

KAN KÜLTÜRÜ ÜREMELERİNDE DİREKT DİSK DİFÜZYON TESTİ UYGULAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep GÜLAY, Tuba ATAY, M. Ali ÖKTEM, Nuran YULUĞ

ÖZET

Kandaki infeksiyon etkenlerinin ve duyarlılık profillerinin en kısa sürede tanımlanarak etkin sağaltıma başlanması hasta prognozu açısından son derece önemlidir. Bu nedenle, sıvı kan kültürü sistemlerinde üreme saptanır saptanmaz, kanlı ve EMB agar yanısıra Mueller Hinton agara da pasaj yapılarak disk difüzyon testi uygulanmakta, böylelikle bakteri tanımlanması ile eşzamanlı olarak antibiyotik duyarlılık sonuçları bildirilmektedir. Bu uygulamanın doğruluğunun değerlendirilmesi amacıyla çalışmamızda, 156'sı *Staphylococcus* spp. (41 *Staphylococcus aureus*, 115 koagülaz negatif stafilokok), 42'si Gram negatif çomak (19 *Escherichia coli*, 10 *Acinetobacter baumannii*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Enterobacter cloacae*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Serratia marcescens*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Burkholderia cepacia*) ve ikisi *Corynebacterium jeikeium* olmak üzere, üreme saptanan 200 kan kültüründe direkt antibiyogram uygulaması ile alınan sonuçlar, NCCLS disk difüzyon yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 15 farklı antibiyotikle elde edilen 1280 sonuç değerlendirilmiş ve her iki yöntem ile saptanan sonuçların % 92 oranında uyumlu olduğu belirlenmiştir. Direkt disk difüzyon sonuçlarının % 6.5'inin küçük hata, % 1'inin büyük hata ve % 0.5'inin ise çok büyük hata kategorilerine girdiği, uyumsuz sonuçların özellikle öksasilin, eritromisin, amikasin, sulbaktam-ampisilin ve amoksisilin-klavulanat duyarlılığında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca duyarlılık kategorileri uyumlu olmakla beraber, her iki yöntem ile elde edilen inhibisyon zon çapları arasında fark bulunduğu da saptanmıştır.

Sonuç olarak, en kısa sürede antibiyotik sağaltımına başlanabilmesi için, sıvı kan kültürü sistemlerinde üreme saptandığında direkt duyarlılık testleri uygulanabilir. Ancak özellikle büyük hata gözlenebilen antibiyotiklere karşı kesin duyarlılık paternlerinin saptanması için, bir gün sonra standart bir duyarlılık testi yapılması da gereklidir.

SUMMARY

The evaluation of direct disk diffusion test in positive blood cultures.

Identification of infectious agents in blood, and determination of their antimicrobial susceptibility profiles are of utmost importance for patients prognosis. Therefore, inoculation onto Mueller Hinton agar, as well as blood and EMB agar is carried out as soon as a growth is observed in a liquid based medium, thus yielding both the bacterial identification and its susceptibility aspects in parallel. In order to evaluate the confidence of this method, we performed this study, which compared the results of direct antibiogram method with NCCLS disk diffusion method, in a total of 200 positive blood culture, comprising of 156 *Staphylococcus* spp. (41 of which were *Staphylococcus aureus*, and 115 were coagu-

lase negative staphylococci), 42 Gram negative rods (19 *Escherichia coli*, 10 *Acinetobacter baumannii*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Enterobacter cloacae*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Serratia marcescens*, and 1 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Burkholderia cepacia*) and 2 *Corynebacterium jeikeium* strains. A total of 1280 results using 15 different antibiotics were evaluated, and a consistency of 92% between the two aforementioned methods was observed. The results obtained by the direct disk diffusion method was found to show 6.5% minor discrepancies, 1% major discrepancies and 0.5% very major discrepancies and that these incompatible results were found to be associated mostly with oxacillin, erythromycin, amikacin, ticarcillin-clavulanate, and amoxicillin-clavulanate. Furthermore, although the susceptibility categories were identical for the two groups, the relevant inhibition zone diameters differed.

In a conclusion, we put forward that susceptibility tests can be applied as soon as growth is observed in liquid blood culture media for the immediate initiation of appropriate antibiotherapy, but the standard day-after inoculation tests should be performed to get the accurate susceptibility pattern, especially for the drugs is the major discrepancy group.

GİRİŞ

Bakteriyemi ve sepsis yaşamı tehdit edici nitelikteki infeksiyonlar arasında ön sırada gelmektedir (6). Bu nedenle, kandaki infeksiyon etkenlerinin ve duyarlılık profillerinin en kısa sürede belirlenmesi, hasta prognozu açısından önem taşımaktadır (4,14). Bakteriyemi etkenlerinin saptanması amacıyla, BACTEC 9240 gibi otomatize kan kültür sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (16). Ancak bu sistemlerde, önce sıvı besiyerinden katı besiyerine pasaj yapılması ve üreyen kolonilerden antibiyogram uygulanması halinde sonuç alınması için gerekli süre 16-24 saat arasında değişmektedir (15,17). Bu süre kaybının azaltılması için, sıvı kan kültürü sistemlerinde üreme saptanır saptanmaz, kanlı ve EMB agar yanısıra Mueller Hinton agara da pasaj yapılarak disk difüzyon testi uygulanmakta, böylelikle bakteri tanımlanması ile eş zamanlı olarak antibiyotik duyarlılık sonuçları bildirilmektedir (9).

Bu uygulamanın doğruluğunun değerlendirilebilmesi amacıyla çalışmamızda, değişik türlerden bakteri üremesi saptanan 200 kan kültüründe direkt antibiyogram uygulanması ile alınan sonuçlar, bir gün sonra pasajlarda oluşan koloniler ve National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) disk difüzyon yöntemi (10) kullanılarak elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteriler: Çalışmamızda, Haziran 1998 - Ocak 1999 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen ve BACTEC 9240 kan kültür cihazında üreme saptanan 200 ardışık kan kültürü incelenmiştir. Kültürlerde üreyen bakteriler, üreme, boyanma ve biyokimyasal özelliklerine göre tanımlanmıştır. Sık rastlanmayan bakteriler için ise Vitek bakteri identifikasyon sistemi (bioMerieux) kullanılmıştır.

Antibiyotikler: Üreyen bakterilerin türüne göre Gram pozitif bakteriler için oksasilin (OX), teikoplanin (TEC), eritromisin (E), Gram negatif bakteriler için sulbaktam-sefoperazon (SCF), aztreonam (ATM), imipenem (IMP), meropenem (MEM), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), Gram pozitif ve negatifler için ortak olarak siprofloksasin (CIP), sulbaktam-ampisilin (SAM), amoksisilin-klavulanat (AMC), tikarsilin-klavulanat (TIM), gentamisin (G), amikasin (AK) diskleri kullanılıp duyarlılıkları direkt yöntem ve NCCLS disk

difüzyon yöntemi ile saptanarak, karşılaştırılmıştır.

NCCLS disk difüzyon yöntemi: Bu amaçla katı besiyerinde üretilen 18-24 saatlik bakteri kolonilerinden bir süspansiyon hazırlanarak inokulum miktarı 1×10^8 bakteri/ml olacak şekilde ayarlanmıştır. Süspansiyon Mueller Hinton agara yayılıp, antibiyotik diskleri yerleştirilmiş ve 35°C 'de 16-18 saat inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda disk etrafındaki zon çapları ölçülerek NCCLS'in önerdiği duyarlılık sınırlarına göre duyarlı, orta duyarlı veya dirençli kategorileri belirlenmiştir (10).

Direkt disk difüzyon yöntemi: Üreme saptanan kan kültürlerinden 0.2 ml alınıp, Mueller Hinton agar besiyerine aktarılmış, eküvyon ile yayılıp, yüzey kuruduktan sonra diskler yerleştirilmiştir. Bir gece 35°C 'de inkübasyon sonunda zon çapları değerlendirilmiştir. Sonuçlar NCCLS disk difüzyon yöntemi ile alınanlarla karşılaştırılarak, küçük ("orta"(I) ve duyarlı (S) veya "orta" ve dirençli (R), kategorileri arasında değişim), büyük (R [direkt yöntemle dirençli saptananlar]'den S [NCCLS yöntemi ile duyarlı saptananlar] kategorisine değişim) ve çok büyük (S [direkt yöntemle duyarlı saptananlar]'den R [NCCLS yöntemi ile dirençli saptananlar] kategorisine değişim) hata oranları saptanmıştır. Ayrıca, milimetre cinsinden zon çapları ölçülerek <6 mm, 7-10 mm, 11-15 mm, 16-20 mm, 21-25 mm, 26-29 mm, 30-34 mm, 35-39 mm, ≥ 40 mm şeklinde gruplara ayrılmış ve NCCLS yöntemi ile elde edilen zon çapları ile kıyaslanmıştır.

BULGULAR

Üreme saptanan 200 ardışık kan kültüründen izole edilen bakteriler tablo 1'de gösterilmiştir. Bu bakteriler ve 15 antibiyotik ile elde edilen toplam 1280 sonuç incelenmiş ve her iki yöntem sonuçlarının % 92 oranında uyumlu olduğu belirlenmiştir. Direkt disk difüzyon sonuçlarının % 6.5'inin küçük hata, % 1'inin büyük hata ve % 0.5'inin çok büyük hata kategorilerine girdiği, çok büyük ve büyük hataların ise oksasilin, eritromisin, amikasin, sulbaktam-ampisilin ve amoksisilin-klavulanat duyarlılığında ortaya çıktığı saptanmıştır (Tablo 2). Ayrıca duyarlılık kategorileri uyumlu olmakla beraber, direkt ve standart yöntemlerle elde edilen inhibisyon zon çapları arasında fark bulunduğu ve bunların kullanılan antibiyotik disklerine göre, % 40 ile % 82 arasında değişmekle birlikte ortalama olarak ancak % 61.5 oranında aynı grupta yer aldığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Kan kültürlerinde üreyen bakteriler ve sayıları.

Gram pozitif bakteriler	
Koagülaz negatif stafilokoklar	115
Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus	26
Metisiline dirençli Staphylococcus aureus	15
Corynebacterium jeikeium	2
Gram negatif bakteriler	
Escherichia coli	19
Acinetobacter baumannii	10
Pseudomonas aeruginosa	6
Enterobacter cloacae	3
Serratia marcescens	1
Klebsiella pneumoniae	1
Stenotrophomonas maltophilia	1
Burkholderia cepacia	1
Toplam	200

Tablo 2. İki ayrı yöntem ile alınan duyarlılık sonuçlarının antibiyotiklere göre analizi.

Antibiyotik (test sayısı)	Uyumlu sonuç	Küçük hata	Büyük hata	Çok büyük hata
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
SAM (170)	159 (93.5)	9 (5.3)	-	2 (1)
CIP (165)	156 (94.5)	9 (5.5)	-	-
OX (156)	150 (96)	1 (1)	2 (1)	3 (2)
E (156)	140 (90)	11 (7)	3 (2)	2 (1.5)
TEC (156)	156 (100)	-	-	-
AMC (155)	143 (92)	10 (6.8)	1 (0.6)	1 (0.6)
AK (90)	84 (93.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	-
TIM (67)	61 (91)	6 (9)	-	-
G (49)	48 (98)	1 (2)	-	-
IMP (41)	40 (97.5)	1 (2.5)	-	-
ATM (36)	32 (89)	2 (5.5)	2 (5.5)	-
MEM (12)	10 (83.3)	1 (8)	1 (8)	-
CRO (11)	11 (100)	-	-	-
SCF (10)	8 (80)	2 (20)	-	-
CAZ (9)	7 (78)	2 (22)	-	-

SAM: Sulbaktam-ampisilin, CIP: Siprofloksasin, OX: Oksasilin, E: Eritromisin, TEC: Teikoplanin, AMC: Amoksisilin-klavulanat, AK: Amikasin, TIM: Tikarsilin-klavulanat, G: Gentamisin, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CRO: Seftriakson, SCF: Sulbaktam-sefoperazon, CAZ: Seftazidim.

Tablo 3. Direkt ve standart NCCLS disk difüzyon yöntemi ile elde edilen inhibisyon zonlarının karşılaştırılması.

Anibiyotik (test sayısı)	Gruplar* sayı (%) [†]						
	≥ -3	-2	-1	Aynı	1	2	3
SAM (170)	2 (1)	13 (7.6)	20 (12)	85 (50)	31 (18)	13 (7.5)	6 (3.5)
CIP (165)	2 (1)	8 (5)	17 (10)	104 (63)	25 (15)	6 (4)	3 (2)
OX (156)	3 (2)	5 (3)	16 (10)	96 (61.5)	23 (15)	7 (4.5)	6 (4)
E (156)	3 (2)	9 (5.8)	10 (6.4)	116 (74.3)	10 (6.4)	3 (2)	5 (3.2)
TEC (156)	-	4 (2.5)	16 (10)	77 (49)	43 (28)	15 (10)	1 (0.5)
AMC (155)	4 (2.5)	7 (4.5)	25 (16)	81 (52.5)	29 (19)	5 (3)	4 (2.5)
AK (90)	1 (1)	2 (2)	9 (10)	45 (50)	24 (27)	4 (4.5)	5 (5.5)
TIM (67)	-	2 (3)	3 (4.5)	47 (70)	12 (8)	3 (4.5)	-
G (49)	-	-	2 (4)	38 (78)	3 (6)	4 (8)	2 (4)
IMP (41)	-	1 (2.4)	3 (7)	31 (75.6)	3 (7)	3 (7)	-
ATM (36)	-	1 (3)	3 (8)	26 (72)	1 (3)	3 (8)	2 (6)
MEM (11)	-	-	4 (33)	5 (42)	2 (17)	-	-
CRO (11)	-	-	1 (9)	9 (82)	1 (9)	-	-
SCF (10)	-	-	1 (10)	7 (70)	2 (20)	-	-
CAZ (10)	-	-	3 (30)	4 (40)	3 (30)	-	-

*: Direkt ve standart yöntemlerin karşılaştırılması amacıyla inhibisyon zonları ölçülerek (mm) 1) <6, 2) 7-10, 3) 11-15, 4) 16-20, 5) 21-25, 6) 26-29, 7) 30-34, 8) 35-39, 9) ≥40 mm olacak şekilde gruplandırılmış ve standart yöntem ile alınan sonuçların direkt disk difüzyona göre hangi grupta yer aldığı gösterilmiştir. Örneğin (-1) direkt yöntemle göre bir alt grupta yer alanları göstermektedir.

TARTIŞMA

Yüksek mortaliteye sahip olan bakteriyemi ve sepsis tablosunda etkenin bir an önce belirlenmesi ve en kısa sürede antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir (6). Bakteriyemi etkenlerinin saptanması için otomatize kan kültür sistemleri ve hızlı identifikasyon sistemleri geliştirilmiştir (2,14). Otomatize kan kültür sistemleri Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Laboratuvarımızda da 1996 yılından beri BACTEC 9240 sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde üreme olduğunda önce sıvı besiyerinden katı besiyerine pasaj yapılmakta aynı anda katı besiyerleri yanında Mueller Hinton agara da pasaj yapılarak disk difüzyon testi uygulanmaktadır. Böylelikle bakteri tanımlanması ile eş zamanlı olarak etkenin antibiyotik duyarlılığı da bildirilmektedir. Ancak, antibiyotik duyarlılık test sonuçları, inokulum miktarı, bakterinin üreme fazı, besiyeri kalınlığı, pH'ı, tuz konsantrasyonu, ortamdaki kan ürünleri gibi birçok faktörden etkilenmektedir (7,17). Bu nedenle çalışmamızda, bir standardizasyon olmaksızın yapılan kan kültüründen direkt antibiyogram uygulamasının doğruluğunu araştırmak amacıyla, bu yöntem ile alınan sonuçlar pasajlarda üreyen kolonilerden NCCLS disk difüzyon yöntemi uygulanarak elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Üretilen 200 bakteride 15 antibiyotikle elde edilen 1280 sonuç direkt disk difüzyon ve NCCLS disk difüzyon yöntemleriyle değerlendirildiğinde her iki yöntem ile elde edilen sonuçların % 92 oranında uyumlu olduğu görülmektedir. Uyumsuz sonuçların % 6.5'inin küçük hata, % 1'inin büyük hata ve % 0.5'inin çok büyük hata kategorilerine girdiğini, çok büyük hataların oksasilin, eritromisin, amoksisilin-klavulanat ve sulbaktam-ampisilinde olduğu saptanmıştır. Doern ve ark. (3) kan kültürü üremelerinde direkt disk difüzyon ve NCCLS disk difüzyon yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarında % 96.8 uyum olduğunu, % 1.6 küçük hata, % 1.5 büyük hata ve % 0.1 çok büyük hata bulunduğunu bildirmişlerdir. Fay ve ark. (5) disk difüzyonla elde edilen 1069 sonucu karşılaştırmışlar ve sonuçlarda % 94.6 uyum, % 4.5 küçük hata, % 0.9 büyük hata saptamışlardır. Putnam ve ark. (12) 1997 yılında *Enterobacteriaceae* üyelerinin ürettiği kan kültürlerinde yaptıkları direkt disk difüzyon yöntemiyle, mikrodilüsyon yöntemini karşılaştırmaları sonucu direkt disk difüzyon yönteminin % 0.3 çok büyük, % 0.9 büyük, % 6.4 oranında küçük hata içerdiğini saptamışlardır. Satoh ve ark. (13) Japonya'da yaptıkları çalışmada direkt ve standart yöntemler arasında Gram negatif çomaklarda % 98 uyum, % 0.7 çok büyük hata, Gram pozitif koklarda ise % 97.2 uyum, % 2.8 oranında çok büyük hata belirlemişlerdir. Nolte ve ark. (11) yaptıkları çalışmada % 88.2 uyum, % 7.8 küçük hata, % 1.8 büyük hata, % 2.2 çok büyük hata saptamışlar, çok büyük hataların ampisilin, karbenisilin, sefalotin, amikasin ve tobramisinde olduğunu belirlemişlerdir. Kamm ve ark. (8) Gram negatif çomaklarda yaptıkları çalışmada ise % 86.3 uyum, % 6.5 küçük hata, % 6.8 büyük hata, % 0.4 ise çok büyük hata olduğunu bunların özellikle amoksisilin-klavulanat, sefalotin ve tobramisinde olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda çok büyük hata kategorisine giren sonuçların sulbaktam-ampisilin, oksasilin, eritromisin, amoksisilin-klavulanat ile alındığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca, direkt disk difüzyon ve NCCLS yöntemi ile elde edilen inhibisyon zon çapları karşılaştırılmış, duyarlılık kategorileri değişmemekle beraber, zon çaplarının birbirlerinden oldukça farklı olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi, antimikrobiyal duyarlılık testleri epidemiyolojik olarak bağlantılı kökenleri ayırt etmek için de kullanılabilir. Bu nedenle hastane infeksiyonlarında etken olabilen izolatların izlenmesi açısından direkt yöntem uygun gözükmemektedir.

Direkt duyarlılık testi, pasaj ve NCCLS disk difüzyon testi uygulanmasına göre 24 saat daha kısa bir sürede sonuç vermektedir (9). Ayrıca çalışmamızda da görüldüğü gibi, di-

rekt disk difüzyon testinde uyumsuz sonuçlar çok düşük oranlarda gözlenmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve yatış süresine etkisi de göz önüne alındığında bu uygulamanın mortalite ve morbiditenin yanısıra maliyet üzerine (örneğin Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde bir günlük tedavi maliyeti 50-100 milyon TL. arasında değişmektedir) olumlu etkilerinin de bulunabileceği görülmektedir (1, Dokuz Eylül Üniversitesi hastane verileri).

Sonuç olarak kan kültüründen direkt disk difüzyon yöntemi ile alınan sonuçlar standart yöntem ile yüksek oranda uyumlu olduğu için, kısa sürede sonuç verebilmesi amacıyla bu yöntemin de uygulanabileceği ancak; büyük ya da çok büyük hata kategorilerine giren antibiyotiklere karşı kesin duyarlılık paternlerinin saptanması ve özellikle hastane enfeksiyonu etkenlerinin izlenmesi açısından zon çaplarının karşılaştırılabilmesi için bir gün sonra standart bir duyarlılık testi yapılmasının da gerekli olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Barefanger J, Drake C, Kacich G: Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing, *J Clin Microbiol* 37:1415 (1999).
- 2- Baron EJ, Peterson LR, Fingeold SM: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 9. baskı, s. 206, Mosby, London (1994).
- 3- Doern GV, Scott DR, Rashad AL, Kim KS: Evaluation of a direct blood culture disk diffusion antimicrobial susceptibility test, *Antimicrob Agents Chemother* 20:696 (1981).
- 4- Doern GV; Vautor R, Gaudet M; Levy B: Clinical impact of rapid in vitro susceptibility and bacterial identification, *J Clin Microbiol* 32:1757 (1994).
- 5- Fay D, Oldfather JE: Standardization of direct susceptibility test for blood cultures, *J Clin Microbiol* 9:347 (1979).
- 6- Hines DW, Lisowski JM, Bone RC: Sepsis "SL Gorbach, JG Barlett, NR Blacklow: *Infectious Diseases*, 2. baskı" kitabında s. 658, W.B. Saunders, Philadelphia, (1998).
- 7- Jawetz E, Melnick J, Adelberg F: *Medical Microbiology*, 21. baskı, s. 143, Appleton and Lange, Stanford (1998).
- 8- Kamm W, Wenger A, Bille J: Evaluation of the Cobas-Bact system for direct and rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative rods from positive blood culture broths, *J Clin Microbiol* 27:102 (1989).
- 9- Mirrett S: Antimicrobial susceptibility testing and blood cultures, *Clin Lab Med* 14:171 (1994).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility tests*, 6th ed, Approved Standard M2-A6 (M 100-57), NCCLS, Wayne Pa (1997).
- 11- Nolte FS, Contestable PB, Lincalis D, Punsalang A: Rapid, direct antibiotic susceptibility testing of blood culture isolates using the Abbott advantage system, *Am J Clin Pathol* 86:665 (1986).
- 12- Putnam LR, Howard WJ, Pfaller MA, Koontz FB, Jones RN: Accuracy of the Vitec system for antimicrobial susceptibility testing Enterobacteriaceae bloodstream infection isolates: use of "direct" inoculation from Bactec 9240 blood culture bottles, *Diagn Microbiol Infect Dis* 28:101 (1997).

- 13- Satoh K, Kubo S, Matsushita K, Akiyama T, Furuta I: A trial of rapid assay of identification and susceptibility test of bacteria detected from blood culture by using VITEC AMS, *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai* 10:33 (1999).
- 14- Trenholme GM, Kaplan RL, Karakasis PH, Stine T, Fuhrer J, Landau W, Levin S: Clinical impact of rapid identification in susceptibility testing of bacterial blood culture isolates, *J Clin Microbiol* 27:1342 (1989).
- 15- Waites KB, Brookings ES, Moser SA, Zimmer BL: Direct susceptibility testing with positive BacT/Alert blood cultures by using microscan overnight and rapid panels, *J Clin Microbiol* 36:2052 (1998).
- 16- Wilson ML, Weinstein MP, Reller LD: Automated blood culture systems, *Clin Lab Med* 14:149 (1994).
- 17- Woods GL, Washington JA: Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods "PR Murray, EJ Baron, MA Tenover, FC Tenover, RH Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında, s. 1337, ASM Press, Washington (1995).