

# Kan Kültürlerinde Üreyen İzolatların Pozitiflik Zamanlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Positivity Times of Isolates Growing in Blood Cultures

Tuncer KARPUZ<sup>1</sup>([iD](#)), Hatice YAZISIZ<sup>1</sup>([iD](#)), Özlem KOYUNCU ÖZYURT<sup>1</sup>([iD](#)), Özgül ÇETİNKAYA<sup>2</sup>([iD](#)),  
Betül ÖZHAK<sup>1</sup>([iD](#)), Gözde ÖNGÜT<sup>1</sup>([iD](#)), Dilek ÇOLAK<sup>1</sup>([iD](#)), Dilara ÖĞÜNÇ<sup>1</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

**Cite this article as:** Karpuz T, Yazısız H, Koyuncu Özyurt Ö, Çetinkaya Ö, Özhak B, Öngüt G ve ark. Kan kültürlerinde üreyen izolatların pozitiflik zamanlarının değerlendirilmesi. FLORA 2022;27(2):218-226.

### ÖZ

**Giriş:** Kan kültürü bakteriyemi ve fungeminin tanısında altın standart yöntemdir. Bakteriyemi ve fungemili hastalarda patojenin hızlı tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi tedavi ve prognozda büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında kan kültürü şişelerinde pozitif sinyal veren izolatları değerlendirmek ve pozitiflik zamanlarını karşılaştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına Şubat 2020 ve Ekim 2020 tarihleri arasında gelen toplam 6167 kan kültürü şişesi dahil edilmiştir. Kan kültürü şişeleri BD BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde takip edilmiştir. Cihazda pozitif sinyal veren tüm şişelerin aerobik ve anaerobik kültürleri yapıldı, elde edilen koloniler MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) ile tanımlandı. Çalışmada ayrıca, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), karbapenemaz üreten ve karbapenemaz üretmeyen *Enterobacterales*, geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten ve üretmeyen *Enterobacterales*; vankomisine dirençli (VRE) ve vankomisine duyarlı enterokok (VSE) izolatları ve *Candida* türleri arasında kan kültürü şişelerinin pozitiflik zamanları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Kan kültürlerinin %20.6'sı pozitif sinyal verdi ve bunların %13.6'sı patojen olarak kabul edilirken, %5.8'i kontaminasyon olarak tanımlandı. En sık izole edilen ajanlar gram-pozitif koklardı (%51.3). Daha sonra sırasıyla *Enterobacterales* üyeleri (%21.5), nonfermentatif gram-negatif basiller (%13.6) ve mayalar (%10.6) izole edildi. Örneklerin pozitiflik zamanı 2-113 saat arasında değişmekteydi. *Enterococcus* türleri, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Candida albicans* için ortalama pozitif sinyalleşme süreleri, sırasıyla, 15.1 ± 11.5, 15.9 ± 15.0, 14.2 ± 13.0, 12.1 ± 9.9, 11.7 ± 7.2, 16.8 ± 10.2, 32.1 ± 18.6 saattir. Etken patojenlerin %40.8'i ilk 12 saatte, %82.3'ü ilk 24 saatte ve %96.2'si 48 saat içinde pozitif sinyal verdi. Etken patojenlerin pozitiflik süresi (17.9 ± 13.8 saat) kontaminasyonlardan (30.4 ± 19.3 saat) daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Ortalama pozitiflik zamanı, karbapenemaz üreten *Enterobacterales* için 12.3 ± 7.4 saat, karbapenemaz üretmeyen *Enterobacterales* için 12.4 ± 11.6 saat ( $p = 0.942$ ); MRSA'lar için 14.8 ± 8.6 saat, MSSA'lar için 16.5 ± 17.2 saat ( $p = 0.657$ ); ESBL üreten *Enterobacterales* türleri için 11.7 ± 8.9 saat, ESBL üretmeyenler için 13.7 ± 11.9 saat ( $p = 0.443$ ); VRE'ler için 18.2 ± 11.4 saat, VSE'ler için ise 14.2 ± 11.6 saat ( $p = 0.155$ ) bulunmuştur.

**Sonuç:** Pozitif sinyal veren kan kültürlerinde en sık izole edilen faktörler gram-pozitif koklar, *Enterobacterales* üyeleri, nonfermentatif gram-negatif basiller ve mayalardır. Sonuçlarımız, kan kültürü şişelerinin pozitif sinyal süresinin, kontaminasyon olarak kabul edilen ajanlar ile patojen ajanları ayırt etmede önemli bir rol oynayabileceğini, ancak pozitiflik süresinin izolatların direnç profili ile ilgili olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kan kültürü; Pozitiflik zamanı; MRSA; ESBL; VRE

Geliş Tarihi/Received: 02/11/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 17/01/2022

©Telif Hakkı 2022 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 08.06.2022

## ABSTRACT

### Evaluation of Positivity Times of Isolates Growing in Blood Cultures

Tuncer KARPUZ<sup>1</sup>, Hatice YAZISIZ<sup>1</sup>, Özlem KOYUNCU ÖZYURT<sup>1</sup>, Özgül ÇETİNKAYA<sup>2</sup>, Betil ÖZHAK<sup>1</sup>,  
Gözde ÖNGÜT<sup>1</sup>, Dilek ÇOLAK<sup>1</sup>, Dilara ÖĞÜNÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Clinic of Medical Microbiology, Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Türkiye

**Introduction:** Blood culture is the gold standard method in the diagnosis of bacteremia and fungemia. Rapid identification of the pathogen and determination of its antimicrobial susceptibility have great importance in treatment and prognosis in patients with bacteremia and fungemia. The aim of this study was to evaluate the isolates that have positive signals in blood culture bottles and to compare the positivity times in Central Laboratory of Akdeniz University Hospital.

**Materials and Methods:** A total 61 67 of blood culture bottles that came to Central Laboratory of Akdeniz University Hospital between 2020 February and October were included in this study. The blood culture bottles were monitored on the BD BACTEC™ FX automated system (Becton Dickinson, USA). All machine signal positive bottles were sub-cultured on aerobic and anaerobic media and the resulted colonies were identified by MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Germany). The study also compared the positivity times of blood culture bottles in which methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), carbapenemase-producing versus non-carbapenemase-producing Enterobacterales, extended-spectrum beta-lactamases Enterobacterales (ESBL) producing and not producing; vancomycin-resistant (VRE) versus vancomycin-susceptible enterococci (VSE) isolates and among *Candida* species.

**Results:** Of the blood cultures 20.6% yielded positive signals and 13.6% of them were accepted as pathogens, while 5.8% were identified as contaminants. The most commonly isolated agents were Gram-positive cocci (51.3%). Then, Enterobacterales members (21.5%), nonfermentative gram-negative bacilli (13.6%) and yeasts (10.6%) were, respectively, isolated. The positivity times ranged from 2-113 hours. The average durations of signaling positive were  $15.1 \pm 11.5$ ,  $15.9 \pm 15.0$ ,  $14.2 \pm 13.0$ ,  $12.1 \pm 9.9$ ,  $11.7 \pm 7.2$ ,  $16.8 \pm 10.2$ ,  $32.1 \pm 18.6$  hours for Enterococcus species, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* species, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* species, *Pseudomonas* species, and *Candida albicans*, respectively. 40.8% of the causative pathogens gave positive signals in the first 12 hours, 82.3% in the first 24 hours and 96.2 % within 48 hours. The positivity time of causative pathogens ( $17.9 \pm 13.8$  hours) were lower than contaminations ( $30.4 \pm 19.3$  hours). This difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Mean positivity times were found as  $12.3 \pm 7.4$  hours for carbapenemase-producing Enterobacterales,  $12.4 \pm 11.6$  hours for non-carbapenemase-producing Enterobacterales ( $p = 0.942$ );  $14.8 \pm 8.6$  hours for MRSA,  $16.5 \pm 17.2$  hours for MSSAs ( $p = 0.657$ );  $11.7 \pm 8.9$  hours for ESBL-producing Enterobacterales species,  $13.7 \pm 11.9$  hours ( $p = 0.443$ ) for non-ESBL-producing species,  $18.2 \pm 11.4$  hours for VREs, and  $14.2 \pm 11.6$  hours ( $p = 0.155$ ) for VSEs.

**Conclusion:** The most commonly isolated factors in positive-signaling blood cultures are gram-positive cocci, Enterobacterales members, nonfermentative gram-negative bacilli, and yeasts. Our results showed that the positive signal duration of blood culture bottles can be an important role in distinguishing between the agents considered as contamination and pathogenic agents, but, the positivity time are not related to the resistance profile of the isolates.

**Key Words:** Blood culture; Positivity times; MRSA; ESBL; VRE

## GİRİŞ

Kan kültürü bakteriyemi ve fungeminin tanısında altın standart yöntemdir. Sürekli okuma yapan, otomatize ve bilgisayarlı kan kültürü sistemlerinin yaygınlaşması, mikrobiyoloji pratiğinde önemli bir gelişme sağlamıştır. Bu sistemler ile mikroorganizmaların saptanma hızı ve sıklığı belirgin olarak artmıştır<sup>[1]</sup>.

Bakteriyemi ve fungeminin zamanında saptanmasını takiben, patojenin süratle tanımlanması ve

antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi, tanıda ve prognozda büyük öneme sahiptir. Uygun antibiyotik tedavisinin en hızlı biçimde başlanması, morbidite ve mortaliteyi önlemede önemli olduğu gösterilmiştir<sup>[2]</sup>. Bu hastalarda patojenin tespit edilmesinde moleküler tekniklerin yetersiz olduğu kanıtlanmış olup kan kültürü referans standart ve ilk seçenek araç olmaya devam etmektedir<sup>[3]</sup>.

Kan kültürü pozitiflik zamanı otomatize kan kültürü sistemlerinde inkübasyondan sinyal alana

kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Kısa pozitiflik zamanı, kandaki yüksek bakteri yükü ve virülansı gibi bilgiler sağlayabilmektedir<sup>[4,5]</sup>. Pozitiflik zamanı son zamanlarda infektif endokardit ve diğer endovasküler infeksiyonları tahmin etmek için ve kan dolaşımı infeksiyonunun sonucunu ve ciddiyetini tahmin etmek için kullanılmıştır<sup>[6]</sup>. *Staphylococcus aureus* izolatları ile ilgili yapılan çalışmalarda 12-14 saatin altında pozitiflik zamanları olan hastalarda mortalite ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır<sup>[7,8]</sup>. Pozitiflik zamanı ölümün bağımsız bir öngörücüsüdür ancak mortalite ile arasındaki ilişki her zaman doğrusal değildir. *S. aureus* bakteremisinde uzun pozitiflik zamanının mortalite ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>[9]</sup>. Literatür çelişkili veriler sunmakta ve hasta sonucunu tahmin etmek için pozitiflik zamanının nasıl kullanılacağı ile ilgili daha fazla çalışma gerektiği bildirilmektedir<sup>[6]</sup>.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gelen kan kültürü örneklerinde üreyen izolatların değerlendirilmesi ve pozitiflik zamanlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına Şubat 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında gelen 6167 kan kültürü örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Laboratuvara gelen örnekler BD BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü cihazına üretici firmanın önerileri doğrultusunda yüklenmiştir.

**Pozitif Sinyal Veren Şişelerin Değerlendirilmesi:** Pozitif sinyal veren şişelerde Gram boyalı preparat hazırlanarak incelenmiştir. Aerob kan kültürü şişeleri %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve MacConkey agara pasajları yapılarak 35°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Sinyal veren anaerob şişeler ise Schaedler KV agar ve Brucella blood agara pasajlanarak anaerobik ortamda 48-72 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların demografik bilgileri hastanenin bilgi işlem sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçların etken/kontaminasyon değerlendirilmesi güncel kaynak ve rehberlere göre yapılmıştır<sup>[10,11]</sup>.

**Üreyen İzolatların Pozitiflik Zamanlarının Değerlendirilmesi:** Aerobik ve/veya anaerobik kan kültür şişelerinin pozitiflik zamanı 'cihaza giriş ile pozitif bir sinyal algılanana kadar geçen süre' kan kültürü sisteminden çekilerek değerlendirilmiştir.

**Modifiye Karbapenem İnaktivasyon Testi (mCIM Testi):** Karbapenem üreten *Enterobacterales* üyelerini saptayan bir fenotipik testtir. Çalışmamızda *Enterobacterales* üyelerinde ertapenem zon çapı <25 mm olarak saptanan suşlarda mCIM testi çalışılmıştır. Ertapenem zon çapı ≥25 mm veya mCIM testi negatif suşlar karbapenemaz üretmeyen suşlar, mCIM pozitif suşlar ise karbapenemaz üreten suşlar olarak değerlendirilmiştir<sup>[12]</sup>.

Çalışmada ayrıca metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA); karbapenemaz üreten ve üretmeyen *Enterobacterales*; genislemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten ve üretmeyen *Enterobacterales*; vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve vankomisin duyarlı enterokok (VSE) izolatlarının ve *Candida* türlerinin pozitiflik zamanının karşılaştırılması yapılmıştır. Stafilokok türlerinde metisilin direnci sefoksitin disk tarama yöntemi ile, enterokok türlerinde vankomisin direnci disk difüzyon yöntemi ile ESBL üretimi de çift disk sinerji yöntemi ile EUCAST önerilerine göre çalışılmış ve değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Windows SPSS 13.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Örneklerin tanımlanması ve sonuçların değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tüm numerik veriler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde median, minimum ve maksimum değerler verildi. Etkenlerin pozitiflik zamanları karşılaştırmak için ikili gruplarda Student's t test veya Mann-Whitney U testi, üçlü gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 4032'si erişkin 2135 pediyatrik olmak üzere toplam 6167 kan kültürü sisesi değerlendirilmiştir. Bu örneklerin %95.3'ü

yatan hastalardan, 2332'i (%37.8) kadın hastalardan alınmış, ortalama yaş  $38.5 \pm 27.3$  yıl (median= 40.0, yaş aralığı= 1-100 yaş) olarak bulunmuştur. Kan kültürü şişelerinin dağılımı Tablo 1'de; örneklerin geldiği servisler Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Toplam 6167 örneğin 1272'sinde (%20.6) pozitif sinyal alınmıştır. Tüm örneklerin 838'i (%13.6) etken, 359'u (%5.8) kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Yetmiş beş (%1.2) örnekte ise yabancı pozitif sinyal alınmıştır.

Çalışmamızda en sık izole edilen etkenler gram-pozitif koklar (n= 430, %51.3) *Enterobacteriales* üyeleri (n= 180, %21.5), nonfermentatif gram-negatif basiller (n= 114; %13.6), ve mayalar (n= 89, %10.6) olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Örneklerin pozitiflik zamanı 2-113 saat arasında değişmiştir. Gram-pozitif bakteriler için ortalama pozitiflik zamanı  $17.05 \pm 11.6$ , gram-negatif

bakteriler için  $14.20 \pm 10.7$  ve mayalar için  $31.14 \pm 20.0$  saat saptanmıştır. Ortalama pozitiflik zamanları *Enterococcus* türleri, *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Candida albicans* için sırasıyla  $15.1 \pm 11.5$ ;  $15.9 \pm 15.0$ ;  $14.2 \pm 13.0$ ;  $12.1 \pm 9.9$ ;  $11.7 \pm 7.2$ ;  $16.8 \pm 10.2$ ;  $32.1 \pm 18.6$  bulunmuştur. Üreyen izolatların pozitiflik zamanları Tablo 4'te verilmiştir.

Etken olduğu düşünülen bakterilerin ilk 12 saatte 342'si (%40.8); ilk 24 saatte 697'si (%83.2) ve 806'sı (%96.2) 48 saat içinde üremiştir. Sadece 32 örneğin üremesi 48 saatten daha uzun sürede gerçekleşmiştir. Etken izolatların tümü için ortalama pozitiflik zamanı  $17.9 \pm 13.8$  saat, kontaminasyon kabul edilenler için  $30.4 \pm 19.3$  saat olarak hesaplanmıştır. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ).

Karbapenemaz üreten 68 izolatta pozitiflik zamanı ortalama  $12.3 \pm 7.4$  (median= 10.6, min-

**Tablo 1. Örneğin alındığı yere göre kan kültürü şişelerinin dağılımı**

	Kateter	Periferik kan	Toplam
Erişkin			
Aerob (n)	439	2561	3000
Anaerob (n)	159	873	1032
Pediyatrik	813	1322	2135
Toplam	1411	4756	6167

**Tablo 2. Örneklerin örneğin alındığı bölümlere göre dağılımı**

Geldiği Yer	n (%)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	1785 (%28.9)
İç Hastalıkları	1502 (%24.4)
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	753 (%12.2)
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	575 (%9.3)
Genel Cerrahi	275 (%4.5)
Kardiyoloji	189 (%3.1)
Kalp ve Damar Cerrahisi	182 (%3.0)
Acil Tıp	170 (%2.8)
Göğüs Hastalıkları	93 (%1.5)
Nöroloji	92 (%1.5)
Beyin ve Sinir Cerrahisi	87 (%1.4)
Üroloji	67 (%1.1)
Diğer	201 (3.25)

Not: %1'den daha küçük olanlar diğer satırında toplanmıştır.

Tablo 3. Kan kültür şişelerinde üreyen etken bakterilerin dağılımı

Gram-pozitif Koklar (n= 430)	Enterobacterales (n= 180)	Non-fermentatif Gram-negatif Basil (n= 114)	Gram-pozitif Basil (n= 13)	Maya (n= 89)	Diğer (n= 12)
<b>KNS (212)</b>	<b>Klebsiella türleri (74)</b> <i>Klebsiella pneumoniae</i> (71) <i>Klebsiella oxytoca</i> (3)	<b>Acinetobacter türleri (47)</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> (34) <i>Acinetobacter junii</i> (6) Diğer (7)	<b>Listeria türleri (12)</b> <i>Listeria monocytogenes</i> (11) Diğer (1)	<b>Candida türleri (89)</b> <i>Candida albicans</i> (34) <i>Candida parapsilosis</i> (12) <i>Candida krusei</i> (11) Diğer (32)	<b>Brucella sp. (3)</b>
<b>Staphylococcus aureus (77)</b>	<b>Escherichia coli (72)</b>	<b>Pseudomonas türleri (42)</b> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (37) Diğer (5)	<b>Cornyebacterium jeikeium (1)</b>		
<b>Enterococcus türleri (108)</b> <i>Enterococcus faecalis</i> (55) <i>Enterococcus faecium</i> (50) Diğer (3)	<b>Enterobacter türleri (18)</b> <i>Enterobacter cloacae</i> (7) <i>Enterobacter kobei</i> (5) Diğer (6)	<b>Stenotrophomonas maltophilia (20)</b>			
<b>Streptococcus türleri (33)</b> Viridans grup (28) <i>Streptococcus pyogenes</i> (3) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1) Diğer (1)	<b>Pantoea türleri (2)</b> <i>Pantoea dispersa</i> (1) <i>Pantoea agglomerans</i> (1)	<b>Burkholderia cepacia (1)</b>			
	<b>Providencia rettgerii (3)</b> <b>Morganella morganii (2)</b> <b>Salmonella spp. (3)</b> <b>Serratia marcescens (3)</b>	<b>Diğer (4)</b>			

maks= 4-47) saatken karbapenemaz üretmeyen *Enterobacterales*'ler için (n= 100)  $12.4 \pm 11.6$  (median= 9.5, min-maks= 3-95) saat bulunmuştur (p= 0.942). MRSA'lar (n= 23) için pozitiflik zamanı ortalama  $14.8 \pm 8.6$  (median= 12.4, min-maks= 5-43) saatken MSSA'lar için (n= 53)  $16.5 \pm 17.2$  (median= 11.3, min-maks= 2-113) saat olarak bulunmuştur (p= 0.657). ESBL üreten 25 *Enterobacterales* türünde ortalama pozitiflik zama-

nı  $11.7 \pm 8.9$  saatken ESBL üretmeyen 148'inde  $13.7 \pm 11.9$  saat ve saptanmıştır (p= 0.443). VRE'lerde (n= 22) ortalama pozitiflik zamanı  $18.2 \pm 11.4$  saatken VSE (n= 83)  $14.2 \pm 11.6$  saat ve p= 0.155 saptanmıştır.

Mantar türlerinde ortalama pozitiflik zamanı; *C. albicans* (n= 34) için  $32.1 \pm 18.6$ , *C. parapsilosis* (n= 12) için  $33.5 \pm 16.8$ ; *C. krusei* (n= 11) için  $22.1 \pm 10.9$ ; *C. tropicalis* (n= 9)

Tablo 4. Kan kültür şişelerinde üreyen etken izolatların pozitiflik zamanları

Mikroorganizma	İzolat (n)	Pozitiflik Zamanı (saat)		
		Ortalama ± SD	Ortanca	(Min-Maks)
<b>Gram-pozitif Kok</b>	<b>430</b>	<b>16.8 ± 11.5</b>	<b>14.4</b>	<b>2-113</b>
<b>Koagülaz Negatif Stafilokok</b>	212	18.1 ± 9.8	16.6	2-81
<i>Staphylococcus aureus</i>	77	15.9 ± 15.0	11.6	2-113
<b>Enterococcus türleri</b>	108	15.1 ± 11.5	12.5	2-104
<i>Enterococcus faecalis</i>	55	15.1 ± 13.5	12.7	3-104
<i>Enterococcus faecium</i>	50	15.0 ± 9.1	12.3	2-51
<b>Streptococcus türleri</b>	33	15.3 ± 9.3	12.6	7-59
<b>Enterobacterales</b>	<b>180</b>	<b>13.6 ± 11.8</b>	<b>10.2</b>	<b>3-95</b>
<b>Klebsiella türleri</b>	74	14.2 ± 13.0	10.6	4-95
<i>Escherichia coli</i>	72	12.1 ± 9.9	9.2	3-71
<b>Enterobacter türleri</b>	18	16.4 ± 13.7	11.8	4-58
<b>Non-fermentatif Gram-negatif Basil</b>	<b>114</b>	<b>15.1 ± 8.6</b>	<b>13.3</b>	<b>4-71</b>
<b>Acinetobacter türleri</b>	47	11.7 ± 7.2	10.5	4-51
<b>Pseudomonas türleri</b>	42	16.8 ± 10.2	15.0	4-71
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20	17.7 ± 4.8	17.4	10-25
<b>Maya</b>	<b>89</b>	<b>31.1 ± 20.0</b>	<b>27.4</b>	<b>2-97</b>
<i>Candida albicans</i>	34	32.1 ± 18.6	28.2	8-88
<b>Gram-pozitif Basil</b>				
<i>Listeria türleri</i>	12	23.4 ± 14.1	16.7	12-60

SD: Standart sapma.

için  $15.9 \pm 11.2$ ; C. kefir (n= 5) için  $35.9 \pm 34.5$ ; *C. dubliniensis* (n= 4) için  $33.6 \pm 20.9$  saat ve *C. glabrata* (n= 5) için  $48.8 \pm 31.9$  bulunmuştur. *Candida* türlerinde pozitiflik zamanı açısından istatistiksel fark saptanmıştır (p= 0.038, Kruskal Wallis test). Pozitiflik zamanı diğer türlere oranla *C. krusei* ve *C. tropicalis* türlerinde daha kısa; *C. glabrata* türlerinde ise daha uzun olduğu saptanmıştır.

### TARTIŞMA

Yüksek ölüm oranıyla kan dolaşımı infeksiyonları dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. Etken mikroorganizmanın hızlı ve doğru olarak tespit edilmesi hasta iyileşmesinde önemlidir. Hastanın durumu, gecikmiş tedaviden kritik bir şekilde etkilenir<sup>[3]</sup>.

Kan kültüründe üreyen patojenlerin sıklığı bölgeye, bakteriyemi veya fungeminin hastane kökenli veya toplum kökenli olmasına, yaşa göre

ve zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir<sup>[13]</sup>. Ülkemizde Ece'nin yaptığı bir çalışmaya göre, kan kültüründen izole edilen patojenlerin %71'inin gram-pozitif bakteri, %27'sinin gram-negatif bakteri, %1'inin *C. albicans* olduğu belirlenmiştir. Erbay ve arkadaşlarının çalışmasında en sık saptanan patojenler gram-pozitif bakteriler (%68) iken, bunu gram-negatif bakteriler (%29) ve *Candida* spp. (%2.3) izlemiştir. Sevim ve arkadaşları da gram-pozitif bakterileri %54, gram-negatif bakterileri %41, *Brucella* türlerini %4, oranında saptamışlardır<sup>[14-16]</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık izole edilen etkenler gram-pozitif bakteriler (%53.8) olup bunu gram-negatif bakteriler (%35.6) ve mayalar (%10.6) izlemiştir. Durmaz ve arkadaşları ile Yıldız ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ise bizim çalışmamızdan farklı olarak gram-negatif bakterilere bağlı bakteriyemi oranını gram-pozitif bakterilere bağlı bakteriyemi oranından yüksek olarak saptamışlardır<sup>[17,18]</sup>.

Kan kültürlerinin büyük çoğunluğunda pozitiflik ilk 24 saat içinde olmaktadır. Yirmi dört saat ve üzerinde pozitiflik zamanı sıklıkla kateter ile ilişkili infeksiyonlarda, mayalar ve anaerobik gram-negatif bakteriler gibi yavaş üreyen mikroorganizmalarla infeksiyonlarda olmaktadır<sup>[6,19]</sup>. Balıkçı ve arkadaşları patojenler için ortalama 17.87 saat, kontaminasyon kabul edilenler için 40.56 saat; Yıldız ve arkadaşları etken kabul edilen örnekler için ortalama 17.9 saat, kontaminasyon kabul edilen örnekler için 30.4 saat olarak bildirmiş ve iki çalışmada da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ )<sup>[18,20]</sup>. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak patojenlerin pozitiflik süresi  $17.9 \pm 13.8$  saat, kontaminasyon kabul edilenler için  $30.4 \pm 19.3$  saat olarak hesaplanmış ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ). Ayrıca bebeklerde yapılan bir çalışmada kan kültürlerinde 36 saatlik bir inkübasyon süresinin patojen mikroorganizmaların tamamını saptamak için yeterli olduğu bildirilmiştir<sup>[8]</sup>. Başka bir çalışmada özellikle ilk 12 saat içinde saptanan üremelerin etken, ilk 24 saat içinde olan üremelerin yüksek olasılıkla etken, 48 saat ve sonrasındaki üremelerin ise kontaminasyon lehine yorumlanması gerektiğini bildirilmiştir<sup>[20]</sup>. Bizim çalışmamızda da etken olduğu düşünülen bakterilerin ilk 12 saatte %40.8'i; ilk 24 saatte %83.2'si ve 806 %96.2'si 48 saat içinde üremiştir.

Gopi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>[22]</sup> gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler ve mayalar için ortalama pozitiflik zamanları sırasıyla 19.33, 19.06 ve 24.04 saat bulunurken Durmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>[17]</sup> ise sırasıyla 18.83, 15.67, 23.87 saat olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama pozitiflik zamanları gram-pozitif bakteriler, gram-negatif bakteriler ve mayalar için sırasıyla 17.05, 14.20 ve 31.14 saat bulunmuştur. İzole ettiğimiz üç *Brucella* suşunun ortalama pozitiflik zamanı Durmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla<sup>[17]</sup> (63.87 saat) benzer şekilde 65 saat olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda maya türlerinde pozitiflik zamanının bakterilere (*Brucella* türleri hariç) oranla daha uzun olduğu gözlenmiştir<sup>[17,22]</sup>.

Lai ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>[23]</sup> tüm *Candida* izolatları için ortalama pozitiflik zamanı

$25.9 \pm 24.9$  saat olarak bulunmuştur. Pozitiflik zamanı *C. glabrata* için diğer türlere kıyasla daha uzun, *C. tropicalis* için ise belirgin şekilde kısa bulunmuştur. Ben-Ami ve arkadaşları da çalışmasında<sup>[24]</sup> *C. glabrata* için pozitiflik zamanının diğer *Candida* türlerinden belirgin şekilde uzun olduğunu belirtmişlerdir. Cobos-Trigueros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>[25]</sup> ortalama pozitiflik zamanı diğer türlere oranla *C. glabrata*'da uzun, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'te ise kısa olarak tespit edilmiştir. Durmaz ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>[17]</sup> *Candida* türlerinin ortalama pozitiflik zamanı 29.87 saat olup; en uzun *C. glabrata* (31.13 saat), diğerlerine oranla daha kısa olanlar ise *C. krusei* (18.60 saat) ve *C. kefyr* (17.94 saat) olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda tüm *Candida* izolatları için ortalama pozitiflik zamanı  $32.1 \pm 18.6$  saat saptanmış olup *Candida* türlerinde pozitiflik zamanı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak *C. tropicalis* ve *C. krusei*'nin pozitiflik zamanlarının diğer türlere göre daha kısa, *C. glabrata*'nın ise daha uzun saptanmıştır.

Son yıllarda güçlü antimikrobiyal tedavi bulunmasına rağmen *S. aureus* bakteriyemisi hala önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>[9,26]</sup>. *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda pozitiflik zamanı ile klinik sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada orta düzey pozitiflik zamanına (>12-48 saat) göre, daha erken pozitiflik zamanlı (12 saat) vakalarda 30 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiş ancak ilginç bir şekilde, daha uzun pozitiflik zamanı (>48 saat) da en yüksek vaka ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca MSSA izolatlarında ortanca pozitiflik zamanı MRSA izolatları ile karşılaştırıldığında daha kısa saptanmıştır<sup>[9]</sup>. Başka bir çalışmada gerek etken gerekse kontaminasyon olarak tanımlanan MRSA suşlarının MSSA suşlarına kıyasla daha geç üreme eğiliminde olduğu belirlenmiştir<sup>[20]</sup>. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak MRSA suşlarının MSSA suşlarına oranla daha kısa sürede sinyal verdiği görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

*Escherichia coli*'nin etken olduğu bakteriyemili hastalarda pozitiflik zamanı ile prognoz, klinik ve ESBL üretimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada kısa pozitiflik zamanı septik sok

ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur ancak ESBL üretiminin pozitiflik zamanını önemli ölçüde değiştirmedigi bildirilmiştir. ESBL üretenler için ortalama pozitiflik zamanı 7.57 saat üretmeyenler için 8.43 saat bulunmuştur<sup>[27]</sup>. Bizim çalışmamızda ESBL üretenlerde ortalama pozitiflik zamanı (11.7 ± 8.9 saat) ESBL üretmeyenlere (13.7 ± 11.9 saat) göre daha kısadır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kan kültürlerinde pozitiflik zamanı, alınan kan hacmi, inkübasyon koşulları ve antibiyotik kullanımını gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bizim çalışmamızda hastaların demografik ve klinik bilgileri hastane bilgi işlem sisteminde kaydedilenler ile sınırlıdır ve bu faktörler değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda en sık gram-pozitif bakteriler izole edilmiştir. Etken kabul edilen izolatların kontaminasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha erken ve büyük çoğunluğunun ilk 24 saat içinde ürediği saptanmıştır. *Candida* izolatlarında *C. glabrata* türlerinin pozitiflik zamanının diğerlerine oranla daha uzun olduğu saptanmıştır. Bakterilerin metisilin direnci, vankomisin direnci, karbapenemaz üretimi ve ESBL üretimine göre pozitiflik zamanı karşılaştırıldığında ise sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 09.06.2021, Karar No: KAEK-417).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: TK, DÖ  
Analiz/Yorum: TK, HY, DÖ  
Veri sağlama: TK, ÖKÖ, ÖÇ, BÖ  
Yazım: TK, HY, ÖKÖ, DÖ, GÖ, BÖ, DÇ  
Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar  
Onaylama: Tüm yazarlar

### KAYNAKLAR

- Öztürk Engin D, Aslan T, Alpay Y, Evren E, Şenbayrak S, Karahan G (Çev). Bölüm 2 Mikrobiyolojiye Giriş Kısım II: Örneklerin Alınması, Taşınması, İşlenmesi, Analizi ve Kültürlerin Raporlanması, pp:66-110. In:Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL (eds). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 2017, 7th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia.
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1418-23. <https://doi.org/10.1086/375057>
- Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA; ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis (ESGBIES). Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(2):142-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
- Siméon S, Le Moing V, Tubiana S, Duval X, Fournier D, Lavigne JP, et al. VIRSTA/AEPEI Study Group. Time to blood culture positivity: An independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(4):481-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.015>
- Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: A useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140(1):18-25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007>
- Lamy B. Blood culture time-to-positivity: Making use of the hidden information. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(3):268-71. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.001>
- Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2006;44(4):1342-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1342-1346.2006>
- Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakih MG, Sharma M, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):594-8. <https://doi.org/10.1086/432472>
- Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Association with 30-day mortality. *J Infect* 2010;61(3):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.06.001>
- Baysallar M, Erensoy MS, Esen B, Fındık D, Zarakolu Köşker İP, Levent B ve ark. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi-Kan Dolajımı Örnekleri. 2017. Ankara: Çağhan Ofset.
- Leber A. Blood Cultures, In: Leber AL (eds), *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 2016, 4th ed. ASM Press, Washington, DC. pp: 3.4.1.1-3.4.2.6.
- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.



13. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-Year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(7):e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
14. Ece G. The evaluation of the distribution and antimicrobial susceptibility profile of the strains isolated from blood cultures. *Med Bull Haseki* 2013;51:151-6 <https://doi.org/10.4274/Haseki.1044>
15. Erbay A, Sayılır K, Çolpan A, Akıncı E, Balaban N, Bodur H. Kan kültürlerinde üreme saptanan 380 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2003;16(1):25-30
16. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2007;21(3):135-40
17. Durmaz G, Us T, Aydınli A, Kiremitci A, Kiraz N, Akgün Y. Optimum detection times for bacteria and yeast species with the BACTEC 9120 aerobic blood culture system: Evaluation for a 5-year period in a Turkish university hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):819-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.2.819-821.2003>
18. Yıldız S. Bactec Plus Aerobic / F ve Bactec Plus Anaerobic/F Otomatize Erişkin Kan Kültür Şişelerindeki İzolatların Üremelerinin ve Üreme Zamanlarının Karşılaştırılması (itez). Eskişehir:Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017.
19. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(4):447-53. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.026>
20. Balıkçı A, Belas Z, Eren Topkaya A. Blood culture positivity: Is it pathogen or contaminant? *Mikrobiyol Bul* 2013;47(1):135-40. <https://doi.org/10.5578/mb.4181>
21. Lefebvre CE, Renaud C, Chartrand C. Time to positivity of blood cultures in infants 0 to 90 days old presenting to the emergency department: Is 36 hours enough? *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(1):28-32. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv078>
22. Gopi A, Ravikumar KL, Ambarish MG, Shwethalatha NN, Keerthi Shree S, Ashwini KV et al. Time to Positivity of microorganisms with BACTEC 9050: An 18-month study among children of 28 days to 60 months in an South Indian Tertiary Hospital Intl J. *Microbiol Res* 2011;2(1):12-7.
23. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Huang YT, Hsueh PR. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol* 2012;61(5):701-4. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.038166-0>
24. Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2222-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00214-08>
25. Cobos-Trigueros N, Kaasch AJ, Soriano A, Torres JL, Vergara A, Morata L, et al. Time to positivity and detection of growth in anaerobic blood culture vials predict the presence of *Candida glabrata* in candidemia: A two-center European cohort study. *J Clin Microbiol* 2014;52(8):3082-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.01198-14>
26. Naber CK. *Staphylococcus aureus* bacteremia: Epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):S231-7. <https://doi.org/10.1086/598189>
27. Álvarez R, Viñas-Castillo L, Lepe-Jiménez JA, García-Cabrera E, Cisneros-Herreros JM. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(9):2191-5. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1554-5>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hatice YAZISIZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Antalya-Türkiye  
E-posta: drhyazisiz@yahoo.com.tr