

Kan kültüründe bakterilerin hızlı tanısı ve duyarlılıklarının saptanması

Rapid diagnosis of bacteria and determination of sensitivity in blood culture

Münevver Kayın Dinç¹  Volkan Özenci¹  Sabire Şöhret Aydemir² 

¹ Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda; etkenin kısa sürede tanımlanması ve uygun antimikrobiyal tedavi uygulanması, morbidite ve mortalitenin azaltılması bakımından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, kan kültüründen doğrudan tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması için geliştirilen yeni bir yöntemin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: BacT/Alert 3D sisteminde pozitif sinyal veren kan kültürü örneklerinden yıkama ve santrifüj işlemleri ile bakteriyel çökelti elde edildi. Bu çökeltiden Vitek MS kullanılarak tanımlama yapıldı, ardından VITEK 2 otomatize sisteminde doğrudan antibiyotik duyarlılık testi çalışıldı. Sonuçlar standart yöntem ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Tanımlama işlemi 80 kan kültürü örneğinde gerçekleştirildi. Doğrudan tanımlama işleminde 73 örnek tanımlandı ve bunlardan 72'si (%90) standart yöntemle uyumlu olarak sonuçlandı. Doğrudan antibiyotik duyarlılık testlerinin %97,9 oranında uyumlu olduğu saptandı. Değerlendirilen 635 antibiyotik duyarlılık sonucu içinde; 10'unda büyük hata, 3'ünde küçük hata olduğu görüldü.

Sonuç: Kan kültürü örneklerinden çalışmada uygulanan prosedürler kullanılarak 24 saat içinde, maliyetli reaktifler ya da uzun işlem süresine gereksinim olmadan, standart uygulama sonuçlarına benzer bir şekilde tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sonucu elde edilebileceği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kan kültürü; MALDI-TOF MS; Doğrudan tanımlama.

ABSTRACT

Aim: In patients with bloodstream infection; identifying the causative agent in a short time and applying appropriate antimicrobial therapy is very important in terms of reducing morbidity and mortality. In this study, it was aimed to evaluate a new method developed for direct identification and antibiotic susceptibility testing from blood culture.

Materials and Methods: Bacterial pellet was obtained from blood culture samples that showed positive signals in the BacT/Alert 3D system by washing and centrifugation. Identification was made from this pellet using Vitek MS, followed by direct antibiotic susceptibility testing in the VITEK 2 automated system. The results were compared with the standard method.

Results: Identification was performed on 80 blood culture samples. In the direct identification process, 73 samples were identified, of which 72 (90%) resulted in agreement with the standard method. Direct antibiotic susceptibility tests were found to be compatible with a rate of 97.9%. Among the evaluated 635 antibiotic susceptibility results; it was observed that 10 of them had major errors and 3 of them had minor errors.

Conclusions: Using the procedures applied in the study from blood culture samples, without the need for costly reagents or long processing time, it has been observed that identification and antibiotic susceptibility results can be obtained within 24 hours, similar to standard results.

Keywords: Blood culture; MALDI-TOF MS; Direct identification.

Sorumlu yazar: Münevver Kayın Dinç
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir,
Türkiye
E-posta: drmunevverkayin@gmail.com
Başvuru tarihi: 13.09.2021 Kabul tarihi: 08.11.2021

GİRİŞ

Standart yöntemler ile kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçları 48 saat veya daha uzun süre almaktadır. Sepsis şüphesi olan hastadan kan kültürü alındıktan hemen sonra, hastalara ampirik ve genellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanmakta ve bu tedavi etiyolojik ajan tanımlanmaya ve antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlanmaya kadar devam eder. Geniş spektrumlu antimikrobiyallerle yanlış ve sürekli tedavi; ilaç toksisitesine, antimikrobiyal ilaç direncine, hastanede artan yatış süresine, hastalar ve sağlık sistemi için ek maliyetlere yol açmaktadır (1). Bu nedenle, ampirik tedaviden hedefe yönelik tedaviye zamanında geçebilmek için kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmaları hızlı tanımlayan etkili uygulamaları belirlemek önemlidir.

Kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan patojenin doğru tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT), klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından gerçekleştirilen en önemli iki konudur. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkili antibiyotik tedavisine kadar geçen süre hem morbidite hem de mortaliteyi azaltmada önemli bir belirleyicidir (2). Ampirik antimikrobiyal tedaviye, klinik durum ve epidemiyolojik faktörler rehberlik edebilirken; en etkin antimikrobiyal tedavi ise tanımlama ve ADT'ye dayanır. Gram boyama ampirik antimikrobiyal tedavide yol gösterici olabilmekle birlikte, intrinsek dirençli bakterileri ayırt etmede yeterli olamamaktadır.

Matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon-çuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS), daha hızlı ve daha doğru tanımlama sağladığı için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır (3). Geleneksel tanımlama testlerine benzer şekilde, MALDI-TOF MS ile tanımlamada katı besiyerinde üreyen mikroorganizmalar kullanılır. Pozitif kan kültürlerinden mikroorganizmaların doğrudan tanımlanmasına yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Bunlar genellikle kan kültürü örneğinde bulunan kan bileşenlerinin giderilmesi ve ardından mikroorganizmanın santrifüj veya filtrasyon yoluyla ayrılması ve konsantrasyonu işlemlerine dayanır (4).

Pozitif kan kültüründen santrifüj sonrasında elde edilen çökeltiden MALDI-TOF MS kullanılarak yapılan tanımlamayı standart yöntemde katı besi yerinde üreyen kolonilerden yapılan tanımlama ile karşılaştırdık. Daha sonra çökeltiden doğrudan ADT çalışarak, koloniden yapılan ADT ile uyumunu değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Kan kültürü örnekleri

Mevcut çalışmadaki kan kültürleri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen hastalardan; Haziran ve Eylül 2018 tarihleri arasında BacT/Alert Standard Aerobic (SA), Standard Anaerobic (SN) veya (Pediatric Fastidious Antimicrobial Neutralization) PF plus şişelerinde toplandı ve BacT/Alert 3D (bioMérieux, St. Laurent, Quebec) otomatize kan kültür cihazında inkübe edildi. Gram boyamada monomikrobiyal olduğu görülen 80 kan kültürü örneği çalışmaya alındı.

2. Standart uygulanan mikroorganizma tanımlama işlemi

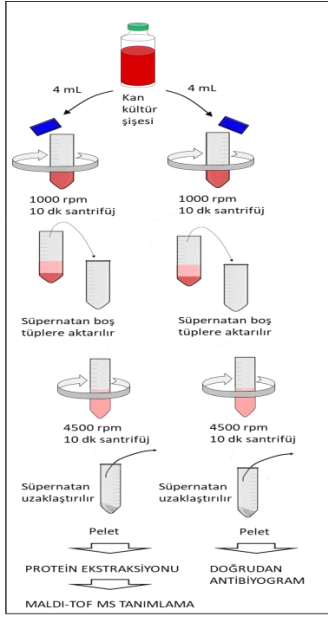
Tüm kan kültürü şişeleri, %5 koyun kanlı agar ve EMB agar (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) besi yerlerine pasajlandı. Plaklar 35 °C'de inkübe edildi, 24. ve 48. saatlerde incelendi. İnkübasyonun ardından, katı besiyerlerinde gelişen mikroorganizmalar Vitek MS sisteminde (bioMérieux, Inc., Durham, NC, ABD) tanımlandı. İzolatlar hedef plaka üzerine yayıldı, ardından 1 µL a-siyano-4-hidroksisinnamik asit (CHCA) matrisi uygulandı ve MALDI-TOF MS ile tanımlamadan önce kurumaya bırakıldı. Tanımlama sonuçları MYLA yazılımında analiz edildi.

3. Kan kültüründen doğrudan bakteriyel çökelti elde edilmesi

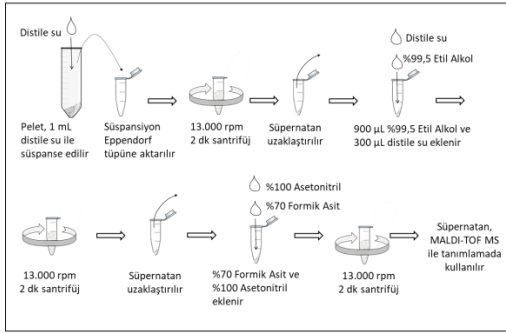
Pozitif kan kültürü şişelerinden 4'er mL kan, 10 mL'lik 2 ayrı steril tüpe aktarıldı ve 1000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatant iki ayrı steril tüpe aktarılıp 4500 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi (Şekil-1). Tüplerde oluşan çökeltilerden biri doğrudan tanımlama işleminde, diğeri doğrudan antibiyotik duyarlılık testinde kullanıldı.

4. Kan kültüründen doğrudan tanımlama işlemi

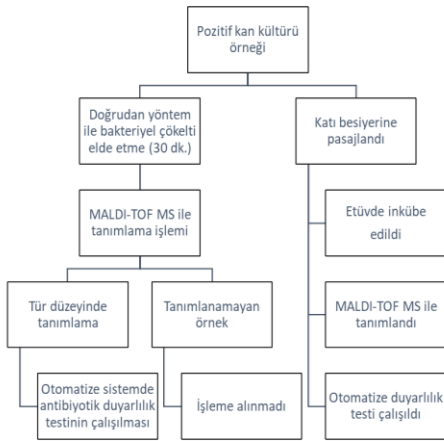
Bakteriyel çökelti 1 mL steril distile su ile süspansiyon edildi ve süspansiyon 2 mL'lik Eppendorf tüpüne aktarıldı. Süspansiyon 13.000 rpm devirde 2 dakika santrifüj edildi. Oluşan çökeltiye protein ekstraksiyon işlemi uygulandı (Şekil-2). Çökelti 900 µL %99,5 etanol ile süspansiyon edilerek presipite edildi, üzerine 300 µL steril distile su eklendi. Süspansiyon 13.000 rpm devirde 2 dakika santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra çökelti 20-50 µL %70 formik asit ve 100 µL asetonyl ile süspansiyon edildi ve 13.000 rpm devirde 1 dakika santrifüj edildi. Süpernatant Vitek MS hedef plakası üzerine yayılıp kurumaya bırakıldı. Ardından 1 µL CHCA eklenip, kuruduktan sonra Vitek MS ile tanımlandı (Şekil-3).



Şekil-1. Kan kültürü şişesinden doğrudan tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testinde kullanılan çökeltinin elde edilmesi.



Şekil-2. Doğrudan tanımlamada uygulanan protein ekstraksiyon işlemi.



Şekil-3. Pozitif kan kültürü şişelerinden doğrudan tanımlama ve doğrudan antibiyotik duyarlılık testi ile Standart Yaklaşım için iş akış şeması.

5. Kan kültüründen doğrudan antibiyotik duyarlılık testi

Bakteriyel çökelti ile 0,5 McFarland yoğunluğunda süspansiyon oluşturuldu. Bu süspansiyondan AST-P640 (Gram-pozitif), AST-N325 ve AST-N326 (Gram-negatif) kartları kullanılarak VITEK 2 (bioMérieux, Inc., Durham, NC, ABD) otomatize sisteminde antibiyotik duyarlılık testleri çalışıldı.

6. Standart yöntemde kan kültüründen antibiyotik duyarlılık testi

Pozitif sinyal veren kan kültürü örneklerinden katı besiyerlerine yapılan pasajlarda gelişen kolonilerden 0,5 McFarland yoğunluğunda süspansiyon hazırlandı ve VITEK 2 otomatize sisteminde antibiyotik duyarlılıkları çalışıldı.

7. Etik ve İstatistik

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden (17-TIP-026), çalışma özellikleri açısından yazılı bilgilendirilmiş onamın gerekli olmadığı deneysel bir çalışma olarak onay aldı. Çalışma veri tabanında hiçbir kişisel bilgi yer almadı.

Kategorik değişkenler, uygun görüldüğünde Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı ve <0.05'lik bir p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. Doğrudan ve geleneksel yaklaşımlar kullanarak yapılan MALDI-TOF MS tanımlamasının karşılaştırılması

Çalışmaya, 51 Gram-pozitif ve 29 Gram-negatif bakteri olmak üzere toplam 80 pozitif kan kültürü dahil edildi. Vitek MS, 72 (%90) bakteriyel çökeltide organizmaları tür düzeyinde doğru bir şekilde tanımladı. Tanımlanmayan 7 izolat esas olarak Gram-pozitif organizmaları (7 izolattan 6'sı), bunlardan 3'ü *S. epidermidis* idi. Bir izolat da standart uygulamada *S. epidermidis* olarak tanımlanırken, doğrudan kan kültüründen yapılan tanımlamada *S. paucimobilis* olarak tanımlandı.

2. Doğrudan ve standart yaklaşımlar kullanılarak antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi

Kan kültüründen doğrudan elde edilen çökeltiden 72 izolatta (28'i Gram-negatif, 44'ü Gram-pozitif) ADT çalışıldı ve standart yöntemde katı besi yerinde üreyen koloniler kullanılarak yapılan ADT ile karşılaştırıldı (Tablo-1). Antibiyotik duyarlılığını test etmek için toplam 635 antibiyotik değerlendirildi. Kan kültüründen doğrudan ADT sonucunda 622 (%97,9) antibiyotiğin duyarlılığı rutinde kullanılan standart yöntem ile uyumlu olarak sonuçlandı. Gram-negatif bakteriler için 288 antibiyotik test edildi, 277 'si (%96,2)

standart yöntem ile uyumlu bulundu (Tablo-2). Gram-pozitif bakteriler için 347 antibiyotik test edildi ve 345'i (%99,4) uyumlu sonuçlandı (Tablo-3).

Tablo-1. Pozitif kan kültürlerinden doğrudan tanımlama yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlar.

Bakteri türü	Tanımlanan izolat sayısı		
	Uyumlu	Uyumsuz	Toplam
<i>S. epidermidis</i>	16	4	20
<i>S. hominis</i>	16	2	18
<i>K. pneumoniae</i>	9	-	9
<i>S. haemolyticus</i>	7	1	8
<i>E. coli</i>	7	1	8
<i>E. cloacae</i>	4	-	4
<i>E. faecalis</i>	3	-	3
<i>P. mirabilis</i>	3	-	3
<i>E. faecium</i>	2	-	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	-	2
<i>P. putida</i>	1	-	1
<i>A. ursingii</i>	1	-	1
<i>A. hydrophilia</i>	1	-	1
Toplam	72	8	80

Tablo-2. Kan kültüründen doğrudan antibiyotik duyarlılık testinde Gram-negatif basillerin duyarlılık profilleri

Antibiyotik	Major hata sayısı	Minor hata sayısı	Uyum	Toplam
Ampisilin	-	-	23	23
Amoksisilin/klavulanik asit	-	-	23	23
Piperasilin/tazobaktam	2	-	26	28
Seftriakson	2	-	21	23
Sefepim	-	-	28	28
Seftazidim	2	-	2	4
Ertapenem	-	-	23	23
Meropenem	-	1	27	28
Amikasin	2	2	24	28
Gentamisin	-	-	28	28
Siprofloksasin	-	-	28	28
Tigesiklin	-	-	24	24
Toplam	8	3	277	288

Tablo-3. Kan kültüründen doğrudan antibiyotik duyarlılık testinde Gram-pozitif kokların duyarlılık profilleri

Antibiyotik	Major hata sayısı	Minor hata sayısı	Uyum	Toplam
Ampisilin	-	-	5	5
Sefoksitin	-	-	39	39
Oksasilin	-	-	39	39
Gentamisin	-	-	44	44
Siprofloksasin	-	-	44	44
Linezolid	-	-	44	44
Vankomisin	1	-	43	44
Teikoplanin	1	-	43	44
Tigesiklin	-	-	44	44
Toplam	2	-	345	347

Staphylococcus spp. için oksasilin, sefoksitin, gentamisin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin duyarlılıkları çalışıldı. *Enterococcus spp.* için ampisilin,

gentamisin, siprofloksasin, vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin duyarlılığı bakıldı. Gram-negatiflerde Tablo-2'de listelenen antibiyotiklerin yanında *Pseudomonas spp.* için seftazidim duyarlılığı da çalışıldı.

Çalışmada antibiyotik duyarlılık testinde çok büyük hatalarla karşılaşılma. İncelenen 635 antibiyotik duyarlılığında 13 küçük veya büyük hata ile %97,9'luk bir uyum olduğu görüldü ($p>0.05$). Sadece sınırlı sayıda duyarlılık hatası bulundu ve tüm çoklu ilaç direnç modelleri rutin testlere benzer sonuçlar verdi. Doğrudan antibiyotik duyarlılık testindeki hata oranlarının ISO 20776-2 standartlarına göre (büyük hata oranı $\leq\%3$, çok büyük hata oranı $\leq\%3$) kabul edilebilir sınırlarda olduğu görüldü.

TARTIŞMA

MALDI-TOF MS, mikroorganizmaları hızlı ve güvenilir bir şekilde tanımlama yeteneği ile klinik mikrobiyoloji laboratuvarında rutin kullanıma girmiş durumda ve bu teknolojiyi kullanmak için birçok yenilikçi yöntem geliştirilmektedir (5-8). Burada incelenen kan kültürlerinde doğrudan tanımlama ile mikroorganizma tanımlama süresi 24 saat kadar kısaltılmakta ve doğrudan antibiyotik duyarlılık sonuçları hasta tedavisinde kılavuz görevi görmektedir (9).

Bu çalışmada, doğrudan tanımlama prosedürünü; katı besiyerine pasajlanmış kültürlerden yapılan MALDI-TOF MS tanımlamasıyla karşılaştırdık. Daha önce yayınlanmış yöntemlerle karşılaştırıldığında, özellikle bir filtrasyon yönteminin aksine bir peletleme prosedürünün kullanılması; hem satın alınacak daha az ekipman olduğu hem de kullanımlar arasında daha az sterilizasyon gerekeceği anlamına gelmektedir.

Pozitif kan kültürlerinden, %57,4 ile %87 arasında değişen tür düzeyinde tanımlama ile MALDI-TOF MS'te birden fazla doğrudan tanımlama yöntemi önerilmiştir (7,10-11). Çalışmamızda açıklanan doğrudan pelet yönteminin performansı rapor edilen aralıklardan daha iyi sonuç vermiştir.

Yayınlanmış prosedürlerde yaygın olarak bulunan, Gram-negatif bakterilere kıyasla Gram-pozitif bakterilerde uyumlu tanımlama oranlarının daha düşük olması bizim de karşılaştığımız bir bulgudur. Doğrudan yöntemle tanımlanamayan Gram-pozitif bakteriler, katı besiyerine pasajlardan Koagülaz-negatif stafilkoklar olarak tanımlandı. Tanımlama yapılamayan bu örneklerde kültür plağında az

sayıda koloni elde edildi, bu da şişede düşük miktarda canlı bakteri yükü olduğunu göstermektedir. MALDI-TOF MS tanımlaması için gereken minimum bakteri yoğunluğunun 10^6 CFU/mL olduğu gösterilmiştir ve bu yoğunlukta bir pelet üretmek için işleme alınan örnek miktarını arttırmak etkili olabilir.

Pozitif kan kültüründen doğrudan antibiyogram yaklaşımı kullanılarak yürütülen otomatize ADT, bakterilerin direnç profillerini hızla belirlemek için güvenilir bir yöntemdir. Pasajlama ve subkültür adımının çıkarılması, aynı gün içinde duyarlılık sonuçlarının alınmasını sağlamıştır.

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların hızlı bir şekilde tanımlanması umut vericidir ancak kan kültürü şişeleri, kan ve üreme ortamının makro moleküllerini içerdiği için işlem öncesinde hazırlık yapılması gereklidir. Makro moleküllerin giderilmesi için kademeli santrifüj, kan hücrelerinin seçici lizisi (örneğin: su, amonyum klorür, saponin, sodyum dodesil sülfat kullanılarak), serum separatör tüp ve filtrasyon gibi malzemeler kullanılabilir (12). Pozitif kan kültürü örneklerine ön işlemler uygulanarak MALDI-TOF MS'te tanımlama süresi bir gün veya daha fazla azaltılabilir (13).

Kan kültüründen doğrudan tanımlamada bakteriyel çökelti elde etmek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Azrad ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada separatör jelli tüp kullanılmıştır. Kan kültürü örneği bir kez 3000 rpm'de santrifüj edilmiş ve jelin üzerinde biriken bakteriyel çökelti kullanılmıştır. Bu yöntem çalışma süresini ve işlem sayısını azaltmakla birlikte çalışılan 186 örneğin 81'i (%43,5) doğru bir şekilde tanımlanmıştır (6).

Lin ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde çökelti elde etme aşamasında kimyasal madde kullanılmamıştır. Kan kültürü örneğinden 1,5 mL alınıp 600 g'de 10 saniye santrifüj ettikten sonra oluşan süpernatanı 3000 g'de bir dakika santrifüj etmişlerdir. Ardından, protein ekstraksiyon işlemi uygulamadan, oluşan çökeltiyi MALDI-TOF hedef plakasına aktararak tanımlamışlardır. Çalışmalarında 324 örneğin 186'sı (%57,4) doğru olarak tanımlanmıştır. Kullanılan örnek miktarının az olması ve santrifüj sürelerinin kısalığı tanımlama oranlarını azaltmış olabilir. Aynı çalışmada çökelti elde ettikten sonra lizis solüsyonu ekleyerek MALDI-TOF MS kullanarak tanımlama yaptıklarında, doğru tanımlama oranları %81,8'e yükselmiştir. Çalışmada lizis solüsyonu kullanılması işlem sayısını arttırmakta ve ek maliyete yol açmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda çökelti elde etme aşamasında

kimyasal madde kullanılmadı ve daha az işlem basamağı ile sonuç elde edilmeye çalışıldı (7).

Pozitif kan kültüründen antibiyotik duyarlılığını doğrudan test etmek için Höring ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada kademeli santrifüj ve serum separatör tüp kullanılması karşılaştırılmıştır. Serum separatör tüp ve kademeli santrifüj yöntemlerinde sırasıyla %98,4 ile %98,3 oranında uyumlu sonuç elde edilmiş, anlamlı bir fark görülmemiştir. Serum separatör tüp kullanıldığında bakteriyel çökelti elde etmek için 10 dakikalık santrifüj uygulanmışken; kademeli santrifüj işleminde ilk aşamada düşük devirde 5 dakika, ikinci aşamada yüksek devirde 10 dakika santrifüj uygulanmıştır. Antibiyotik duyarlılığının doğrudan ölçülmesinde serum separatör tüp kullanılması, çalışmamızda kullandığımız kademeli santrifüje göre daha kısa sürede tamamlanmıştır (14).

López-Pintor ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında bakteriyel çökeltiden MALDI-TOF MS ile tanımlama ve ardından antibiyotik duyarlılık testi çalışılmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmada 1 mL örnek kullanılmış ve SDS eklenerek kan hücrelerinin lizisi hedeflenmiştir. Yalnızca gram-negatif üremelerin alındığı çalışmada tanımlama oranları %88,5 olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada da en fazla hata beta-laktam grubu antibiyotiklerde saptanmıştır (15).

Bu çalışmada, kan kültürü örneğinin alınma işleminden yaklaşık 24 saat sonra, pahalı reaktifler veya uzun çalışma sürelerine gereksinim olmadan, doğru bir tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sonucu elde edilebileceği görülmüştür.

SONUÇ

Bu prosedürün pozitif kan kültürlerinin neredeyse %90'ında güvenilir bir tanımlama sağlaması ve katı besiyerinden yapılabildiği kıyasla daha hızlı ADT sonucu elde edilmesi, bu yöntemin değişen mikrobiyoloji uygulamaları üzerinde olumlu etkisi olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu yaklaşımlar, antimikrobiyal dirençli mikroorganizmalarla enfekte hastaların zamanında izolasyonu yoluyla enfeksiyon önleme ve kontrol girişimlerini iyileştirirken; uygun antibiyotiklerin hızlı ve uygun kullanımı yoluyla hasta yönetimini büyük ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir. Şu anda, bu müdahalenin antimikrobiyal reçeteleme üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

Çıkar çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Kadri SS, Lai YL, Warner S, Strich JR, Babiker A, Ricotta EE, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb; 21 (2): 241-251. doi: 10.1016/S1473-3099 (20) 30477-1. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32916100
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–96.
3. Sauer S, Kliem M. Mass spectrometry tools for the classification and identification of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 74–82.
4. Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, Dauphin B, Bille E, Meyer J, et al. Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1542–8.
5. Buchan BW, Riebe KM, Ledebor NA. Comparison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 346–52.
6. Azrad M, Keness Y, Nitzan O, Pastukh, Tkhawko, Freidus V, et al. Cheap and rapid in-house method for direct identification of positive blood cultures by MALDI-TOF MS technology. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 18; 19 (1): 72. doi: 10.1186/s12879-019-3709-9.
7. Lin JF, Ge MC, Liu TP, Chang SC, Lu JJ. A simple method for rapid microbial identification from positive monomicrobial blood culture bottles through matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Oct; 51 (5): 659-665. doi: 10.1016/j.jmii.2017.03.005. Epub 2017 Jun 30.
8. Hannah Tanner, Jason T. Evans, Savita Gossain, Abid Hussain. Evaluation of three sample preparation methods for the direct identification of bacteria in positive blood cultures by MALDI-TOF. *BMC Res Notes*. 2017; 10: 48. doi: 10.1186/s13104-016-2366-y.
9. Pan H, Li W, Li R, Li Y, Zhang Y, Sun E. Simple Sample Preparation Method for Direct Microbial Identification and Susceptibility Testing From Positive Blood Cultures. *Front Microbiol*. 2018 Mar 20; 9: 481. doi: 10.3389/fmicb.2018.00481.
10. Maelegheer K., Nulens E. Same-day identification and antibiotic susceptibility testing on positive blood cultures: a simple and inexpensive procedure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2017) 36: 681–687 DOI 10.1007/s10096-016-2849-8.
11. Rodríguez-Sánchez B, Sánchez-Carrillo C, Ruiz A, Marín M, Cercenado E, Rodríguez-Crèixems M, Bouza E. Direct identification of pathogens from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jul; 20 (7): O421-7. doi: 10.1111/1469-0691.12455.
12. Fothergill A, Kasinathan V, Hyman J, Walsh J, Drake T, Wang YF. Rapid identification of bacteria and yeasts from positive BacT/ALERT blood culture bottles by using a lysis-filtration method and MALDI-TOF mass spectrum analysis with SARAMIS database. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 805–9.
13. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1101–7.
14. Höring S, Massarani A, Löffler B, Rödel J. Rapid antibiotic susceptibility testing in blood culture diagnostics performed by direct inoculation using the VITEK®-2 and BD Phoenix™ platforms. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2019) 38: 471–478. doi.org/10.1007/s10096-018-03445-3.
15. López-Pintor J, Navarro-San Francisco C, Sánchez-López J, García-Caballero A, Bobadilla R, Morosini M. Direct antimicrobial susceptibility testing from the blood culture pellet obtained for MALDI-TOF identification of Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* doi.org/10.1007/s10096-019-03498-y.