

Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde Beş Yıl İçinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella* Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları §

Asuman GÜZELANT, Meral KAYA, Hülya İren GÜVENÇ, Oya AKKAYA, Şerife YÜKSEKKAYA, Ayşegül OPUŞ, Habibe ÖVET, Muhammet Güzel KURTOĞLU

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği

ÖZET

Amaç: Kan kültürlerinden bakterilerin izole edilmesi genellikle acil antimikrobiyal tedavi gerektiren ciddi invaziv enfeksiyonların bir göstergesidir. Bakteriemi ve sepsis yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Genelde neonatal sepsisin predominant nedeni özellikle gram negatif bakteriler olup, bunların içinde de *Klebsiella pneumoniae* gelişmekte olan ülkelerde en sık patojendir. Hastalardan izole edilen mikroorganizmalar farklı antimikrobiyal duyarlılıklara sahiptir. Bu yüzden başarılı tedavi uygun antibiyotik kullanımına bağlıdır. Çoğu suş geniş spektrumlu antimikrobiyallere oldukça dirençli olduğu için, hastanede kazanılmış *K. pneumoniae* suşlarını tedavi etmek zor olabilir. Bu çalışmanın amacı, kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması ve hastanemiz kaynaklı *Klebsiella* enfeksiyonlarında seçilecek en uygun ampirik antimikrobiyal tedavinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin farklı kliniklerinden toplanmış klinik izolatlar üzerinde Ocak 2009 ila Aralık 2013 arasında yapılmıştır. Bakteriyal identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, ABD) cihazı ve panelleri kullanılmıştır.

Bulgular: Kan kültürlerinden izole edilen 179 *Klebsiella* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. En sık izole edilen suş *K. pneumoniae* spp *pneumoniae* suşu (158; %88.2) olarak saptanmıştır. Geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella* suşlarının oranı %54.18 olarak tespit edilmiştir. En duyarlı antimikrobiyal ajan ertapenem (%98.53) olarak bulunmuştur. Meropenem (%97.17), imipenem (%94.70) ve amikacin (%93.74) sırasıyla ikinci, üçüncü, dördüncü duyarlı antimikrobiyal ajan olarak saptanmıştır.

Sonuç: ESBL üreten suşların oranı oldukça yüksek olduğundan hastane kaynaklı *Klebsiella* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde beta laktam antibiyotikler tercih edilmemelidir. Sonuç olarak, her hastanenin kendi antimikrobiyal duyarlılık paternini belirlemesi, en uygun ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi için yaşamsaldır.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella* spp., antimikrobiyal ajan, duyarlılık

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of *Klebsiella* Strains Isolated From Blood Cultures within a Five Year-Period in A Training and Research Hospital

Objective: Isolation of bacteria from blood culture plates is usually indicative of a serious invasive infection which requires an urgent antimicrobial therapy. Bacteremia and sepsis have high mortality and morbidity rates. In general, gram negative bacteria are the predominant cause of neonatal sepsis and among them, *Klebsiella pneumoniae* is the most common pathogen especially in developing countries. Microorganisms isolated from patients usually have different antimicrobial susceptibilities. Hence, successful treatment depends on prompt administration of appropriate antimicrobials. Treatment of hospital-acquired infections caused by *K. pneumoniae* may be difficult because many strains are highly resistant to many broad-spectrum antimicrobials. The aim of this study is to determine antimicrobial susceptibilities of *Klebsiella* strains isolated from blood cultures, and to assess the most effective empirical antimicrobial therapy for our hospital-acquired *Klebsiella* infections.

Material and Methods: In the present study, clinical *Klebsiella* strains isolated from various clinics of Konya Training and Research Hospital between January 2009 and December 2013 were used. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility tests were performed by using conventional methods and Phoenix system (Becton Dickinson Sparks, USA).

Results: One hundred and seventy-nine *Klebsiella* strains isolated from blood cultures were included in the study. The most frequently isolated strain was *K. pneumoniae* spp ($n=158$; 88.2%). The detection rate of extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* spp was 54.18%. Ertapenem (98.53%) was the most effective antimicrobial against *Klebsiella* isolates followed by meropenem (97.17%), imipenem (94.70%), and amikacin (93.74%).

Conclusion: Since the rate of ESBL producing strains was quite high, beta lactam antibiotics should not be preferred for the empirical treatment of hospital-acquired *Klebsiella* infections. In conclusion, as a vital issue each hospital should determine its own antimicrobial susceptibility patterns for the selection of the most optimal empirical antimicrobial therapy.

Key words: *Klebsiella* spp., antimicrobial agent, susceptibility

Alındığı tarih: 06.04.2016

Kabul tarihi: 16.06.2016

Yazışma adresi: Asuman Güzelant, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği Hacı Şaban Mah. Meram Yeniyol Caddesi No:97, Meram / Konya **Tel:** 0332 323 67 09-2087

e-posta: asuguzelant@hotmail.com

§ Bu araştırma XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Kasım 2014, Antalya) ve 1st Turkish Congress of One Health (9-10 Nisan 2015, Konya)'de poster olarak yer almıştır.

GİRİŞ

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan bakteriyemi ve sepsiste erken tanı ve tedavi mortalite oranlarını düşürmede oldukça önemlidir^(1,2). Kan kültürleri, bakteriyemi ve sepsis tanısı için en önemli laboratuvar testidir⁽¹⁾. Günümüzde hem hastane hem de toplum kökenli mikroorganizmalarda direnç giderek artmaktadır. Özellikle hastanede kazanılmış *Klebsiella* enfeksiyonlarının çoğu suşları geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aminoglikozitlere dirençli olduklarından tedavisi oldukça zordur. Bu bakterilerin kan kültürlerinden izole edilmeleri durumu acil antimikrobiyal tedavi gerektirmektedir⁽³⁾. Gram negatif bakteriyemi %20-50 arasında değişen tahmini mortalite oranı ile ciddi bir enfeksiyondur⁽⁴⁾. Gram-negatif bakterilere karşı yoğun ve uygunsuz antibiyotik kullanımı dirençli kökenlerinin artmasının başlıca nedenidir⁽⁵⁾.

1980'li yılların başında enterik çomaklarda önemli bir direnç mekanizması olarak ortaya çıkan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ilk kez Avrupa'da bulunmuştur. Günümüzde tüm dünyada yaygın olan beta-laktamazlar en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında saptanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu salgınlarda gelişen enfeksiyonların yarısının kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu ortaya çıkmıştır. Yüksek GSBL sıklığı tedavide zorluklara neden olmakta, mortalite ve morbidite oranlarını arttırmaktadır^(6,7). Genellikle neonatal sepsisin predominant nedeni gram negatif bakterilerdir. Bunların içinde de *K. pneumoniae* gelişmekte olan ülkelerde en sık patojen olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁸⁾.

Etkenlerin direnç durumu her bölge ve kuruma göre farklılıklar göstermektedir. Çoğu zaman sepsis olgularında kültür sonucu beklenemekte ve ampirik tedaviye başlanmaktadır. Bu

nedenle ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir⁽⁹⁾. Çalışmamızda, en fazla yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere çeşitli kliniklerden gelen kan kültür örneklerinde saptamış olduğumuz *Klebsiella* enfeksiyonlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının göz önünde bulundurularak tedavinin yapılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 1 Ocak 2009 ila 31 Aralık 2013 arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürü örneklerinden üreyen *Klebsiella* suşlarında yapılmıştır. 179 *Klebsiella* suşu bu çalışmaya dâhil edilmiştir. Örnekler BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde 5 gün süresince inkübe edilmiştir. *Brucella* gibi geç ve güç üreyen mikroorganizma şüphesi bildirilen örneklerde inkübasyon süresi 21 güne kadar uzatılmıştır. İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyama yapılmış, örnekler Eosin-Methylene Blue (EMB) agar, %5 koyun kanlı agar besiyerlerine ekilmiştir. Ekim yapılan plaklar 37°C'de aerop şartlarda 48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanması, CLSI önerileri doğrultusunda konvansiyonel yöntemlerle birlikte Phoenix (Becton Dickinson Sparks, ABD) cihazı ve panelleri kullanılarak yapılmıştır. 2009 yılında üretilen suşlarda CLSI 2009 yılı rehberi esas alınırken, 2010 ve 2011 yılı suşlarında CLSI 2010 yılı rehberi, 2012 ve 2013 yıllarında ise CLSI 2012 yılı rehberi esas alınmıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾. Aynı bakterinin yineleyen kültürleri tek örnek olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2009 ila Aralık 2013 arasında Konya

Tablo 1. *Klebsiella* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık oranları (%).

	Amikasin	Ampisilin/ Sulbaktam	Aztreonam	Sefepim	Sefoksitin	Seftazidim	Siprofloksasin	Ertapenem	Gentamisin	İmipenem	Meropenem	Trimetoprim/ Sulfametoksazol	GSBL Oranları
2009	91.67	33.33	41.67	41.67	83.33	41.67	83.33	-	66.67	100.0	100.0	83.33	58.30
2010	88.24	40.00	41.18	42.42	82.35	41.18	67.65	100.0	67.65	97.06	100.0	73.53	55.88
2011	93.94	32.12	36.67	41.92	83.03	35.15	59.39	100.0	68.79	90.30	96.15	51.82	46.96
2012	94.87	28.21	35.90	41.03	79.49	33.33	52.63	94.12	64.10	89.74	89.74	51.28	43.58
2013	100.0	28.57	35.71	35.71	92.86	32.14	53.57	100.0	82.14	96.43	100.0	46.43	32.14

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen kan kültürü örneklerinden üreyen 179 *Klebsiella* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. En sık izole edilen suş *K. pneumoniae* ssp *pneumoniae* suşu olmuştur (158; %88.2). Bunu takip eden *Klebsiella oxytoca* 14 suşla tüm suşların %7.82'sini oluşturken, *K. pneumoniae* ssp *ozaenae* 7 suşla %3.98'ini oluşturmuştur. Yüz yetmiş dokuz suşun içinde GSBL üreten *Klebsiella* suşlarının oranı beş yılda %54.18 olarak bulunmuştur. Tüm suşların antimikrobiallere duyarlılık oranları değerlendirildiğinde, en duyarlı ajan ertapenem (%98.53) iken, en az duyarlı bulunan antimikrobiyal ajan ampisilin-sulbaktam (%32.44) olarak tespit edilmiştir. Ertapenemi yine aynı gruptan meropenem (%97.17) ve imipenem (%94.70) takip ederken, sırasıyla antibiyotik duyarlılık oranları amikasin (%93.74), gentamisin (%69.87), siprofloksasin (%63.31), sefoksitin (%63.31), trimetoprim/sulfametoksazol (%61.27), sefepim (%40.55), aztreonam (%38.22), seftazidim (%36.69), ampisilin-sulbaktam (%32.44) olarak bulunmuştur. Yıllara göre antibiyotik duyarlılık oranları ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Sepsis enfeksiyonları, mortalite riski taşıyan, erken tanı ve tedavi ile hastalık ve ölüm oranlarının azaltılabildiği klinik tablolardır. Bu enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların dağılımında zaman içerisinde değişiklikler gözlenmiş, Gram negatif bakterilerden Gram pozitif etkenlere kayma ortaya çıkmıştır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Gram pozitif bakterilerden sonra bakteriyemilerin en sık nedeninin Gram negatif bakteriler olduğu gözlenmiştir. Özellikle *E. coli*, *K. pneumoniae* major nosokomial patojenlerdir⁽¹⁾. Bakteriyemilerde kandan en sık soyutlanan Gram negatif mikroorganizmalar, *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *Pseudomonas* türleridir. Vardar ve ark.'nın⁽⁴⁾ yaptığı bir çalışmada, en sık soyutlanan *Klebsiella* (% 54), ikinci sıklıkla elde edilen *E. coli* (% 22) olmuştur. Kara ve ark.⁽¹⁶⁾ ise kan kültürlerinde ikinci en sık üreme %21.2 ile *Klebsiella pneumoniae* olarak bulmuşlardır. Nosokomial bakteriyemi etkenleri içinde Gram negatif basillerin %63 oranı ile ön planda olduğu çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁷⁾. Gram negatif bakteriyemi %20-50 arasında değişen tahmini mortalite oranı ile ciddi bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyonlarda uygun ampirik tedaviye başlanabilmesi için, etken mikroorganizmaların sıklığının ve antimikrobik ilaçlara duyarlılık oranlarının her hastanede bilinmesi gerekmektedir⁽⁴⁾. Biz de çeşitli klinikler arasında en fazla yoğun bakımlardan gelen kan kültür örneklerini incelediğimizde oldukça sık karşılaştığımız ve genellikle pek çok antibiyotiğe dirençli olarak bulduğumuz *Klebsiella* suşlarının duyarlılık oranlarını çıkararak, hastanemiz klinisyen hekimlerine ampirik başlanan tedavilerde katkıda bulunmayı amaçladık.

Direkt örnekten ya da koloniden çalışılan çok çeşitli moleküler yöntemler bulunsa da, hâlâ altın standart en duyarlı ve güvenilir yöntem olan kan kültürüdür^(1,13). Etken mikroorganizmanın ve antibiyotik duyarlılığının en hızlı bir şekilde saptanması kritik öneme sahiptir. Bu

enfeksiyonlardaki yüksek morbidite ve mortalite riskini en aza indirmek için kan kültürü sonuçları ivedilikle sonuçlandırılmalı ve ilgili kliniğe bildirilmelidir^(2,18). Otomatize kan kültür sistemlerinde kan kültür şişelerinin zengin besiyeri içeriği etken mikroorganizmaların üremesini sağlamakta, antibiyotikleri bağlayan reçineler sayesinde de antibiyotik etkisi altındaki mikroorganizmalar üreyebilmektedir. Ancak sistemlerin en büyük dezavantajı, örnek alımı sırasında antisepsinin uygun yapılamadığı durumlarda besiyerinin zenginleştirilmiş olmasına bağlı olarak bulaş oranlarının yüksek olmasıdır^(13,19).

Çalışmamızdaki tüm suşlar incelendiğinde 179 suşun içinde GSBL üreten 97 adet suş tespit edilmiştir. Tüm *Klebsiella* suşlarının GSBL oranı beş yılda %54.18 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, kan kültürlerinden soyutlanan *K. pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda, %24.4-63.7 arasında rapor edilmiştir⁽²⁰⁻²²⁾. Yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, (HITIT-2) ise GSBL sıklığı hastane kaynaklı *K. pneumoniae* suşlarında %41.4 olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Ermertcan ve ark.⁽²⁴⁾ kan kültürlerinden izole edilen 32 *K. pneumoniae* suşunun antibiyotik duyarlılıkları belirlendikten sonra, çift disk sinerji testi ile 13 izolatta (%41) GSBL varlığı saptamışlardır. Uyanık ve ark.⁽⁶⁾ *K. pneumoniae* suşlarındaki GSBL sıklığı da %44 olarak bulmuşlardır. Son yıllarda yapılan ve 2015 yılında yayınlanan Gündoğdu ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı çalışmada, ise, bu oran %50 olarak tespit edilmiştir. Hacıseyitoğlu ve ekibinin⁽²⁵⁾ yaptığı çalışmada 154 *K. pneumoniae* izolatının 86'sının (%55.8) GSBL ürettiği saptanmıştır. Reyhan Yiş'in⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitiflik oranının % 57.14 olduğu bulunmuştur. Yılmaz ve ark.'nın⁽²⁶⁾ yaptığı çalışmada da, *Klebsiella* spp. suşlarının %51.3'ünde GSBL tespit edilmiştir. Sağlam ve ark.⁽²⁷⁾ *K. pneumoniae*'ların %52.4'ünde GSBL pozitifliği tespit etmişlerdir.

Tüm bu çalışmalarda, görüldüğü üzere yaklaşık % 40 düzeylerinde olan GSBL oranı son yıllarda %50 ve üzerilerine çıkmıştır. Sonuç olarak, bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde %54.18 bulunmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen suşların duyarlılıklarına baktığımızda, en duyarlı antibiyotik ertapenem (%98.53) iken, en az duyarlı bulunan antimikrobiyal ajan ampicillin-Sulbactam (%32.44) olarak tespit edilmiştir. Ertapenemin duyarlılığını yine aynı gruptan meropenem (%97.17) ve imipenemin (%94.70) takip ettiği görülmüştür.

Uyanık ve ark.'nın⁽⁶⁾ çalışmasında, *K. pneumoniae* suşlarındaki in-vitro en etkili antibiyotikler imipenem ve ertapenem (%100) olarak bulunmuştur. Gündoğdu ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı çalışmada, *Klebsiella* spp. suşlarının 2'sinde (%16.6) karbapenem direnci saptanmıştır. Küçükbasmacı ve ekibinin⁽²⁾ çalışmasında, kan kültüründe üretilen *Klebsiella* spp. suşlarının 1'inde (%1.7) karbapenem direnci saptanmıştır. Özkaya ve ark.⁽²⁸⁾ *Klebsiella* spp.'de %5.9 oranında imipenem direnci saptamışlardır.

Reyhan Yiş'in⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada, en duyarlı antibiyotikler aminoglikozidler olarak saptanmış, Gündoğdu ve ark.'nın⁽¹⁾ çalışmasında, tüm *Klebsiella* suşları amikacine duyarlı bulunmuştur. Aynı çalışmada, ampicilline tüm suşlar dirençli bulunurken, sefazolin de %60 dirençle ikinci dirençli antibiyotik olarak bulunmuştur⁽¹⁾. Uyanık ve ark.'nın⁽⁶⁾ çalışmasında ise, trimetoprim-sulfametoksazole %80 oranında direnç bulunmuştur. Küçükbasmacı ve ekibinin⁽²⁾ yaptığı çalışmada ise, en dirençli antibiyotikler sırasıyla ampisilin (%100) ve amoksisilin-klavulanik asit (%45.53) bulunmuştur.

Çalışmamızda, *Klebsiella* suşlarının en duyarlı bulduğumuz karbapenem grubundan sonra ikinci olarak amikacine %93.74 duyarlılık bulunmuştur. Gündoğdu ve ark.⁽¹⁾ ile Reyhan Yiş'in⁽¹³⁾

yaptığı çalışmalara benzer bir şekilde amikasin duyarlılığı oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda siprofloksasin, sefoksitin ve trimethoprim/sulfamethoksazol duyarlılıkları birbirlerine yakın olup, %61-64 arasında saptanmıştır. En az duyarlı olan antibiyotikler ise sırasıyla ampisilin-sulbaktam (%32.44), seftazidim (%36.69) ve aztreonam (%38.22) olarak bulunmuştur.

Kan kültüründen izole edilen bakterilerin ve antibiyotik direnç oranlarının zaman ve coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterebilmesinin yanında, hastanenin hizmet tipi, büyüklüğü, uygulanan antibiyotik tedavi protokolleri ve hastane/toplum kökenli enfeksiyon ayrımının yapıp yapılmamasına göre de farklılık gösterebildiği bilinmektedir⁽¹³⁾.

Sonuç olarak, klinisyenlere yol göstermesi açısından ampirik tedavi protokollerinin güncellenmesi, doğru antibiyotik kullanımı için belirli zaman aralıklarında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımını ve duyarlılık paternini gösteren çalışmaların yapılması gerekmektedir⁽²⁸⁾. Biz de bu amaçla yaptığımız bu çalışma doğrultusunda, *Klebsiella* enfeksiyonlarında yüksek GSBL oranları da göz önünde bulundurularak beta laktam antibiyotiklerin *Klebsiella*'nın etken olduğu sepsis enfeksiyonlarında tercih edilmemeleri gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Ulasan 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.
2. **Küçükbasmacı Ö, Çalışkan Alıngıl R, Hamaçça Ö, ve ark.** Kan örneklerinden üretilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:201-3.
3. **Kurupati P, Chow C, Kumarasinghe G, Poh CL.** Rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* from blood culture bottles by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1337-40.
4. **Vardar Ünlü G, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D.** Kan kültürlerinden soyutlanan gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17:459-63.
5. **Köksal F, Samastı M.** Kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu. *Klinik Derg* 2002; 15:25-28.
6. **Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010; 24:86-91.
7. **Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgin M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö.** Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2012; 26:181-6.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.181>
8. **Zakariya BP, Vishnu Bhat B, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM.** Risk factors and outcome of *Klebsiella pneumoniae* sepsis among newborns. *Curr Pediatr Res* 2012; 16:115-8.
9. **Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK.** Kan kültürlerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnci. *Klinik Derg* 2014; 27:62-8.
<http://dx.doi.org/10.5152/kd.2014.15>
10. **CLSI.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth Informational Supplement, M100-S19, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2009.
11. **CLSI.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2010.
12. **CLSI.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second Informational Supplement, M100-S22, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2012.
13. **Yiş R.** Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bir çocuk hastanesinde kan kültürü sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2015; 50:102-7.
14. **Kim HJ, Lee NY, Kim S, et al.** Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at Nine University Hospitals in Korea during 2009. *Korean J Clin Microbiol* 2011; 14:48-54.
<http://dx.doi.org/10.5145/KJCM.2011.14.2.48>
15. **Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS.** Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2005; 19:17-21.
16. **Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N, Akpolat N, Özmen Ö.** Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg* 2015; 42:355-60.
<http://dx.doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.03.0589>

17. Palabıyıkoglu İ, Bengisun JS, Oral M, Cansızoglu F, Baran İ, Tulunay M. Reanimasyon hastalarında nozokomiyal bakteriyemi etkenleri ve kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2000; 1:7-10.
18. York MK, Henry M, Gilligan P. Blood Cultures. In: Isenberg HD ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2nd edition Washington: ASM Press, 2004.
19. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:788-802. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00062-05>
20. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:131-6.
21. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *ANKEM Derg* 2008; 22:175-82.
22. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeks Derg* 2005; 19:111-4.
23. Gür D, Haşçelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009; 21:383-9. <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.383>
24. Ermertcan Ş, Hoşgör Limoncu M, Taşlı H. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının araştırılması ve tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:9-15.
25. Haciseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül S, Özer S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014; 44:101-6.
26. Yılmaz, S, Gümrall R, Güney M, ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Gulhane Tıp Derg* 2013; 55:247-52.
27. Sağlam D, Erçal BD, Yağmur G, Hörmet Öz HT, Akın MA, Berk E. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Abant Med J* 2015; 4:255-60. <http://dx.doi.org/10.5505/abantmedj.2015.43650>
28. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2015; 72:115-22. <http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2015.49260>