



Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Antimicrobial Susceptibility and Microorganisms Isolated from Blood Cultures of Hospitalized Patients in Intensive Care Units

Emine Küçükateş, Nazmi Gültekin*

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Çalışmamızda, yoğun bakım ünitelerimizde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların değerlendirilmesi ve tedavi için uygun antimikrobiyal ajanların saptanması amaçlandı.

Yöntemler: Temmuz 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Koroner ve Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatan hastalardan elde edilen kan kültürleri retrospektif olarak incelendi. Bütün mikroorganizmalar konvansiyonel metodlarla identifiye edildi.

Bulgular: Üç yüz yirmi dört hastadan toplam 1034 kan kültürü elde edildi. Altmış sekiz hastaya ait 174 (%16,8) kan kültüründe üreme oldu. Üreyen mikroorganizmaların 113'ü (%58,55) gram pozitif bakteriler, 69'u (%35,75) gram negatif çomaklar ve 11'ini (%5,7) *Candida* cinsi mayalar oluşturmaktaydı. En sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus* (48; %24,87) idi. Bunu koagülaz negatif stafilokok (35; %18,13), enterokok (30; %15,54), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* cinsi gram negatif çomaklar izledi. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direnci %60,4 ve koagülaz negatif stafilokoklarda ise %65,7 idi. Enterokok ve stafilokoklarda vankomisin, teikoplanin ve tigesiklin direncine rastlanmadı. Gram negatif çomakların hepsi kolistin ve tigesikline duyarlı idi. Bu duyarlılığı imipenem (%71,6) ve meropenem (%70,7) izledi.

Sonuç: Yüksek antibiyotik direnci nedeniyle, enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Kan kültürü, yoğun bakım ünitesi, antimikrobiyal direnç

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate microorganism growth in blood cultures of hospitalized patients in our intensive care units and to determine appropriate antimicrobial agents for treatment.

Methods: We retrospectively investigated the blood cultures obtained from the patients hospitalized in the Coronary and Surgical Intensive Care Units at the Institute of Cardiology, İstanbul University, between July 2013 and December 2014. All microorganisms were identified using the conventional methods.

Results: A total of 1034 blood cultures were obtained from 324 patients. Microbial growth was detected in 174 (16.8%) blood cultures of 68 patients. Among all microbial growth, 113 (58.55%) were gram-positive bacteria, 69 (35.75%) were gram-negative rods and 11 (5.7%) were fungi. *Staphylococcus aureus* was the most frequent microorganism (48; 24.87%), followed by coagulase-negative *Staphylococci* (35; 18.13%), *Enterococcus* spp. (30; 15.54%), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas* spp. 60.4% of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant and 65.7% of coagulase-negative *Staphylococci* were also methicillin-resistant. All *Staphylococci* and *Enterococci* were not resistant to vancomycin, teicoplanin and tigecycline. All the gram-negative rods were susceptible to colistin and tigecycline, followed by imipenem (71.6%) and meropenem (70.7%).

Conclusions: We assume that infection control measures must be increased due to high antibiotic resistance and besides, antibiotic policies should be improved.

Keywords: Blood cultures, intensive care unit, antimicrobial resistance

Giriş

Hastane enfeksiyonları ile kazanılan bakteriyemi ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve yoğun bakım üniteleri gibi yüksek riskli alanlarda yatan hastalar için büyük bir risk faktörüdür. Tıptaki gelişmelere rağmen hastane enfeksiyonları halen tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir sorundur. Kan kültürü, kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanımlanmasında çok önemlidir ve kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek mortalite ile seyretmektedir (1-4).

Klinik olarak önemli olan bakterilerde multipl antimikrobiyal direnç mekanizmaları ortaya çıkmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) ve AmpC gram negatif bakteriler arasında, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve keza vankomisin dirençli enterokok, gram pozitif bakteriler arasında kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı dirence neden olan majör dirençli fenotiplerdir (1-5). Etkenin hızla üretilmesi, tanımlanması ve yayılımının engellenmesi hasta için hayati öneme sahiptir. Bu nedenle, antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, tedavinin doğru yönlendirilmesine katkıda bulunacağı gibi, tedavinin başarısını arttıracak ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda, hastanemizde Temmuz 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında koroner ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmaların tanımlanması ve çeşitli antimikrobiyallere karşı duyarlılıklarının araştırılarak tedavinin doğru yönlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Koroner ve Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri'nden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür örnekleri BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) otomatize kan kültür sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal alınan kan örneklerinin %5 koyun kanlı agar ve endo besiyerlerine ekimleri yapılarak aerob şartlarda 37 °C'de inkübe edildi. Üreyen tüm bakteriler makroskopik görünüşleri, koloni ve gram boyama özelliklerine göre incelendi. Mikroorganizmaların konvansiyonel metodlarla identifikasyonu yapıldı (6). Antibiyotik duyarlılık Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapıldı ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kriterlerine göre yorumlandı (7).

Çalışmamız retrospektif olduğu ve in vitro olarak çalışıldığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Escherichia coli ve *Klebsiella pneumoniae* suşları için GSBL varlığını saptamak için çift disk sinerji testi kullanıldı. 0,5 McFarland standardına göre hazırlanmış bakteri süspansiyonu Mueller Hinton Agara (MHA) yayıldı. Petrinin ortasına amoksilin + klavulanik asit (20+10 µg) diski kondu. Bu diskin etrafına merkezden merkeze uzaklık

25-30 mm olacak şekilde sefepim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftotaksim (30 µg), seftriakson (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirildi. Petrilere 35 °C'de 18-24 süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda, bu antibiyotik disklerine ait inhibisyon zonlarının amoksilin + klavulanik asit yönünde genişleme göstermesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi GSBL varlığına işaret olarak değerlendirildi.

Enterobacter spp.'de indüklebilir beta-laktamaz (İBL) varlığının belirlenmesi için çift disk indüksiyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde imipenem diski (10 µg, Oxoid, UK) indükleyici ajan olarak ve seftazidim diski de (30 µg, Oxoid) hedef antibiyotik olarak kullanılmıştır. Bakteri süspansiyonu 0,5 McFarland standartlarına göre hazırlandıktan sonra MHA'ya yayıldı. İmipenem ve seftazidim arasındaki uzaklık 20 mm olacak şekilde besiyerine yerleştirildi. 35 °C'de 18-24 saatlik inkübasyon sonucu, seftazidim diski çevresindeki inhibisyon zonunun indükleyici ajan olan imipenem diskine yakın kenarda belirgin bir düzleşme göstermesi ve iki kenar arasındaki farkın >4 mm olması durumunda sonuç pozitif olarak kabul edildi ve suşun İBL oluşturduğu sonucuna varıldı.

Aynı anda alınan kan kültürlerinden yalnızca bir tanesinde deri florasına ait bir mikroorganizma üretildiğinde kontaminasyon olarak değerlendirildi. Tek kan kültürü gönderildiğinde ise hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilerek karar verildi. Kontaminasyon olarak kabul edilen suşlar değerlendirmeye alınmadı.

Bulgular

Temmuz 2013- Aralık 2014 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarına 324 hastadan toplam 1034 kan kültürü gönderildi. Altmış sekiz hastaya ait 174 kan kültüründe üreme oldu. Dokuz hastanın kan kültüründe birden fazla mikroorganizma üredi. Üreyen mikroorganizmaların 113'ü (%58,55) gram pozitif bakteriler, 69'u (%35,75) gram negatif çomaklar ve 11'ini (%5,7) *Candida* cinsi mayalar oluşturmaktaydı. En sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus* (48; %24,87) idi. Bunu koagülaz negatif stafilocok (35; %18,13), enterokok (30; %15,54), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* cinsi gram negatif çomaklar, *Candida* cinsi mayalar, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* cinsi gram negatif çomaklar izledi (Tablo 1). Kontaminasyon sonucu üreyen stafilocok, difteroid çomaklar ve mikrokoklar değerlendirmeye alınmadı. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin direnci %60,4 ve koagülaz negatif stafilocoklarda ise %65,7 idi (Tablo 2). Enterokok ve stafilocoklarda vankomisin, teikoplanin ve tigesiklin direncine rastlanmadı (Tablo 2, 3). Gram negatif çomakların hepsi kolistin ve tigesikline duyarlı idi. Bu duyarlılığı imipenem (%71,6) ve meropenem (%70,7) izledi (Tablo 4). *Escherichia coli*'de

GSBL pozitifliği %40, *Klebsiella pneumoniae*'de GSBL pozitifliği %60 idi. Kan kültüründe üreyen *Enterobacter* türlerinin hepsinde İBL pozitif idi.

Tartışma

Kan kültürlerinde etken patojenin en kısa sürede saptanması ve uygun tedaviye başlanması mortalite ve morbiditeyi önemli oranda azaltmaktadır. Bütün nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkili predispozan faktörler dört ana grup altında toplanır; altta yatan sağlık durumu (ileri yaş), akut hastalık süreci (cerrahi, travma, ciddi skorlar), invaziv prosedürler ve tedavi (yoğun bakım üniteleri hastalarında antibiyotik tedavisi). Yetersiz antimikrobiyal tedavi klinik olarak önemli patojenlerin antibiyotik direnciyle yakından ilişkilidir. Bu problemin asıl nedeni ise multifaktoriyeldir ve antimikrobiyal ajanların uygunsuz kullanımı sonucu selektif baskıyı içerir, birçok

hastane kullanılan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanları gereksiz stoklar ve diğer bir kısmının ise dirençli hastane florasından dolayı oluşan problemleri mevcuttur (1-5).

Çalışmamızda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde gram pozitif bakterilerin oranının %59,6 ve gram negatif çomakların oranının %34,7 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda *Staphylococcus aureus* en sık üreyen mikroorganizma idi (%24,87). Bunu koagülaz negatif stafilkoklar izledi (%18,13). Nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarının majör etkeni olarak *Staphylococcus aureus*'un önemi birçok çalışmada bildirilmektedir (1-5,8-19). Gram pozitif koklardan özellikle de koagülaz negatif stafilkoklar kan kültürlerinden en sık elde edilen mikroorganizmalardır. Ayrıca, koagülaz negatif stafilkoklar yayınlanan çalışmalarda en sık kontaminasyon etkeni olarak bildirilmektedir (8-12). Uygun olmayan ampirik tedaviler ve antisepsiye dikkat edilmeden kan kültürlerinin alınması kontaminasyon oranını arttırmaktadır (8,9,13). Gerçek bakteriyemi oranlarını azaltmakla beraber kontaminasyon oranlarının azaltılması için de çeşitli stratejiler belirlenmelidir. Çalışmamızda *Staphylococcus aureus*'da metisilin direnci %60,4, koagülaz negatif stafilkoklarda ise %65,7 olarak saptanmıştır, vankomisin direncine ise rastlanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da metisilin dirençli ve duyarlı suşlarda vankomisin direncine rastlanmamıştır (2,14,15,18). Stafilkoklarda metisilin direncinin belirlenmesi hastaların tedavisinin doğru yönlendirilmesi açısından çok önemlidir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinin direnç oranlarının azaltılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir (14,15).

Enterokoklar kan dolaşımı enfeksiyonlarında genellikle stafilkoklardan sonra izole edilen mikroorganizmalardır (16). Bizim çalışmamızda ise stafilkoklardan sonra en sık

Tablo 1. Etken mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	Sayı	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	24,87
Koagülaz negatif stafilkok	35	18,13
Enterokok	30	15,54
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	8,3
<i>Pseudomonas spp.</i>	11	5,7
<i>S. maltophilia</i>	11	5,7
<i>Candida spp.</i>	11	5,7
<i>Escherichia coli</i>	11	5,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	5,2
<i>Enterobacter spp.</i>	6	3,1
<i>Brucella spp.</i>	4	2,06

Tablo 2. Stafilkok izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Staphylococcus aureus n=48		Koagülaz negatif stafilkok n=35					
	MRSA n=29 (%60,4)		MSSA n=19 (%39,6)		MRKNS n=23 (%65,7)		MSKNS n=12 (%34,3)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Eritromosin	11	23	13	68,4	6	26	7	58,3
Penisilin	12	25	15	78,9	7	30,4	10	83,3
Siprofloksasin	13	27	13	68,4	6	26	8	66,6
Rifampisin	15	31,25	16	84,2	11	47,8	9	75
Trimetoprim-sulfametoksazol	37	77	15	78,9	12	52,1	8	66,6
Vankomisin	48	100	19	100	23	100	12	100
Teikoplanin	48	100	19	100	23	100	12	100
Tigesiklin	48	100	19	100	23	100	12	100

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilkok, MSKNS: Metisilin duyarlı koagülaz negatif stafilkok

izole edilen mikroorganizmadır. Enterokoklarda en önemli problem glikopeptid direncidir (14,17-19). Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen enterokokların hepsi endokarditli hastalardan izole edildi ve bunlarda vankomisin direncine rastlanmadı.

Çalışmamızda izole edilen gram negatif çomaklarda antimikrobiyal direnç oranları yüksek idi, kolistine ve tigesikline direnç saptanmadı. Fakat karbapenem direnci yüksek idi (%36,2). *Escherichia coli*'de GSBL pozitifliği %40, *Klebsiella pneumoniae*'de GSBL pozitifliği %60 idi. Kan kültüründe üreyen *Enterobacter* türlerinin hepsinde İBL pozitif idi. Beta laktam antibiyotikler, kinolonlar ve sefalosporinlerin yaygın kullanımı çoğul dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4,20). Beta laktam antibiyotiklere karşı geniş spektrumlu direnç mekanizmalarının çok önemli iki nedeni vardır. Birinci neden, kromozomal gen, AmpC, sınıf C, genellikle *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Proteus*'ta yaygın olarak görülen tip 1 indüklenebilir sefalosporinlerdir. İkinci

neden ise, oksimino-beta-laktam antibiyotiklere direncin plazmitte kodlanması sonucu ortaya çıkan GSBL'dir. GSBL üreten mikroorganizmalarda direnç plazmidleri aracılığı ile diğer mikroorganizmalara da direnç genlerini taşırlar. Kan dolaşımı sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde çoğul dirençli mikroorganizmalardan özellikle GSBL üretenler sorunlar oluşturmaktadır (4,21-23). Karbapenemler GSBL üreten ve çoğul dirençli mikroorganizmaların tedavisinde en etkili antibiyotikler olmasına rağmen sık kullanımları durumunda bunlara karşı da direnç gelişimi olmaktadır (22,24,25). Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında yüksek direnç oranları gözlenmiştir. *Acinetobacter* spp.'de imipenem direnci %40, meropenem direnci ise %50 idi. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının hepsi imipenem ve meropeneme dirençli idi.

Çalışmamızda iki hastada endokardit etkeni olarak *Brucella* spp. üredi. *Brucella* endokarditi brusellozis nadir görülen, fakat ölümcül olan bir komplikasyondur. Brusellozis genellikle Akdeniz bölgesi ve Ortadoğu ülkelerinde görülür. Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini kullanan veya enfekte hayvanlarla temas öyküsü olanlar mutlaka sorgulanmalıdır (26-28). Bizim hastalarımızın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri kullanma öyküsü vardı.

Çalışmamızda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmaları ile uyumlu idi. Çalışmamızdaki direnç oranları ise Avrupa ve Amerika çalışmalarından daha yüksek, Türkiye'den bildirilen diğer merkezlerin direnç oranlarından daha düşük idi (2-5,29-33).

Tablo 3. Enterokokların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Sayı	%
Penisilin	25	83,33
Ampisilin	24	80
Gentamisin	23	76,66
Vankomisin	30	100
Teikoplanin	30	100
Tigesiklin	30	100

Tablo 4. Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Klebsiella pneumoniae (n=16)		Pseudomonas spp. (n=11)		Escherichia coli (n=11)		Stenotrophomonas (n=11)		Acinetobacter spp. (n=10)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Amikasin	12	75	9	81,81	9	81,81	0	0	5	50
Gentamisin	11	68,75	8	72,72	8	72,72	0	0	4	40
Tobramisin	15	93,75	10	90,90	8	72,71	0	0	6	60
İmipenem	14	87,50	8	72,72	9	81,81	0	0	6	60
Meropenem	14	87,50	9	81,81	9	81,81	0	0	5	50
Piperasilin/tazobaktam	11	68,75	9	81,81	9	81,81	2	18,18	4	40
Siprofloksasin	9	56,25	9	81,81	5	45,45	5	45,45	3	30
Seftazidim	9	56,25	8	72,72	5	45,45	5	45,45	3	30
Sefepim	7	43,75	8	72,72	6	54,54	3	27,27	3	30
Sefotaksim	6	37,50	9	81,81	4	36,36	2	18,18	2	20
Trimetoprim/sulfametoksazol	9	56,25	11	100	4	36,36	10	90,90	6	60
Kolistin	16	100	11	100	11	100	11	100	10	100
Tigesiklin	16	100	11	100	11	100	11	100	10	100

Sonuç

Yoğun bakım ünitelerimizde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların direnç oranlarının yüksek olmasında, hastaların yoğun invaziv işlem görmeleri, yatış sürelerinin uzun olması ve önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle ünitemizde enfeksiyon kontrol önlemleri artırılmalı ve akılcı antibiyotik kullanımına önem verilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır. Hasta Onayı: Çalışmamız in vitro çalışma olup laboratuvar şartlarında gerçekleştirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Emine Küçükateş, Nazmi Gültekin. Dizayn: Emine Küçükateş, Nazmi Gültekin. Veri Toplama veya İşleme: Emine Küçükateş. Analiz veya Yorumlama: Emine Küçükateş, Nazmi Gültekin. Literatür Arama: Emine Küçükateş. Yazan: Emine Küçükateş, Nazmi Gültekin.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ding JG, Sun QF, Li KC, et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infect Dis* 2009;9:115-9.
2. Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish University hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1038-44.
3. Mitt P, Adamson V, Loivukene K, et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect* 2009;71:365-70.
4. Ribas RM, Freitas C, Gontijo Filho PP. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis* 2007;11:351-4.
5. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteremia. *J Hosp Infect* 2000;46:89-95.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
7. Clinical and Laboratory standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI, Wayne, Pa 2008.
8. Corona A, Wilson AP, Grassi M, Singer M. Prospective audit of bacteraemia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:809-17.
9. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004;32:992-7.
10. Stohl S, Benenson S, Sviri S, et al. Blood cultures at central line insertion in the intensive care unit: comparison with peripheral venipuncture. *J Clin Microbiol* 2011;49:2398-403.
11. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med* 2009;37:1634-41.
12. Vicent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
13. Culshaw N, Glover G, Whiteley C, et al. Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. *Annals Intensive Care* 2014;4:34.
14. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk hastanesinde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf* 2012;6:79-83.
15. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül O, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci* 2011;8:339-44.
16. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:101-12.
17. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel PR, Bearman GM, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci. *BMC Infect Dis* 2006;6:145-9.
18. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg* 2011;33:189-96.
19. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for Enterococcus spp. bloodstream infections: a population-based study. *Int J Infect Dis* 2014;26:76-82.
20. Jacoby GA. Extended-spectrum beta lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino-beta lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875-87.
21. Taneja J, Mishra B, Thakur A, Dogra V, Loomba P. Nosocomial blood-stream infections from extended-spectrum beta lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from GB Pant Hospital, New Delhi. *J Infect Dev Ctries* 2010;3:517-20.
22. Beşirbellioğlu B. Dirençli gram negatif bakteri sorunu. *Yoğun Bakım Derg* 2010;9:173-81.

23. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended spectrum beta lactamase: Treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004;38:243-51.
24. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2011;18:54-60.
25. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonoma RA. Carbapenems: past, present and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4943-60.
26. Uslu Afşar Ç, Müderrisoğlu C, Özgül Özdemir B, Gökcan G, Polat H. Aort kapak replasmanlı bir hastada *Brucella* endokarditi: bir olgu sunumu. *İstanbul Tıp Derg* 2006;2:34-36.
27. Sasmazel A, Baysal A, Fedakar A, et al. Treatment of *Brucella* endocarditis: 15 years of clinical and surgical experience. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1432-6.
28. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of *Brucella melitensis* endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:806-10.
29. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:409-24.
30. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
31. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Klimik Derg* 2014;27:62-8.
32. Ulsan Gündoğdu DZ, Çopur Çiçek A, Mutlu MA, Koçyiğit S. Kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Eur J Health Sci* 2015;1:58-62.
33. Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılım ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;51:151-6.