

BİR YIL İÇERİSİNDE KAN KÜLTÜRLERİNDEN İNFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Ayşegül ÇİÇEK, Çiğdem KUZUCU, Rıza DURMAZ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Bir yıllık süre içerisinde 3459 hastadan gönderilen toplam 8730 kan kültüründen etken olarak izole edilen Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Hastaların 189'undan infeksiyon etkeni Gram pozitif bakteri (96 *Staphylococcus aureus*, 50 koagülaz negatif stafilokok, 29 enterokok, 9 pnömokok, 3 D grubu streptokok, 2 *Aerococcus spp.*), 116'sından Gram negatif bakteri (46 *Escherichia coli*, 23 *Klebsiella spp.*, 19 *Pseudomonas spp.*, 8 *Salmonella spp.*, 8 *Acinetobacter spp.*, 12 diğer Gram negatif bakteri) izole edilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon metoduyla belirlenmiştir. Koagülaz negatif stafilokok suşlarının % 58'i, *S.aureus* suşlarının % 51'i metisiline dirençli bulunmuştur. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin direnci % 29, yüksek düzey streptomisin direnci % 38 olarak kaydedilmiştir. Pnömokokların hepsi penisiline duyarlı iken, eritromisine % 13 oranında direnç saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanine, Enterobacteriaceae suşlarında imipenem direnç saptanmamıştır. Amikasin direncin her iki grupta da çok düşük olduğu (*E.coli*'de % 2, diğer Enterobacteriaceae'de % 6) görülmüştür. *Pseudomonas* türleri ve diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilere en etkili antibiyotik siprofloksasin (direnç % 6), en az etkili antibiyotik ise aztreonam (sırasıyla % 24 ve % 64 direnç) olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, Gram negatif bakteriler, Gram pozitif bakteriler, kan kültürü

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of the Bacteria Isolated as Causative Agents in Blood Cultures in One Year Period

Antimicrobial susceptibilities of Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated as causative agents from 8730 blood cultures of 3459 patients in one year period were evaluated. Gram-positive bacteria were isolated from 189 patients (96 *Staphylococcus aureus*, 50 coagulase-negative staphylococci, 29 *Enterococcus spp.*, 9 *Streptococcus pneumoniae*, 3 group D streptococci, 2 *Aerococcus spp.*) and Gram-negative bacteria from 116 patients (46 *Escherichia coli*, 23 *Klebsiella spp.*, 19 *Pseudomonas spp.*, 8 *Salmonella spp.*, 8 *Acinetobacter spp.*, 12 other Gram-negative bacteria). Antimicrobial susceptibility was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method. In this study, 58 % of coagulase-negative staphylococci and 51 % of *S.aureus* isolates were resistant to methicillin. Resistance to high level gentamicin and streptomycin was detected in 29 % and 38 % of 29 *Enterococcus* strains, respectively. All of the 9 pneumococci were susceptible to penicillin, 13 % of these strains was resistant to erythromycin. No vancomycin and teicoplanin resistant Gram-positive bacteria was encountered. Resistance to imipenem was not found in Enterobacteriaceae. Amikacin resistance was 2 % in *E.coli* and 6 % in other Enterobacteriaceae. Ciprofloxacin was the most effective (resistance 6 %), aztreonam was the least effective (24 % and 64 %, respectively) antibiotic against *Pseudomonas spp.* and other nonfermentative Gram-negative bacteria.

Keywords: antibiotic susceptibility, blood cultures, Gram negative bacteria, Gram positive bacteria

Yazışma adresi: Çiğdem Kuzucu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Turgut Özal Tıp Merkezi, MALATYA
Tel.: (0422) 341 06 60/4808
e-posta: ckuzucu@inonu.edu.tr

Alındığı tarih: 04.10.2005, revizyon kabulü: 29.10.2005

GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların spektrumu oldukça geniştir. *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Escherichia coli*, diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* en sık infeksiyon etkenleridir.

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu infeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredabilmektedir. Bu nedenle kan dolaşımı infeksiyonlarında uygun antibiyotiğin seçimi önemlidir (2,6,11,20). Empirik tedavide mümkün olabilecek en etkin antibiyotiğin seçilebilmesinde mikrobiyolojik verilerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada bir yıllık süre içerisinde yatan hastaların kan kültürlerinden etken olarak izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004 yılında yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Kan örnekleri pediatrik hastalar için Bactec Ped Plus ve erişkinler için Bactec-Plus aerobik şişelerine (Becton-Dickinson) alınarak BACTEC 9120 otomatize sistemde beş gün inkübe edilmiştir. Üretilen bakteriler klasik biyokimyasal testlere ilaveten Remel identifikasyon ticari kitleri (Remel Inc. KS, USA) kullanılarak tanımlanmıştır.

Kültüründe üreme olan hastalar yattığı kliniğe gidilerek klinik bulguları kaydedilmiş ve hastanın doktoru ile görüşülmüştür. Hastalar daha önce yayımlanmış olan kriterler kullanılarak, kültür sonuçları anlamlı (gerçek) bakteriyemi, şüpheli bakteriyemi, kontaminasyon kategorilerinden birine dahil edilmiştir⁽¹⁹⁾. Gerçek bakteriyemi tanımlamak için temel kriterler olarak şunlardan biri veya daha fazlası kullanılmıştır: uzamış ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), hipotansiyon, lökositoz veya nötropeni veya yaygın damar içi koagülopatinin bulunması. İlaveten; yoğun bakım biriminde bulunma, KNS'a bağlı olarak yaygın cerrahi sonrası infeksiyonu olmak ve immünsüpresif durumda olmak deri florasından kaynaklanan potansiyel infeksiyon etkenleri için major risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli bakteriyemi olarak majör risk faktörleri olan, ancak minimal veya geçici klinik bulguları olan (önemsiz ya da geçici bakteriyemisi olup, antibiyotik tedavisi gerektirmeyen) olgular alınmıştır. Anlamsız ateş epizodu olan veya önemli risk faktörü olmayan hastalar; önemli risk faktörleri olan ancak, daha önce, eş zamanlı ya da daha sonra alınan kan kültürlerinde kesin bir patojenle septik epizodu olan hastalardan üreyen KNS'lar kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.

Antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda Kirby-

Bauer disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Oxoid) seçiminde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır. Pnömonokoklar ve streptokoklar için besiyerine % 5 koyun kanı ilave edilmiştir. Pnömonokoklarda penisilin direnci E test (AB Biodisk, Sweden) ile araştırılmıştır. Antibiyotiklerin etkinlik dereceleri NCCLS kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽¹³⁾.

BULGULAR

Bir yıllık çalışma periyodunda 3459 hastadan gönderilen toplam 8730 kan kültürü değerlendirilmiştir. Hastaların 189'undan (% 5.5) infeksiyon etkeni Gram pozitif bakteri (96 *S.aureus*, 50 KNS, 29 enterokok, 9 pnömokok, 3 D grubu streptokok, 2 *Aerococcus* spp.), 116'sından (% 3.4) Gram negatif bakteri (46 *E.coli*, 18 *Klebsiella pneumoniae*, 5 *Klebsiella oxytoca*, 19 *Pseudomonas* spp., 8 *Acinetobacter* spp., 4 *Salmonella typhi*, 4 *Salmonella* spp., 3 *Enterobacter* spp., 2 *Alcaligenes* spp., 2 *Citrobacter freundii*, 1 *Citrobacter* spp., 1 *Stenotrophomonas maltophilia* ve 3 diğer nonfermentatif Gram negatif bakteri) izole edilmiştir. Kan kültürlerinin % 31'indeki üreme kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç profillerine bakıldığında KNS'ların % 58, *S.aureus* suşlarının % 51 oranında metisiline dirençli olduğu gözlenmiştir. Gram pozitif bakterilerde vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır. Bu bakterilerin antibiyotiklere direnç oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokok ve enterokoklarda antibiyotiklere dirençli suş sayısı ve oranı.

	S.aureus (n:96)		KNS (n:50)		Enterokok	
	n	(%)	n	(%)	n*	(%)
Penisilin	91	(95)	42	(84)	9/23	(39)
Metisilin (oksasilin)	49	(51)	29	(58)	-	-
Siprofloksasin	33	(34)	24	(48)	11/16	(69)
Eritromisin	39	(41)	27	(54)	11/15	(73)
Klindamisin	25	(26)	13	(26)	-	-
Tetrasiklin	48	(50)	22	(44)	7/15	(47)
Gentamisin	37	(39)	15	(30)	7/24**	(29) **
Streptomisin	-	-	-	-	9/24**	(38) **
Vankomisin	0	(0)	0	(0)	0/24	(0)
Teikoplanin	0	(0)	0	(0)	0/24	(0)

* Dirençli suş/denenen suş sayısı

**Gentamisin ve streptomisine yüksek düzeyde direnç

Pnömonokoklar etken olarak % 1.2 oranında izole edilmiş, penisilin, vankomisin, kloramfenikol, klindamisin ve ofloksasine suşların hepsi duyarlı bulunmuştur. Eritromisine 8 suştan birinde, tetrasikline 5 suştan birinde direnç saptanmıştır.

Gram negatif bakterilerden 46 *E.coli* ve 29 diğer *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* türleri) üyesi suşlarda imipeneme direnç saptanmamıştır. Bu grupta ikinci en etkili antibiyotik olarak amikasin bulunmuş, diğer antibiyotiklere ise % 14 ile % 71 arasında değişen direnç oranları belirlenmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Gram pozitif koklar hem nozokomiyal hem de toplum kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonlarının önemli nedenlerdendir ve sıklıkla birden fazla antibiyotiğe direnç gösterirler⁽¹⁶⁾. Son 15 yıldır Gram negatif bakteriler için üçüncü kuşak sefalosporinler ve bazı kinolonlar gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların yaygın biçimde kullanılması, Gram pozitif mikroorganizmalar arasında da direnç gelişimine etki etmiştir⁽⁹⁾. Amerika, Kanada ve Latin Amerika'da kan kültürlerinden izole edilen 2151 *S.aureus* suşunun % 23.6'sı oksasiline dirençli olarak saptanmıştır. Oksasilin direnci Amerika'da % 26.9, Latin Amerika'da % 29.2, Kanada'da % 4 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Aynı çalışmada izole edilen 1256 koagülaz negatif stafilocokun % 69.9'u oksasiline dirençli olarak tanımlanmıştır. Stafilocoklarda oksasiline direnç oranlarının yıllar içinde değişimine bakıldığında; SCOPE çalışma sonuçlarına göre 1995-1997 yılları arasında kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen koagülaz negatif stafilocokların % 68'i, *S.aureus* suşlarının % 25-45'i oksasiline dirençli bulunmuştur⁽⁹⁾. SENTRY antimikrobiyal surveyans programının çalışmasına göre 2002 yılında kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus* suşlarının oksasiline direnç oranları Avrupa'da % 28.5, Latin Amerika'da % 35.3 ve Kuzey Amerika'da % 39.1 olarak kaydedilmiştir⁽²⁾.

Erciyes Üniversitesinde 2001-2002 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen nozokomiyal *S.aureus* suşlarının % 66'sı, toplum kökenli *S.aureus* suşlarının ise % 9.1'i oksasiline dirençli bulunmuştur⁽⁵⁾. Doğruman ve ark.⁽⁴⁾'ü kan kültürlerinden izole ettikleri *S.aureus* suşlarının % 44'ünü, koagülaz negatif stafilocokların % 61.5'ini oksasiline dirençli olarak bildirmişlerdir. Yüce ve ark.⁽²⁷⁾'ü kan kültürlerinden ürettikleri 59 *S.aureus* izolatının % 69'unu oksasiline dirençli olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda stafilocoklarda oksasilin direnci Türkiye'deki sonuçlarla benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum hastanemizde kan izolatlarında oksasilin direncinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Nozokomiyal etkenler arasında bulunan enterokoklar konak savunması bozulmuş olan hastaları daha kolay infekte edebilen ve yaygın kullanılan antimikrobiklerin çoğuna direnç geliştirmeleri nedeniyle tedavide güçlükler oluşturabilen patojenlerdir⁽²²⁾. Enterokoklar sefalosporinlere, penisilinaze dirençli penisilinlere, monobaktamlara, aminoglikozidlere ve klindamisine düşük düzeyde, florokinolonlara orta düzeyde intrinsek direnç gösterirler. İntrinsek direncin sonucu olarak enterokoklara karşı pek çok antibiyotik zayıf aktivite gösterdiğinden endokardit, menenjit ve diğer sistemik ciddi infeksiyonların tedavisinde beta-laktam veya vankomisin gibi hücre duvarını etkileyen ilaçla bir aminoglikozid kombinasyonu tedavide kullanılır⁽²¹⁾. Fransa'da bir aylık periyotta 105 hastaneyi kapsayan bir çalışmada kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen *E.faecalis* izolatlarında penisilin direnci % 13, diğer enterokoklarda % 57 bulunmuştur⁽⁶⁾. Yinnon ve ark.⁽²⁶⁾'ü beş yıllık bakteriyemi analizi sonucu enterokoklarda ampisilin direncinin % 14'den % 21'e çıktığını saptamışlardır. Çalışmamızda ise penisilin direnci % 39 oranında tesbit edilmiştir. Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direncinin olması tedavide sorunlara yol

Tablo 2: *E.coli*, diğer *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* ve diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere dirençli suş sayısı ve oranları.

	E.coli: (n:46)		Diğer Enterobacteriaceae		Pseudomonas spp.		Diğer nonfermentatifler	
	n	(%)	n*	(%)	n*	(%)	n*	(%)
Ampisilin	30	(65)	17/24	(71)	-	-	-	-
Amoksisilin-klavulanik asit	21	(46)	8/18	(44)	-	-	-	-
Sefalotin	21	(46)	14/22	(64)	-	-	-	-
Seftazidim	14	(30)	6/17	(35)	2/17	(12)	3/12	(25)
Seftriakson	16	(35)	12/20	(60)	-	-	-	-
Sefepim	12	(26)	6/16	(38)	2/15	(13)	3/8	(38)
Piperasilin	26	(57)	12/21	(57)	4/17	(24)	4/11	(36)
İmipenem	0	(0)	0/24	(0)	1/16	(6)	4/12	(33)
Aztreonam	15	(33)	9/19	(47)	4/17	(24)	7/11	(64)
Gentamisin	9	(20)	6/24	(25)	-	-	-	-
Amikasin	1	(2)	2/18	(11)	0/17	(0)	2/10	(20)
Tobramisin	-	-	-	-	2/17	(12)	2/9	(22)
Siprofloksasin	10	(22)	3/21	(14)	1/17	(6)	1/12	(8)

*Dirençli suş/denenen suş sayısı

açabilmektedir. Bu nedenle bu infeksiyonların tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direncinin saptanması gereklidir. Hoşgör ve ark.⁽⁷⁾'i. *E.faecium* suşlarında gentamisin direncini % 30 bulurken, *E.faecalis*'de % 20 olarak saptamışlardır. Karabiber ve Karahan⁽¹⁰⁾ enterokok bakteriyemisi olan 10 hastadan izole ettikleri suşların % 40'ının streptomisin ve gentamisine birlikte direnç gösterdiklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda yüksek düzey gentamisin direnci % 29 ve yüksek düzey streptomisin direnci % 38 olarak önceki verilere benzer oranlarda bulunmuştur.

Dünya üzerindeki, hatta aynı ülke içerisinde çeşitli coğrafi bölgeler arasında büyük ayrımlar görülebilmekle birlikte, son 10 yıldır *S.pneumoniae*'nin penisilin ve diğer antimikroblere direnç hızında artış vardır. Decousser ve ark.⁽³⁾'ün yaptığı çalışmada, kan dolaşımı infeksiyonlarından izole edilen pnömokok suşlarının % 43'ünde penisilin, % 42'sinde eritromisin duyarlılığı azalmış olarak rapor edilmiştir. Sümerkan ve ark.⁽²¹⁾'i çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 68 pnömokok suşunun % 21'inde düşük düzey penisilin direnci saptarken yüksek düzey penisilin direnci saptamamışlardır. Öncül ve ark.⁽¹⁴⁾'i yedi yıllık bir sürede çeşitli klinik örneklerden izole edilen pnömokoklarda penisilin direncini izlemişler ve orta düzeyde direncin % 12'den % 27'ye, yüksek düzeyde direncin % 0'dan % 4'e yükseldiğini saptamışlardır. Çalışmamızda ise etken olarak izole edilen 9 pnömokok kökeninin hepsi penisilin, vankomisin, kloramfenikol, klindamisin ve ofloksasine duyarlı bulunmuştur.

Gram pozitif mikroorganizmalardan sonra bakteriyemilerin en sık nedeni Gram negatif bakterilerdir. *Enterobacteriaceae*, özellikle *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* major nozokomiyal patojenlerdir⁽²⁵⁾. SENTRY antimikrobiyal surveyans programının Latin Amerika'da yaptığı çalışmada *E.coli* için sefepimin en aktif sefalosporin olduğu, karbapenemlerin % 100 etkili bulunduğu, kinolon (% 85-86) ve aminoglikozid duyarlılığının (% 88-97) değişken olduğu gözlenmiştir. *Klebsiella* türlerinde antimikrobiyal direnç oranları daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Bakteriyemilerde antibiyotik duyarlılığının araştırıldığı 11 yıllık bir çalışmada en sık izole edilen bakterilerden *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde yıllara göre direncin arttığı ve en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu görülmüştür⁽¹⁷⁾.

Köksal ve Samastı⁽¹²⁾ kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacter* ve *Klebsiella* cinslerinden bakteriler için sefotaksim direncini % 52, *E.coli* için % 11, seftazidim direncini % 53 ve % 21, sefepim direncini % 9 ve % 4 oranlarında bulmuşlardır. Pekmezci ve ark.⁽¹⁵⁾'i kan kültürlerinden izole ettikleri *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinde ortalama direnç oranlarını sefotaksim için % 38, seftazidim için % 50 ve sefepim için % 25 olarak bulmuşlardır. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* türlerinde imipeneme

hiç direnç saptanmamıştır. Sefepimin *E.coli* suşlarında en aktif sefalosporin olduğu, amikasin direncin de oldukça düşük olduğu (% 2) görülmüştür. Köksal ve Samastı⁽¹²⁾ *Enterobacter* ve *Klebsiella* cinslerinden bakteriler ve *E.coli* suşlarında siprofloksasinin etkinliğini koruduğunu bildirip, direnci % 25 ve % 18 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda diğer *Enterobacteriaceae* türleri için % 14 ve *E.coli* için % 22 siprofloksasin direnci bulunmuştur. Hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 3 yıllık sürede oluşan üç ayrı *Klebsiella* salgınında izole edilen 43 *Klebsiella* suşu siprofloksasin, meropenem ve sefoksitine duyarlı, sefalotine dirençli bulunmuştur. Amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, aztreonam, seftriakson, seftazidim ve amoksisilin-klavulanik aside direnç sırasıyla % 69.8, % 51.2, % 83.7, % 74.4, % 83.7 ve % 97.7 bulunmuştur⁽¹⁾.

Nonfermentatif Gram negatif bakterilerden *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. hastane infeksiyonlarında sık rastlanan bakterilerdir. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonundan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında en etkin antibiyotiklerin amikasin, imipenem, piperasilin-tazobaktam ve tobramisin olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ikinci sıklıkla izole edilen *Acinetobacter* türlerinde imipenem, amikasin ve tobramisin etkin olduğu, fakat test edilen diğer ilaçların daha düşük etkinlik gösterdiği saptanmıştır⁽⁸⁾. Çalışmamızda izole edilen *Pseudomonas* türlerinde imipenem, seftazidim, sefepim, siprofloksasin, amikasin ve tobramisin hala etkili antibiyotikler olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak bakteriyemi etkenleri arasında önemli yer tutan bakterilerin direnç profilleri değişim içinde olduğundan antibiyotik tedavi stratejilerini belirlemek için bu etkenlerin antibiyotik direnç oranlarının takip edilmesi yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ayan M, Kuzucu C, Dumaz R, Aktas E, Cizmeci Z: Analysis of three outbreaks due to *Klebsiella* species in a neonatal intensive care unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(7):495-501.
2. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN: Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50(1):59-69.
3. Decousser JW, Pina P, Picot F et al: Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1213-22.
4. Doğruman AİF, Akça G, Sipahi B, Sultan N: Kan örneklerinden soyutlanan stafilkok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları, *ANKEM Derg* 2005; 19(1):14-6.
5. 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(10):1038-44.
6. Hautala T, Syrjala H, Lehtinen V et al: Blood culture, Gram stain and clinical categorization based empirical antimicrobial therapy of bloodstream infection, *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(4):329-33.
 7. Hoşgör M, Çavuşoğlu C, Tünger A: Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci, *İnfeksiyon Derg* 1997;11(1):7-9.
 8. 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(2):102-12.
 9. Jones RN, Pfaller MA, Marshall SA, Hollis RJ, Wilke WW: Antimicrobial activity of 12 broad spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non enteric Gram negative bacilli: Occurrence of resistance, molecular epidemiology, and screening for metallo enzymes, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29(3):102-12.
 10. Karabiber N, Karahan M: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında yüksek düzeyde streptomisin ve gentamisin direnci, *ANKEM Derg* 1995;9(1):1-7.
 11. Kirchhoff LV, Sheagren JN: Epidemiology and clinical significance of blood cultures positive for coagulase-negative Staphylococcus, *Infect Control* 1985;6(12):479-86.
 12. Köksal F, Samastı M: Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu, *Klinik Derg* 2002;15(1):25-8.
 13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, NCCLS document M100-S13 (M2), National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa (2003).
 14. Öncül O, Erdem H, Altunay H, Özsoy MF, Pahsa A, Çavuşlu Ş: Pnömonoklarda penisiline direnç trendi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33(2):109-14.
 15. Pekmezci S, Balaban N, Yetener V, Bodur H: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları (Özet), XXX.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya (2002).
 16. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML, The SENTRY Participants Group: Survey of blood stream infections attributable to Gram-positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(4):283-97.
 17. Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y, Benenson S, Yinnon AM: Susceptibility trends in bacteraemias: analyses of 7544 patient unique bacteraemic episodes spanning 11 years (1990-2000), *J Hosp Infect* 2003;55(3):196-203.
 18. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ, The SENTRY Participants Group (Latin America): Four year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;44(3):273-80.
 19. Souvenir D, Anderson DE, Palpant S et al: Blood cultures positive for coagulase negative staphylococci: Antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients, *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1923-6.
 20. Sümerkan B: Nozokomiyal sepsis: Etiyoloji ve mikrobiyolojik tanısı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998;2(4):182-7.
 21. Sümerkan B, Gökahmetoğlu (Duvan) S, Aygen B, Karagöz S: Klinik örneklerden izole edilen Streptococcus pneumoniae suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 1997;31(4):331-8.
 22. Teixeria LM, Facklam RR: Enterococcus, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 422-33, ASM Press, Washington (2003).
 23. Ural O: Nozokomiyal enterokok bakteriyemisi, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1998;2(4):217-23.
 24. Vermont CL, Hartwig NG, Fleeer A et al: Persistence of clones of coagulase negative staphylococci among premature neonates in neonatal intensive care units: Two center study of bacterial genotyping and patient risk factors, *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2485-90.
 25. Weinstein RA, Hayden MK: Multiply drug resistant pathogens: epidemiology and control, "Bennett JV, Brachman PS (eds): Hospital Infections, 4. baskı" kitabında s.215-36, Lippincott, Philadelphia (1998).
 26. Yinnon AM, Schlesinger Y, Gabbay D, Rudensky B: Analysis of 5 years of bacteraemias: Importance of stratification of microbial susceptibilities by source of patients, *J Infect* 1997;35(1):17-23.
 27. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denek A, Kılıç SS: Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2005;19(1):17-21.