)	95(100)
AMPİSİLİN/ SULBAKTAM	37(48,7)		39(51,3)	76(100)
AMOKSİSİLİN-KLAVULANAT	36(39,6)		55(60,4)	91(100)
PİPERASİLİN	30(33,4)	2(2,2)	58(64,4)	90(100)
PİPERASLİN-TAZOBAKTAM	73(74,5)	4(4,1)	21(21,4)	98(100)
SEFEPİM	47(50,5)	3(3,3)	43(46,2)	93(100)
SEFOKSİTİN	52(78,8)		14(21,2)	66(100)
SAFTAZİDİM	54(55,6)	5(5,2)	38(39,2)	97(100)
SEFTRİAKSON	47(47,9)	2(2,1)	49(50)	98(100)
SEFUROKSİM	34(41,5)		48(58,5)	82(100)
İMİPENEM	89(91,8)	4(4,1)	4(4,1)	97(100)
MEROPENEM	94(95)	1(1)	4(4)	99(100)
ERTAPENEM	90(92,8)		7(7,2)	97(100)
AZTREONAM	49(50,5)	5(5,2)	43(44,3)	97(100)
CIPROFLOXACIN	52(52,5)	3(3)	44(44,5)	99(100)
AMİKASİN	93(97,8)	1(1,1)	1(1,1)	95(100)
GENTAMİSİN	68(68,7)		31(31,3)	99(100)
NETİLMİSİN	60(63,9)	2(2,1)	32(34)	94(100)
TİGESİKLİN	67(70,5)	20(21,1)	8(8,4)	95(100)
TRİMETOPRİM SULFAMETAKSAZOL	61(61,6)		38(38,4)	99(100)

[1] *Enterobacteriaceae* ailesinden *Salmonella* türleri çıkarılmıştır.

Tablo 11. ***Pseudomonas spp*** **ve** ***Acinetobacter spp*** **İzolatlarının Antibiyotik Direnç Oranları**

Antibiyotik	*Pseudomonas spp.(17)*				*Acinetobacter spp.(17)*		
n(%)	S	I	R	Toplam	S	R	Toplam
PİPERASİLİN	13(86,7)		2(13,3)	15(100)			
PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM	13(86,7)		2(13,3)	15(100)			
SEFEPİM	13(86,7)		2(13,3)	15(100)			
SEFTAZİDİM	16(94,1)		1(5,9)	17(100)			
İMİPENEM	15(88,2)	1(5,9)	1(5,9)	17(100)	3(17,6)	14(82,4)	17(100)
MEROPENEM	14(82,4)	3(17,6)		17(100)	3(17,6)	14(82,4)	17(100)
AZTREONAM	1(6,7)	12(80)	2(13,3)	15(100)			
SİPROFLOKSASİN	14(82,4)		3(17,6)	17(100)	2(12,5)	14(87,5)	16(100)
AMİKASİN	14(93,3)		1(6,7)	15(100)	3(17,6)	14(82,4)	17(100)
GENTAMİSİN	14(87,5)		2(12,5)	16(100)	3(17,6)	14(82,4)	17(100)
NETİLMİSİN	12(80)		3(20)	15(100)	2(11,7)	15(88,3)	17(100)
TRİMETOPRİM/SULFAMETAKSAZOL					3(17,6)	14(82,4)	17(100)

Tablo 12. Gram Pozitif Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotik	*Staphylococcus aureus (35)*			*Koagülaz negatif stafilokok (31)*			*Enterococcus spp(14)*		
n(%)	S	R	Toplam	S	R	Toplam	S	R	Toplam
PENİSİLİN (PARENTERAL)		31(100)	31(100)		10(100)	10(100)			
AMPİSİLİN		23(100)	23(100)		24(100)	24(100)	9(64,3)	5(35,7)	14(100)
AMOKSİSİLİN/ KLAVULANİK ASİT							9(64,3)	5(35,7)	14(100)
SEFOKSİTİN	29(82,9)	6(17,1)	35(100)	11(35,5)	20(64,5)	32(100)			
SİPROFLOKSASİN	32(91,4)	3(8,6)	35(100)	15(48,4)	16(51,6)	32(100)			
LEVOFLOKSASİN	32(91,4)	3(8,6)	35(100)	15(48,4)	16(51,6)	31(100)			
GENTAMİSİN	30(85,7)	5(14,3)	35(100)	20(64,5)	11(35,5)	31(100)	6(60)	4(40)	10(100)
TOBRAMİSİN	31(88,6)	4(11,4)	35(100)	19(61,3)	12(38,7)	31(100)			
VANKOMİSİN	35(100)		35(100)	31(100)		31(100)	10(77)	3(23)	13(100)*
TEİKOPLANİN	35(100)		35(100)	30(96,8)	1(3,2)	31(100)	13(92,9)	1(7,1)	14(100)
ERİTROMİSİN	30(85,7)	5(14,3)	35(100)	14(45,2)	17(54,8)	31(100)			
KLİNDAMİSİN	29(82,8)	6(17,2)	35(100)	21(70)	9(30)	30(100)			
KİNOPRİSTİN/DALFOPRUSTİN	34(97,1)	1(2,9)	35(100)	28(9,3)	3(9,7)	31(100)	4(100)		4(100)
TETRASİKLİN	27(77,1)	8(22,9)	35(100)	18(62,1)	11(37,9)	29(100)			
TİGESİKLİN	33(94,3)	2(5,7)	35(100)	31(100)		31(100)	8(88,9)	1(11,1)	9(100)
LİNEZOLİD	35(100)		35(100)	30(96,8)	1(3,2)	31(100)	14(100)		14(100)
DAPTOMİSİN	34(97,1)	1(2,9)	35(100)	29(96,7)	1(3,3)	30(100)			
FOSFOMİSİN	31(91,2)	3(8,8)	34(100)	24(88,9)	3(11,1)	27(100)			
FUSİDİK ASIT	33(94,3)	2(5,7)	35(100)	15(48,4)	16(51,6)	31(100)	**	**	
TMP / SXT	34(100)		34(100)	20(95,2)	1(4,8)	21(100)	1(7,1)	13(92,9)	14(100)

***Vankomisin doğal dirençli *Enterococcus casseliflavus* suşu vankomisin direnç oranına katılmamıştır**

**** Doğal dirençlidir**

4.6. Enfeksiyon Odakları ve Dirençli Ilişkisi

Hastalarda bulunan sepsis, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, damar içi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları ile direnç ilişkisine bakıldı. Sepsis tanısı konulan hastalarda direnç oranı, sepsis dışındaki hastalara göre daha yüksekti. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p* değeri <0,01).

Üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları bulunan hastalarda direnç oranı, bulunmayanlara göre yüksekti. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi(*p* değeri >0,05).

Tablo 13. Farklı enfeksiyon odakları ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

Enfeksiyon Odağı	**Hasta sayısı (n=217)**	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Sepsis	Var (n=111)	60(54,1)	**<0,01**
	Yok(n=106)	32(30,2)	
Pnömoni	Var(n=40)	15(37,5)	0,488
	Yok(n=177)	77(43,5)	
Üriner sistem enfeksiyonları	Var(n=76)	37(48,7)	0,169
	Yok(n=141)	55(39)	
Damar içi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları	Var(n=41)	14(34,1)	0,235
	Yok(n=176)	78(44,3)	
Cerrahi alan enfeksiyonları	Var(n=38)	19(50)	0,296
	Yok(n=179)	73(40,8)	
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Var(n=35)	12(34,3)	0,289
	Yok(n=182)	80(44)	
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	Var(n=6)	3(50)	0,700
	Yok(n=211)	89(42,2)	

4.7. Hastaların bulunduğu Servisler ile Direnç İlişkisi

Kan kültürü gönderilen acil, cerrahi, dahili, hemodiyaliz/poliklinik ve yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerin direnç ile ilişkisine bakıldı.Yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerde direnç oranı, yoğun bakım dışında gelen örneklere göre daha fazla idi. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p*=<0,01).

Dahili ve cerrahi kliniklerden gelen örneklerde direnç oranı, bu servisler dışında gelen örneklere göre fazla bulundu. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi(*p* değeri >0,05).

Tablo 14. Hastaların bulunduğu servisler ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

Klinikler	**Hasta Sayısı (n=217)**	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Acil Kliniği	Acil(n=72)	22(30,6)	0,013
	Acil Dışı(n=145)	70(48,3)	
Cerrahi Klinikler	Cerrahi(n=27)	12(44,4)	0,818
	Cerrahi Dışı(n=190)	80(42,1)	
Dahili Klinikler	Dahili(n=49)	23(46,9)	0,465
	Dahili Dışı(n=168)	69(41,1)	
Hemodiyaliz/Poliklinik	Hem/Polk(n=20)	3(15)	0,09
	Hem/Polk dışı(n=197)	89(45,2)	
Yoğun Bakım Üniteleri	Y.Bakım(n=49)	32(65,3)	**<0,01**
	Y.Bakım dışı(n=168)	60(35,7)	

Hem: Hemodiyaliz Ünitesi, Polk: Poliklinik, Y. Bakım: Yoğun Bakım Üniteleri

4.8. Komorbid Faktörler ile Direnç Varlığının İlişkisi

Hastalara eşlik eden koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, KOAH, orta veya ağır karaciğer hastalığı, metastatik solid tümör, nörolojik hastalıklar gibi komorbid faktörlerin direnç ile ilişkisine bakıldı.

Diyabet, KOAH, metastatik solid tümör, nörolojik hastalıkları bulunan hastalarda direnç oranı, komorbid faktörü olmayan hastalara göre fazla idi. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi(*p* değeri >0,05).

Tablo 15. Hastalardaki komorbid faktörler ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

Komorbid Faktörler	**Hasta Sayısı (n=217)**	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Koroner arter hastalığı	Var(n=76)	32(42,1)	0,949
	Yok(n=141)	60(42,6)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var(n=57)	20(35,1)	0,193
	Yok(n=160)	72(45)	
Diyabet	Var(n=54)	25(46,3)	0,528
	Yok(n=163)	67(41,1)	
KOAH	Var(n=11)	6(54,5)	0,534
	Yok(n=206)	86(41,7)	
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	Var(n=6)	1(16,7)	0,196
	Yok(n=211)	91(43,1)	
Metastatik solid tümör	Var(n=56)	27(48,2)	0,306
	Yok(n=161)	65(40,4)	
Nörolojik	Var(n=54)	25(46,3)	0,525
	Yok(n=162)	67(41,4)	

4.9. Girişimsel İşlem ile Direnç Varlığının İlişkisi

Hastalara kültür alımından önce diyaliz, üriner kateter, santral venöz kateter, gastrostomi ve jejunostomi tüp takılması, trakeostomi ve diğer girişimsel işlemler (nefrostomi, kolonoskopi, biyopsi, mekanik ventilasyon gibi) uygulanması ile dirençli bakteri üremesi arasında bir ilişki değerlendirildiğinde; üriner kateter takılan hastalarda direnç oranı, takılmayanlara göre fazla idi. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p* değeri <0,01).

Santral venöz kateter, gastrostomi ve jejunostomi tüp takılması, trakeostomi ve diğer girişimsel işlemler uygulanan hastalarda direnç oranı yüksek bulunmuştur. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi(*p* değeri >0,05).

Tablo 16. Hastalara girişimsel işlem yapılması ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

Kültürden önce girişimsel işlem	**Hasta sayısı (n=217)**	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Diyaliz	Var (n=46)	16(34,8)	0,239
	Yok(n=171)	76(44,4)	
Üriner kateter	Var(n=58)	38(65,5)	**<0,01**
	Yok(n=159)	54(34)	
Santral venöz kateter	Var(n=6)	4(66,7)	0,405
	Yok(n=211)	88(41,7)	
Gastrostomi ve jejunostomi tüp	Var(n=4)	3(75)	0,315
	Yok(n=212)	89(42)	
Trakeostomi	Var(n=5)	3(60)	0,653
	Yok(n=212)	89(42)	
Diğer girişimsel işlemler[1]	Var(n=67)	34(50,7)	0,122
	Yok(n=147)	58(39,5)	

[1]Nefrostomi, kolonoskopi, biyopsi, mekanik ventilasyon gibi işlemler diğer girişimsel işlemler olarak değerlendirildi.

4.10. Risk Faktörleri ile Direnç Varlığının İlişkisi

Hastaların yatarak ya da ayaktan ameliyat öyküsü, 3 ay içinde geniş spektrumlu veya 5 günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü, 3 ay içinde hastane yatış öyküsü gibi risk faktörleri ile direnç varlığının ilişkisine bakıldı. Bu risk faktörleri varlığında direnç oranı, risk faktörü olmayanlara göre fazla idi. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p* değeri <0,01).

Ayrıca hastalarda başka bir odakta aynı bakteri üremesi, hastane enfeksiyonu olması ve mortalite ile direnç arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldı. Hastane enfeksiyonu olan hastalarda direnç oranı, olmayan hastalara göre fazla idi. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p* değeri <0,01).

Başka bir odakta aynı bakteri üremesi olan hastalarda ve hastane içinde ölüm gelişen hastalarda direnç oranı yüksek bulundu. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi(*p* değeri >0,05).

Tablo 17. Risk faktörleri ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

Risk Faktörleri	**Hasta Sayısı (n=217)**	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Yatarak ya da ayaktan ameliyat öyküsü	Var(n=134)	68(50,7)	**0,002**
	Yok(n=83)	24(29,3)	
3 ay içinde geniş spektrumlu veya 5 günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü	Var(n=126)	63(50)	**0,008**
	Yok(n=91)	29(31,9)	
3 ay içinde hastane yatış öyküsü	Var(n=112)	57(50,9)	**0,009**
	Yok(n=105)	35(33,3)	
	Yok(n=113)	39(34,5)	
Başka bir odakta aynı bakteri üremesi	Var(n=62)	30(48,4)	0,259
	Yok(n=155)	62(40)	
Kaba mortalite[1]	Var(n=35)	19(54,3)	0,103
	Yok(n=180)	71(39,4)	

[1]İki hasta çalışmanın tamamlandığı tarihte hala hastanede olduğu için çalışmanın mortalite oranından çıkarılmıştır.

4.11. Ampirik Tedavi ile Direnç İlişkisi

Atakların %22'sinde ampirik antibiyotik tedavisi verilmemiş, etken belirlendikten sonra tedaviye başlanmıştır; %47,6'sında başlanan ampirik antibiyotik uygun başlanmış ve tedaviye devam edilmiş; %30'unda ampirik antibiyotik uygun başlanmamış ve kan kültüründe üreyen etkenin duyarlılığına göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmiştir. Altı hastanın ampirik antibiyotik tedavi verilerine ulaşılamamıştır.

Ampirik tedavisi uygun başlanan hasta grubu (n=101) ile uygun başlanmayan hasta grubu (n=63) arasında dirençli bakteri üremesi ile bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde, ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda direnç oranı, uygun ampirik tedavi başlanan hastalara göre fazla idi. Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p*=0,012).

Tablo 18. Ampirik tedavi ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı (n=164)	**Direnç varlığı n(%)**	***p* değeri**
Ampirik tedavi	**Uygun** (n=101)	36(35,6)	**0,012**[1]
	Uygun değil (n=63)	35(55,6)	

[1]Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda direnç oranı yüksektir.

4.12. Ampirik Tedavi ile Mortalite İlişkisi

Ampirik tedavi uygun başlanan hastalar ile başlanmayan hastalar arasında mortaliteyi etkileyecek bir ilişki olup olmadığına bakıldı.

Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda mortalite oranı, ampirik tedavi uygun başlanan hastalara göre fazla idi.Fark istatiksel olarak anlamlı bulundu(*p* değeri=0,043).

Tablo 19. Ampirik tedavi ile mortalite ilişkisi

	Hasta Sayısı (n=164)	**Mortalite n(%)**	***p* değeri**
Ampirik tedavi	**Uygun** (n=101)	13(12,7)	**0,043**[1]
	Uygun değil (n=63)	16(25,3)	

[1]Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda mortalite oranı yüksektir.

5. TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları, yüksek mortalite, morbidite, yüksek mali yük nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının ve buna bağlı gelişen sepsisin erken tanısı, ampirik antibiyotik tedavisinin akılcı yaklaşım ile uygulanması, doğru antibiyotik yönetimi morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır[74].

Amerika'da 2004 yılında Biedenbach ve ark.'nın [75] yaptığı çalışmada altı yıllık veriler incelenmiş, kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastaların hastaneye gelişlerindeki ilk tanıları üreyen bakterilere göre; *S.aureus* bakteriyemisi olanlarda kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner hastalıklar, yanık ve diyabet, koagülaz negatif stafilokok bakteriyemisi olanlarda prematüre ve yenidoğan hastalıkları, *E.coli* bakteriyemisi olan hastaların tanıları gastrointestinal, hepatik, idrar yolu hastalıkları ve maligniteler olarak tespit edilmiştir. 2016 yılında Ergönül ve ark. nın [76] yaptığı çalışmada ise Türkiye'den 17 yoğun bakım ünitesinin katıldığı gram negatif bakteriyemili hastalarda hastaneye gelişlerdeki ilk tanılar sıklık sırasına göre solid organ tümörü %17, hematolojik malignensi %22, nörolojik hastalık %14, travma %8, kardiyovasküler hastalıklar %8, renal hastalıklar %5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda vakaların tanıları sıklık sırasına göre; ürosepsis (%24), üriner sistem hastalıkları (%12), malignensiler (%11) ve dolaşım sistemi hastalıkları (%8)'dır. Üriner sistem hastalıklarının ve ürosepsisin hastanemizdeki bakteriyemi olgularında en fazla yeri kapladığı görülmektedir. Üreyen mikroorganizmalardan da en sık izole edilen bakterinin *E.coli* olması, hem nozokomiyal hem de toplum kökenli üriner sistem kaynaklı bakteriyemilerin de sıklıkla *E. coli'*ye bağlı olduğunu doğrular. Ergönül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk sırada olan solid ve hemotolojik tümörler çalışmamızda ürosepsisten sonra ikinci büyük grubu oluşturmuştur. Bu durum büyük olasılıkla Ergönül arkadaşlarının çalışmasının yoğun bakım ünitelerinde yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamıza hastanemizdeki tüm servisler dahil edildiğinden ve toplumda ve hastanede yatan hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon türü üriner sistem enfeksiyonları olduğundan sıralamada ilk sırada ürosepsisin olması beklenebilecek bir sonuçtur [77].

Tabah ve ark. [4, 78] 2012'de 24 ülke 162 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada gram negatif bakteriyemilerin daha yüksek oranda görüldüğünü ve gram negatif bakterilerin son yirmi yılda gram pozitif bakterilerin ve mantarların yerini almaya başladığını tespit etmişlerdir. Avrupa ülkelerinde en sık izole edilen bakteri *E.coli,* sonra *S. aureus* iken, Amerika'da en sık izole edilen *S. aureus,* ikincisi *E. coli*'dir [4]. Çalışmamızda da; 232 mikroorganizmanın en büyük bölümünü gram negatif bakteriler (%59,5), sonra gram pozitif bakteriler (%36,6) oluşturmuştur. Çalışmamızda en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre; *E. coli* (%22,8), *S. aureus* (%15,1), KNS (%13,4), *K. pneumoniae* (%11,2), *P. aeruginosa* (%7,3), *A. baumannii* (%7,3), *Enterobacter spp* (%4,7)'dir.

2017 yılında yayınlanan, çoğunluğunu kan kültürü izolatlarının oluşturduğu Türkiye'den de farklı coğrafi bölgelerden seçilmiş 105 laboratuvarın çalışmaya katıldığı WHO CAESAR (Central Asian And Eastern European Surveillance Of Antimicrobial Resistance) raporuna göre en fazla izole edilen bakteriler sırasıyla *E.coli, K. pneumoniae, A. baumannii* ve *Enterococcus spp*'dir [79]. Tabah ve ark. [78] 2012'de 24 ülke 162 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada *Acinetobacter spp.* (%12,2), *Klebsiella spp*.(%11,9), *Pseudomonas spp.* (%11,4), *Enterococcus spp* (%10,9), KNS (%10,7) en sık izole edilen kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri olarak tespit edilmiştir. Wilson ve ark. [4] 2004-2008 yılları arasında İngiltere'deki laboratuvarların %90'nın katıldığı çalışmada en sık bakteriyemi etkenlerini *E. coli* (%23), koagülaz negatif stafilokok (%16,9) ve *S. aureus* (%11,4) bulmuşlardır. 2014 yılında Hindistan'da Matur ve ark. [80] travma merkezinde yaptıkları çalışmada sıklık sırasına göre bakteriler; *A. baumannii* (%21,5) *K. pneumoniae* (%18), *S. aureus* (%14,5) idi. 2015 yılında Kanada'da Sligl ve ark. [55] yoğun bakım ünitesinde gram negatif bakteriyemi tespit ettikleri çalışmada sıklık sırasına göre bakteriler *E. coli* (%21), *P. aeruginosa* (%18), *Klebsiella spp* (%16) dir. Yine 2016 yılında Ergönül ve ark. [76] 17 yoğun bakım ünitesinden gram negatif bakteriyemi tespit ettikleri çalışmada; *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24), *P. aeruginosa* (%9), *E. cloacae* (%4) en sık etkenler olarak saptanmıştır.

Gram negatif bakteriyemilerin son yıllarda giderek artan oranlarda bildirilmesinin nedenleri arasında gram negatif bakterilerde gelişen çoklu ilaç direncine rağmen aynı oranda yeni ve etkili antibiyotik keşfedilememesi, gram negatif

bakteriyemilerin üriner sistem ve pulmoner sistem enfeksiyonlarına sekonder olarak gelişmesi ve hastane enfeksiyonuna neden olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* prevalansının artmış olması sayılabilir [81].

Çalışmamızda *E. coli* antibiyotik direnç oranları sırasıyla ampisilin (%74), AMC (%51), piperasillin-tazobactam (%17,3), seftriakson (%61,5), seftazidim (%43,1), gentamisin (%32,1), amikasin (%5,7), siprofloksasin (%52,8) bulunmuştur. Karbapenemlerin tümü etkili olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* de üçüncü kuşak sefolosporin ve florokinolon direncinin yüksek olması dikkat çekicidir. GSBL oranı %60,3'tür. WHO CAESAR 2017 raporunda Türkiye verilerine göre antibiyotik direnç oranları çalışmamızla benzer şekilde sırasıyla ampisilin (%79), AMC (%63), piperasillin-tazobactam (%23), seftriakson (%51), seftazidim (%44), gentamisin (%27), amikasin (%1), siprofloksasin (%50) ve karbarpenem direnci (%3) tespit edilmiştir [79].

Çalışmamızda *K. pneumoniae* antibiyotik direnç oranları sırasıyla AMC(%60), piperasillin-tazobactam (%38,5), seftriakson (%50), seftazidim (%50), ertapenem (%23,1), karbapenem (%15), gentamisin (%46,2), amikasin (%3,9), siprofloksasin (%50) bulunmuştur. *K. pneumoniae* GSBL oranı %50, karbapenem direnç oranı ise %23 tespit edilmiştir. WHO CAESAR 2017 raporunda Türkiye verilerine göre *K. pneumoniae* antibiyotik direnç oranları çalışmamızla benzer şekilde sırasıyla AMC (%77), piperasillin-tazobactam (%59), seftriakson (%68), seftazidim (%71), ertapenem (%46), karbapenem (%30), gentamisin (%48), amikasin (%22), siprofloksasin (%55) tespit edilmiştir [79].

Literatürde Dünya'nın farklı yerlerinden bildirilen GSBL oranları; Hindistan'da Nasa ve ark. [82] 2012'de yoğun bakımda izole ettikleri *E. coli* suşlarında %71,8, *Klebsiella spp* suşlarında ise, %91,7 olarak saptanmıştır. Çin'de Sakellariou ve ark. [83] tarafından 2016'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada 240 gram negatif bakteriyeminin %73,1'i GSBL pozitif *E. coli*, %27,2'i ise GSBL pozitif *K. pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Türkiye'den Gür ve ark. [84] tarafından 2007 yılında yapılan, gram negatif izolatları inceleyen HİTİT çalışmasının, kan izolatlarında *E. coli* suşlarının %39,7'sinde ve *K. pneumoniae* suşlarının %38,8'inde GSBL üretimi saptanmıştır.

WHO CAESAR 2017 raporunda Türkiye verilerine göre *K. pneumoniae* de karbapenem direnç oranı %30, *P. aeruginosa*'da karbapenem direnç oranı %37, *Acinetobacter spp* karbapenem direnç oranı %92 bulunmuştur. Tabah ve ark. [78]

2012'de 24 ülke 162 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada karbapenem direnç oranları; *Acinetobacter* spp.'de %69, *K. pneumoniae* %38, *Pseudomonas* spp. %37, *Enterobacter spp.* %5.7 *ve E. coli* %1 olarak bulunmuştur. İtalya'da Boncagni F. ve ark. [85] 2015'te yaptıkları başka bir çalışmada ise; karbapenem dirençli suşların yüksek oranda *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarında saptandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* de karbapenem direnç oranı %23, *Pseudomonas spp* karbapenem direnç oranı %17,6, *Acinetobacter spp* karbapenem direnç oranı %82,3 bulunmuştur. Karbapenem dirençli suşlar, genellikle diğer antibiyotiklere de dirençli olmaları nedeniyle tedavi seçeneğini kısıtlamakta ve tedavisi daha zor, mortalitesi daha yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Acinetobacter spp* ve *K. pneumoniae* karbapenem direnç oranlarının yüksek olması ve bu klonların hastane ortamında yayılması hastane enfeksiyonu açısından endişe vericidir [86].

Kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açan etkenler, gram negatiflerden sonra en sık gram pozitif bakterilerdir [78]. Çalışmamızda gram pozitif bakteriyemilerde en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre *S. aureus* (%15,1), KNS (%13,4), *Enterococcus spp* (%5,6)'dir.

WHO CAESAR 2017 raporunda Türkiye MRSA oranı %23 saptanmıştır.Bu oran Türkiye'ye yakın diğer ülkelerdeki oranlarla benzerdir [79]. Dünyanın çeşitli ülkelerinde stafilokok kökenleri arasında metisilin direncini %6-57 arasında değişebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Fransa'da 2003-2010 yılları arasında kan kültürleri ile yapılan sekiz yıllık bir çalışmada MRSA oranı %6,45, MRKNS oranı %61,2'dir [87]. Amerika'da 49 hastanede kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edilen hastalarda yapılan yedi yıllık çalışmada MRSA oranı yıllara göre %22-%57 arasında değişmektedir [88]. Nepal'de 2015-2016 yılları arasında hem yetişkin hem çocuk hastaları kapsayan çalışmada MRSA oranı %31,4 bulunmuştur [89]. Çalışmamızda ise metisilin direnç oranı *S. aureus*'ta %17,1, KNS'de %64,5 tespit edilmiştir.

Enterokok türleride kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonları da ilk kez 1980'li yıllardan sonra artarak dünya çapında bir sorun oluşturmaya başlamıştır. 1997-2002 yılları arasında yapılan çok merkezli SENTRY çalışmasında, *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci Fransa'da %0,8, İtalya'da %24,2, ABD'de ise %76,3, İngiltere'de

% 66,7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmanın Türkiye sonuçları *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerindeki vankomisin direnç oranları sırasıyla %0 ve %8,6'dır [75]. WHO CAESAR 2017 raporunda Türkiye verilerine göre *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerindeki vankomisin direnç oranları sırasıyla %1 ve 15'dir [79]. Çalışmamamızda vankomisin direnci *E. faecalis*'te saptanmamıştır. Toplam beş *E. faecium* izolatında vankomisin direnci %60 bulunmuştur. VRE oranımız CAESAR 2017 raporundaki orana göre yüksektir. SENTRY çalışmasındaki ABD ve İngiltere oranlarına benzerdir.

Hastanemizde bakteriyemi kabul edilen hastaların örnekleri en sık acil servisten (%32,9), yoğun bakım ünitelerinden (%22,5) ve dahili servislerden (%9) gelmiştir. Servislere göre direnç oranlarına baktığımızda en yüksek oranı yoğun bakım üniteleri (%64) oluşturmuştur. Bunu dahili klinikler (%45), cerrahi klinikler (%42,8) takip etmektedir.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde direnç oranının yüksek olmasının nedenleri komorbidite oranlarının yüksekliği, immunite yetersizliği ve hastaların genel durumunun bozuk olması olabilir. Bu yüzden yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha sıkı uygulanması, gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması ve yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların kısa sürede bu ünitelerden çıkarılması kan dolaşımı enfeksiyonlarının kontrolünü sağlamada önemli unsurlardır [90].

Kan dolaşımı enfeksiyonları hayatı tehdit eden sepsis durumuna kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastalarda antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması florada önemli değişikliklere neden olarak duyarlı bakterileri ortadan kaldırır, dirençli suşlar ön plana çıkar. Sepsis tanısı konulan hastalarda üreyen mikroorganizmaların çoklu antibiyotik direnci göstermeleri ciddi sorun yaratmaktadır. Personel ve hemşire sayısının yetersizliği, hastanede uzamış kalış süreleri, gereksiz ve uzun invaziv uygulamalar dirençli mikroorganizmaların sepsis hastalarında etken olmasına zemin hazırlamaktadır [91, 92]. Çalışmamızda sepsis tanısı konulan hastalarda direnç varlığı, sepsis dışı hastalara göre fazla bulunmuştur(p<0,01). Üriner sistem, cerrahi alan ve santral sinir sistemi enfeksiyonları bulunan hastalarda da direnç oranı istatiksel olarak anlamlı olmasa da yüksektir.

2011 yılında Marra ve ark. [81] yaptığı, 2563 vakanın incelendiği çalışmada komorbid hastalıklardan sık olanlar sırasıyla malignensiler (%24,2), nörolojik

hastalıklar (%12,1) ve KVS hastalıklar (%11,4), Fransa'da 2002 yılında Garrouste-Orgeas ve ark. [90] yaptığı çalışmada komorbid hastalıklardan en sık DM (%13) ve KOAH (%6) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise komorbid hastalıklardan en sık KVS hastalıklar (%35), malignensiler (26,1) ve diyabet (%24,8) saptanmıştır. Komorbid hastalıklardaki oransal farklılıklar hastanelerin hasta profilleri, ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile alakalı olabilir.

2016 yılında Ergönül ve ark. [76] yaptığı çalışmada Türkiye'den 17 yoğun bakım ünitesinin katıldığı gram negatif bakteriyemili hastalarda; son üç ay içinde antibiyotik kullanımı %65, ameliyat geçirme öyküsü %39 olarak bulunmuştur. Mortalite ile ilişkisine bakılmış, anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ise son üç ay içinde antibiyotik kullanımı %50, ameliyat geçirme öyküsü %60, beş günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü %56 idi. Bu risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda dirençli bakteri üreme oranı, bulunmayan hastalara göre fazla tespit edilmiştir (p<0,01).

2011 yılında Marra ve ark.'nın [81] yaptığı çalışmada girişimsel risk faktörleri oranları; santral venöz kateter %70, üriner kateter %40, mekanik ventilasyon oranı %33 olarak tespit edilmiştir. 2016 yılında Ergönül ve ark. [76] yaptığı çalışmada santral venöz kateter girişiminin %58 olduğu ve bunun mortalite ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarda üriner kateter takılma oranı %26 bulunmuştur. Üriner kateter girişimi olan hastalarda dirençli bakteri üremesi, takılmayanlara göre daha yüksektir (p <0,01). Diğer girişimsel işlemlerde de direnç oranı istatiksel olarak anlamlı olmasada yüksek bulunmuştur.

Hastanede yatış öyküsü (özellikle YBÜ), son 3 ay içinde antibiyotik kullanılması, yatarak ya da ayaktan ameliyat öyküsü, trakeostomi, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, üriner kateter, gastrostomi ve jejunostomi tüp gibi invaziv girişimler dirençli kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesinde önemli risk faktörleri arasındadır [78, 81]. Özellikle kateter takılan hastaların yaklaşık %20-30'unda bir haftadan sonra bakteriüri ya da kandidüri oluşmakta, her gün bu risk artmaktadır ve uzun süreli kateterizasyon sonrası tüm hastalarda üriner sistem enfeksiyonu gelişmektedir. Bu hastalarda bakteriyemi de önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır [93]. Hastanemizdeki ürosepsis tanılı hastaların en yüksek oranı oluşturması ve üriner kateter takılan hastalarda direnç oranlarının yüksek olması da bu verilerle örtüşmektedir.

Üriner kateter takılmasından sonra kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemek için, kateterin gerekliliğini sorgulamak, mümkünse kateterden kaçınmak, gerekliyse kısa sürede takılıp değiştirilmesini sağlamak ve bu hastalarda yakın bakım ve izlem önemlidir [93].

Çalışma vakalarının %10,3 polimikrobiyal bakteriyemiydi, çalışmalarda farklı polimikrobiyal bakteriyemi oranları bildirilmiştir. 2010 yılında Chang ve ark. [94] yaptığı çalışmada %28, 2011 yılında Marra ve ark.'nın [81] yaptığı çalışmada %4,5, 2012'de Sligl ve ark. [55] yaptığı çalışmada %19 [55] olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda mortalite oranı %16,8 tespit edilmiştir. Fransa'da Garrouste-Orgeas ve ark.'nın [90] yaptığı bir yıllık çalışmada YBÜ'deki kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulan hastaların %46'sı mortal seyretmiştir, fakat ampirik antibiyotik tedavisinin mortalite ile ilgisi gösterilememiştir. Amerika'da Emad ve ark.'nın [95] yaptığı iki yıllık çalışmada kan dolaşımı enfeksiyon vakalarının %29,9'unda başlangıç ampirik tedavisi uygunsuzdur ve mortalite bu vakalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kanada'da Sligl ve ark. [55] YBÜ'nde yaptıkları çalışmada mortalite oranı %49 bulunmuş ve yetersiz ampirik antimikrobiyal tedavinin mortalite oranını arttırdığı gösterilmiştir. 2016 yılında Ergönül ve ark. nın [76] yaptığı çalışmada Türkiye'den 17 yoğun bakım ünitesinin katıldığı gram negatif bakteriyemi olan hastalarda mortalite oranı %44 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kan kültürü örnekleri sadece yoğun bakım ünitesi değil tüm hastane servislerinden geldiği için, hastanemizdeki mortalite oranının diğer çalışmalara göre düşük olmasının sebebi bu şekilde açıklanabilir. Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda mortalite oranının, ampirik tedavi uygun başlanan hastalara göre fazla olduğu tespit edilmiştir (*p* değeri=0,043).

Hastanemizde %47,6 atakta ampirik antimikrobiyal tedavi uygun başlanmış ve devam edilmiştir. Buradan hastanemizde görülen atakların yaklaşık yarısında başarılı bir ampirik antimikrobiyal tedavinin başlandığı sonucu çıkartılabilir. Ampirik tedavilerdeki uygunsuzluk dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların oranının yüksek olmasıyla ilişkilidir. Tek başına *E. coli'*de GSBL oranımız %60'dır. Bakteriyemi ve sepsis olgularında *K. pneumoniae* içinde karbapenemlere direnç oranlarındaki artış çarpıcıdır. *A.baumannii* tüm antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç geliştirmektedir. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Son yıllarda

artan direnç oranları ve kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, doğru antibiyotik seçimi ve uygun süre antibiyotik kullanımı önemlidir. Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik yaptığımız bu çalışma ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından faydalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda en sık görülen mikroorganizmalar; gram negatif bakteriler (%59,4), gram pozitif bakteriler (%36,9), *Candida* türleri (%2,2) ve anaerop bakteriler (%1,35) olarak belirlenmiştir. *E. coli* izolatlarında üçüncü kuşak sefolosporin, florokinolon direncinin yüksek olması ve GSBL oranının %60 olması, *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranlarının (%23) yüksek olması, *A. Baumaniii* izolatlarının test edilen tüm antibiyotiklere dirençli olması dikkat çekici ve endişe vericidir. En fazla dirençli bakteri izole edilen bölümün yoğun bakım olduğu saptanmıştır. Sepsis tanısı konulan, üriner kateter takılan ayrıca yatarak ya da ayaktan ameliyat öyküsü, üç ay içinde geniş spektrumlu veya beş günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü, üç ay içinde hastane yatış öyküsü gibi risk faktörleri varlığı olan hastalarda dirençli bakteri üremesi yüksek bulunmuştur.

Ampirik tedavi uygun başlanmayan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Sonuçlarımız hastanemizde uygun antibiyotik seçimi için kılavuz olabilecek veriler içermektedir. Her hastanenin akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirlemesi için kendi verilerini oluşturması ve enfeksiyon hastalıkları ile tıbbi mikrobiyologların yakın işbirliği içinde çalışması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wayne, P., *Principles and procedures for blood cultures; approved guideline, CLSI document M47-A.* Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2007.
2. Laupland, K., *Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies.* Clinical microbiology and infection, 2013. **19**(6): p. 492-500.
3. Munford, R.S., *Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia.* Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2006. **1**: p. 467-496.
4. Wilson, J., et al., *Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008.* Clinical Microbiology and Infection, 2011. **17**(3): p. 451-458.
5. Centers for Disease Prevention and Control. *Data & Reports*. 2017, August 25; Available from: https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html.
6. Baron, E., et al., *Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology (Cumitech) 1C: Blood Cultures IV*. 2005, ASM Press.
7. Weinstein, M.P. and G.V. Doern, *A critical appraisal of the role of the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of bloodstream infections.* Journal of clinical microbiology, 2011. **49**(9 Supplement): p. S26-S29.
8. Cockerill III, F., et al., *Optimal testing parameters for blood cultures.* Clinical Infectious Diseases, 2004. **38**(12): p. 1724-1730.
9. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, *Kan Dolaşımı Örnekleri.* 2017, eylül.
10. Weinstein, M.P., *Blood culture contamination: persisting problems and partial progress.* Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(6): p. 2275-2278.
11. Han, X. and A. Truant, *The detection of positive blood cultures by the AccuMed ESP-384 system: the clinical significance of three-day testing.* Diagnostic microbiology and infectious disease, 1999. **33**(1): p. 1-6.
12. Wilson, M.L., et al., *Recovery of clinically important microorganisms from the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days.* Diagnostic microbiology and infectious disease, 1993. **16**(1): p. 31-34.
13. Barenfanger, J., C. Drake, and G. Kacich, *Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing.* Journal of clinical microbiology, 1999. **37**(5): p. 1415-1418.
14. Beekmann, S., et al., *Effects of rapid detection of bloodstream infections on length of hospitalization and hospital charges.* Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(7): p. 3119-3125.
15. Richter, S., et al., *Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm.* Journal of clinical microbiology, 2002. **40**(7): p. 2437-2444.
16. Raad, I., et al., *Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections.* Annals of Internal Medicine, 2004. **140**(1): p. 18-25.
17. Baron, E.J., et al., *A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) a.* Clinical infectious diseases, 2013. **57**(4): p. e22-e121.

18. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.* New England Journal of Medicine, 2003. **348**(16): p. 1546-1554.
19. Appleman, M.D., V.L. Sutter, and T.N. Sims, *Value of antibiotic prophylaxis in periodontal surgery.* Journal of periodontology, 1982. **53**(5): p. 319-324.
20. Madani, T., *Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia.* Infection, 2000. **28**(6): p. 367-374.
21. Neviere, R., P.E. Parsons, and G. Finlay, *Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis*. 2016, UpToDate.
22. Singer, M., et al., *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3).* Jama, 2016. **315**(8): p. 801-810.
23. Seymour, C.W., et al., *Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* Jama, 2016. **315**(8): p. 762-774.
24. Shankar-Hari, M., et al., *Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* Jama, 2016. **315**(8): p. 775-787.
25. Levy, M.M., et al., *2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference.* Intensive care medicine, 2003. **29**(4): p. 530-538.
26. Kaukonen, K.-M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(17): p. 1629-1638.
27. Churpek, M.M., et al., *Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2015. **192**(8): p. 958-964.
28. Garner, J.S., et al., *CDC definitions for nosocomial infections, 1988.* American journal of infection control, 1988. **16**(3): p. 128-140.
29. Horan, T.C., M. Andrus, and M.A. Dudeck, *CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting.* American journal of infection control, 2008. **36**(5): p. 309-332.
30. *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü* Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi. Ankara 2017.
31. Haley, R.W., et al., *Update from the SENIC Project: hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment.* American journal of infection control, 1985. **13**(3): p. 97-108.
32. Magill, S.S., et al., *Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections.* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(13): p. 1198-1208.
33. Safdar, N., C.J. Crnich, and D.G. Maki, *Nosocomial infections in the intensive care unit associated with invasive medical devices.* Current infectious disease reports, 2001. **3**(6): p. 487-495.
34. Schleifer, K., *Gram-positive cocci.* Bergey's manual of systematic bacteriology, 1986. **2**: p. 999-1103.
35. Becker, K., R.L. Skov, and C. von Eiff, *Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci*, in *Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition*. 2015, American Society of Microbiology. p. 354-382.

36. Weiner, L.M., et al., *Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014.* infection control & hospital epidemiology, 2016. **37**(11): p. 1288-1301.
37. Moss, R. and B. Munt, *Injection drug use and right sided endocarditis.* Heart, 2003. **89**(5): p. 577-581.
38. García-Álvarez, L., et al., *Meticillin-resistant Staphylococcus aureus with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study.* The Lancet infectious diseases, 2011. **11**(8): p. 595-603.
39. Chambers, H.F., *Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications.* Clinical microbiology reviews, 1997. **10**(4): p. 781-791.
40. Lentino, J.R., M. Narita, and V. Yu, *New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2008. **27**(1): p. 3-15.
41. Cosgrove, S.E., et al., *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis.* Clinical infectious diseases, 2003. **36**(1): p. 53-59.
42. de Kraker, M.E., et al., *The clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011.
43. Pfaller, M.A. and L.A. Herwaldt, *Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci.* Clinical Microbiology Reviews, 1988. **1**(3): p. 281-299.
44. Teıxeıra, L.M., M.D.G.S. Carvalho, and R.R. Facklam, *Enterococcus*, in *Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition*. 2015, American Society of Microbiology. p. 403-415.
45. Leclercq, R., et al., *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing.* Clinical Microbiology and Infection, 2013. **19**(2): p. 141-160.
46. Mazuski, J.E., *Vancomycin-resistant enterococcus: risk factors, surveillance, infections, and treatment.* Surgical infections, 2008. **9**(6): p. 567-571.
47. Tenover, F.C. and L.C. McDonald, *Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control.* Current opinion in infectious diseases, 2005. **18**(4): p. 300-305.
48. Boyd, D.A., et al., *Molecular characterization of Enterococcus faecalis N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, vanL.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2008. **52**(7): p. 2667-2672.
49. Lebreton, F., et al., *D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in Enterococcus faecium.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011. **55**(10): p. 4606-4612.
50. Fowler, V.G., et al., *Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress.* Jama, 2005. **293**(24): p. 3012-3021.
51. Tunkel, A.R. and K.A. Sepkowitz, *Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia.* Clinical infectious diseases, 2002. **34**(11): p. 1524-1529.

52. Boucher, H.W., et al., *Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.* Clinical Infectious Diseases, 2009. **48**(1): p. 1-12.
53. Karlowsky, J.A., et al., *Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2003. **47**(5): p. 1672-1680.
54. Kaper, J.B., J.P. Nataro, and H.L. Mobley, *Pathogenic Escherichia coli.* Nature Reviews Microbiology, 2004. **2**(2): p. 123-140.
55. Sligl, W.I., T. Dragan, and S.W. Smith, *Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes.* International Journal of Infectious Diseases, 2015. **37**: p. 129-134.
56. Uslan, D.Z., et al., *Age-and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.* Archives of internal medicine, 2007. **167**(8): p. 834-839.
57. Durdu, B., et al., *Mortality markers in nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infection.* SpringerPlus, 2016. **5**(1): p. 1892.
58. Testing, E.C.o.A.S., *The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms, version 2. EUCAST, Växjö, Sweden*. 2017.
59. Marra, A.R., et al., *Health and economic outcomes of the detection of Klebsiella pneumoniae-produced extended-spectrum β-lactamase (ESBL) in a hospital with high prevalence of this infection.* International journal of infectious diseases, 2006. **10**(1): p. 56-60.
60. System, E.A.R.S., *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011*.
61. Cantón, R., et al., *Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe.* Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**(5): p. 413-431.
62. Bush, K. and G.A. Jacoby, *Updated functional classification of β-lactamases.* Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(3): p. 969-976.
63. Karabay, O., et al., *The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey.* Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 2016. **15**(1): p. 6.
64. Vahaboğlu, H. and S. Akhan, *Pseudomonas aeruginosa ve diğer Pseudomonas türleri.* İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2002. **2**: p. 1608-18.
65. Livermore, D.M., *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare?* Clinical infectious diseases, 2002. **34**(5): p. 634-640.
66. Giske, C., *Carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa*. 2007: Institutionen för mikrobiologi, tumör-och cellbiologi/Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology.
67. Cisneros, J.M., et al., *Bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical findings, and prognostic features.* Clinical infectious diseases, 1996. **22**(6): p. 1026-1032.
68. Hancock, R.E., *Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria.* Clinical Infectious Diseases, 1998. **27**(Supplement_1): p. S93-S99.
69. Dal, T., M.S. Dal, and İ. Ağır, *Acinetobacter baumannii'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi.* 2012.

70. Zarrilli, R., et al., *Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities.* The Journal of Infection in Developing Countries, 2009. **3**(05): p. 335-341.
71. Calderone, R.A., *Candida and Candidiasis*. 2002.
72. Kandidemi, W.A., *Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı.* İnfeksiyon dergisi, 2007. **21**: p. 117-122.
73. Testing, E.C.o.A.S., *EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0. 2017*. 2017.
74. Pittet, D. and R.P. Wenzel, *Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths.* Archives of internal medicine, 1995. **155**(11): p. 1177-1184.
75. Biedenbach, D.J., G.J. Moet, and R.N. Jones, *Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002).* Diagnostic microbiology and infectious disease, 2004. **50**(1): p. 59-69.
76. Ergönül, Ö., et al., *Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality.* Journal of Hospital Infection, 2016. **94**(4): p. 381-385.
77. Sobel J. D., K.D., *Urinary Tract Infections*, in *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, D.R. B.J.E. Mandell G. L., Editor. 2010. p. 957-85.
78. Tabah, A., et al., *Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study.* Intensive care medicine, 2012. **38**(12): p. 1930-1945.
79. Organization, W.H., *Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2017*.
80. Mathur, P., et al., *Epidemiology of blood stream infections at a level-1 trauma care center of India.* Journal of laboratory physicians, 2014. **6**(1): p. 22.
81. Marra, A.R., et al., *Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study.* Journal of clinical microbiology, 2011. **49**(5): p. 1866-1871.
82. Nasa, P., et al., *An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome.* European journal of internal medicine, 2012. **23**(2): p. 192-195.
83. Sakellariou, C., et al., *Sepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive K. pneumoniae and E. coli: comparison of severity of sepsis, delay of anti-infective therapy and ESBL genotype.* PloS one, 2016. **11**(7): p. e0158039.
84. Gur, D., et al., *Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007.* Journal of Chemotherapy, 2009. **21**(4): p. 383-389.
85. ANESTESIOLOGICA, M., *Epidemiology and clinical outcome of Healthcare-Associated Infections: a 4-year experience of an Italian ICU.* Minerva Anestesiol, 2015.
86. Walsh, T.R., *Emerging carbapenemases: a global perspective.* International journal of antimicrobial agents, 2010. **36**: p. S8-S14.
87. Bousquet, A., et al., *An 8-year survey of strains identified in blood cultures in a clinical haematology unit.* Clinical Microbiology and Infection, 2014. **20**(1).

88. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study.* Clinical infectious diseases, 2004. **39**(3): p. 309-317.
89. Parajuli, N.P., et al., *Evaluating the Trends of Bloodstream Infections among Pediatric and Adult Patients at a Teaching Hospital of Kathmandu, Nepal: Role of Drug Resistant Pathogens.* Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2017. **2017**.
90. Garrouste-Orgeas, M., et al., *A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome.* Journal of Hospital Infection, 2000. **44**(3): p. 206-213.
91. Maseda, E., et al., *Bugs, hosts and ICU environment: countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting.* Revista Española de Quimioterapia, 2013. **26**(4).
92. ZARAKOLU, P. and M. AKOVA, *Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi,* yoğunbakım dergisi, *2005*
93. Bursle, E.C., et al., *Risk factors for urinary catheter associated bloodstream infection.* Journal of Infection, 2015. **70**(6): p. 585-591.
94. Chang, T.-Y., C.-H. Lee, and J.-W. Liu, *Clinical characteristics and risk factors for fatality in patients with bloodstream infections caused by glucose non-fermenting gram-negative Bacilli.* Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2010. **43**(3): p. 233-239.
95. Ibrahim, E.H., et al., *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.* Chest Journal, 2000. **118**(1): p. 146-155.

Ek-1

Hasta Bilgileri	
Hasta no /Gün.Ay.Yıl	
1.Hasta Adı Soyadı	
2. TC kimlik no	
3.Örnek no	
4. Servis	
5.Doğum Tarihi	
6.Cinsiyet	
Mikrobiyoloji Laboratuvarı Verileri	
7.Bakteri Adı	
8.Laboratuvara kabul tarihi	
9.Gönderilen şişe sayısı	
10.Kaç şişede üreme var	
Klinik Veriler	
11.Etken mi? ☐	**Kontaminasyon mu?** ☐
Evet ise Enfeksiyon Odağı Sepsis Pnömoni Üriner Sistem Enfeksiyonları Damar İçi Kateter ile İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları Cerrahi Alan Enfeksiyonları Komplike Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	

12. SERVİS ☐ **YBÜ** ☐ **Dış Sevk** ☐ **Ayaktan Tedavi** ☐	
13.Eşlik eden komorbidite kriterleri Koroner arter hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Diyabet KOAH Orta veya ağır Karaciğer Hastalığı Metastatik solid tumor Diğer	
14.Tedavi **VAR**	**YOK**
Alınan tedavi bakteri antibiyotik duyarlılık profiline uygunmu? Ampirik tedavi uygunluğu?	
15.Tedavi Değişikliği **VAR**	**YOK**
RİSK FAKTÖRLERİ	
16. Yatarak yada ayaktan ameliyat öyküsü?	
17.3 ay içinde hastane yatış öyküsü varmı?	
18.3 ay içinde geniş spektrumlu veya 5 günden uzun antibiyotik kullanım öyküsü	
19.Kültürden 2 gün önce girişimsel işlem: diyaliz	
üriner katater	
santral venöz katater	
gastrostomi ve jejunostomi tup	
trakeostomi	
veya diğer girişimsel işlem	
20.Başka bir odakta eşlik eden üremesi varmı?	
Taburculuk Bilgileri	
21.Hastaneden çıkış şekli	
Taburcu	
Dış Merkeze Sevk	
Hastane içi Ölüm	