

Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılmasında CLSI ve EUCAST standartlarının karşılaştırılması

Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from blood cultures comparison of CLSI and EUCAST standards in the investigation

Yasemin GENÇ-BAHÇE¹, İrmak BARAN², Altan AKSOY²

ÖZET

Amaç: Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için dünyada yaygın olarak kullanılan iki standart mevcuttur. Bu standartlardan biri, yıllardır ülkemizde kullanılan "Klinik Laboratuvar Standartları Kurumu" (CLSI), diğeri ise Avrupa Birliği'ne üye birçok ülkede kullanılan ve 2015 yılında ülkemizde kullanıma giren "Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi" (EUCAST) standarttır. EUCAST standartlarının ülkemizde kullanıma girmesi ile muhtemel direnç profillerinde bazı değişiklikler olabilecektir.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına 01.03.2014 - 22.06.2015 tarihleri arasında gönderilen kan kültürleri geriye yönelik incelenmiştir. Kan kültürü şişeleri BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde takip edilmiştir. Pozitif sinyal alınan tüm örneklerin Kanlı Agar, Çikolata Agar ve Eozin Metilen Mavisı Agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Üreme gözlenen tüm besiyerleri MALDI Biotyper (Bruker, Almanya) ile bakteri tanımlanması yapıldıktan sonra etken olduğu düşünülen bakterilerin BD Phoenix™ (Becton Dickinson, ABD) ile antibiyotik duyarlılıkları

ABSTRACT

Objective: There are two widely used standards for antimicrobial susceptibility testing (AST) in the world. One of these standards is the "Clinical Laboratory Standards Institute" (CLSI) which has been used for many years in our country and the other one is the "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) standard which has been used in many countries of the European Union and since 2015 being used in our country. There may be some possible changes in resistance profiles after the EUCAST standards have been used in our country.

Methods: Blood cultures sent to Ankara Numune Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between 01.03.2014 - 22.06.2015 were examined retrospectively. The blood culture bottles were monitored on the BACTEC FX automated system (Becton Dickinson, USA). All samples with positive signal were cultured simultaneously on Bloody Agar, Chocolate Agar and Eosin Methylene Blue Agar Media. After bacteria were identified with MALDI Biotyper (Bruker, Germany) antibiotic susceptibilities of through to be causative agents studied with BD Phoenix. Antibiotic susceptibility tests of bacteria that are thought to be

¹Siirt Devlet Hastanesi, Siirt

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Yasemin GENÇ-BAHÇE

Siirt Devlet Hastanesi 2. Kat Mikrobiyoloji Laboratuvarı 56000 Siirt - Türkiye

Tel : +90 545 630 57 60 E-posta / E-mail : yasemingenbahce@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 27.02.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.32549

Genç-Bahçe Y, Baran I, Aksoy A. Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılmasında CLSI ve EUCAST standartlarının karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(1): 3-14

çalışılmıştır. Antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri CLSI ve EUCAST'e göre ayrı ayrı yorumlanıp karşılaştırılmıştır. Antimikrobiyal direnç ilişkisinin araştırılması amacıyla veriler SPSS 15 tabanında değerlendirilerek istatistiksel analizi Pearson ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki bütün bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri CLSI ve EUCAST standartlarına göre değerlendirildiğinde 254 *Esherichiae coli* suşunda amikasin, seftazidim ve tikarsilin-klavulanik asit direnç oranlarının EUCAST'da anlamlı olarak daha dirençli olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızda 107 *Pseudomonas* spp.'de aztreonam direnç oranı CLSI'a göre %56,1, EUCAST'a göre %98,1 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda 92 *Enterococcus faecium* suşu için ampicilin CLSI'a göre %97,8, EUCAST'a göre %89,1 oranında dirençli saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda 160 *Staphylococcus aureus*, suşunun klindamisin direnci CLSI'a göre %4,4, EUCAST'a göre %88,8 olarak belirlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını CLSI ve EUCAST standartlarına göre karşılaştırdığımız bu çalışmada; hem Gram-negatif, hem de Gram-pozitif bakterilerde genel olarak birçok antibiyotik için direnç oranları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: CLSI, EUCAST, kan kültürü, antibiyotik duyarlılık testi

causative were made by BD Phoenix™ (Becton Dickinson, USA). The minimum inhibitor concentration (MIC) values of antibiotics were interpreted separately according to CLSI and EUCAST and results were compared. In order to investigate the relation of antimicrobial resistance, the data were analyzed by SPSS 15 and the statistical analysis was done by Pearson Chi-square test.

Results: When all antibiotic susceptibility tests of our study were evaluated according to the CLSI and EUCAST guidelines, amikacin, ceftazidime and ticarcillin-clavulanic acid resistance rates of 254 *Esherichiae coli*, strains were found to be significantly more resistant according to EUCAST ($p<0,05$). In this study, the resistance rate of aztreonam in 107 *Pseudomonas* spp. was 56.1% according to CLSI and 98.1% according to EUCAST ($p<0,05$). In the study 97.8% of 92 *Enterococcus faecium*, strains were resistant to ampicillin according to CLSI and 89.1% resistant according to EUCAST ($p<0,05$). In our study, the clindamycin resistance of 160 *Staphylococcus aureus*, strains was determined as 4.4% according to CLSI and 88.8% according to EUCAST ($p<0,05$).

Conclusion: In this study, comparing antibiotic susceptibilities of microorganisms from blood cultures according to the guidelines of CLSI and EUCAST, no significant difference was found in general between the resistance rates for many antibiotics in both Gram-negative and Gram-positive bacteria.

Key Words: CLSI, EUCAST, blood culture, antibiotic susceptibility test

GİRİŞ

Sepsis, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden erken tanı konulup tedavi edildiğinde mortalite oranlarının azaldığı bir klinik tablodur (1,2). Sepsis mortalitesi %30-60 arasında değişmektedir. Yoğun bakım hastalarının ölüm sebepleri arasında birinci sırada ve tüm ölüm nedenleri arasında 10-11.

sıralarda bulunmaktadır. Bir çalışmaya göre dünyada her gün 1400 kişi sepsis ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir (3). Bu nedenle uygun antibiyotik seçimi önemlidir. Ampirik tedavide mümkün olabilecek en etkin antibiyotiklerin seçilebilmesinde mikrobiyolojik verilerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bakteriyemiye neden olan mikroorganizmaların dağılımında ve antibiyotik duyarlılıklarında zaman içinde değişikliklere neden olduğundan, ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından, mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir (4,5).

Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için dünyada yaygın olarak kullanılan iki standart mevcuttur. Bu standartlardan biri, yıllardır ülkemizde kullanılan CLSI (6), diğeri ise Avrupa Birliği'ne üye birçok ülkede kullanılan ve 2015 yılında ülkemizde kullanıma giren EUCAST (7) standardıdır. EUCAST standartlarının ülkemizde kullanıma girmesi ile muhtemel direnç profillerinde bazı değişiklikler olabilecektir. Bunun nedeni EUCAST (6) standartlarının, CLSI (7) standartları ile kıyaslandığında özellikle Gram negatif basillerde daha düşük klinik duyarlılık sınır değerlerine sahip olmasıdır.

Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 01.03.2014 - 22.06.2015 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen, enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin geriye yönelik incelenmesi ve antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına 01.03.2014 - 22.06.2015 tarihleri arasında gönderilen kan kültürleri geriye yönelik incelenmiştir. Laboratuvarımıza kabul edilen kan kültürü şişeleri BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde takip edilmiştir. Pozitif sinyal alınan tüm örnekler Gram boyama yöntemi ile incelenip eş zamanlı olarak Kanlı Agar, Çikolata Agar ve Eozin Metilen Mavis agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Tüm plaklar 35 ± 2 °C'de 16-20 saat enkübe

edilmiştir. Üreme gözlenen tüm besiyerlerinde MALDI Biotyper (Bruker, Almanya) ile bakteri tanımlanması yapıldıktan sonra BD Phoenix™ (Becton Dickinson, ABD) ile antibiyogram duyarlılıkları çalışılmıştır. Antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri CLSI (6) ve EUCAST (7)'e göre ayrı ayrı yorumlanıp karşılaştırılmıştır. Üç gün içinde aynı hastanın farklı kan kültürü şişelerinde üreyen aynı etkenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Antimikrobiyal direnç ilişkisinin araştırılması amacıyla veriler SPSS 15 tabanında değerlendirilerek istatistiksel analiz Pearson ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için yanılma düzeyi $p < 0,05$ olarak seçilmiştir.

BULGULAR

01.03.2014 - 22.06.2015 tarihleri arasında BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize sisteminde pozitif sinyal alınan toplam 2.552 kan kültürü geriye yönelik değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların 1616 (%63,3)'sü Gram-pozitif bakteri, 871 (%34,1)'i Gram-negatif basıl, 65 (%2,5)'i maya olarak tanımlanmıştır. Gram-pozitif bakterilerin 1219 (%75,4)'ü Koagülaz negatif stafilokok, 160 (%9,9)'ü *Staphylococcus aureus*, 107 (%6,6)'si *Enterococcus faecalis*, 92 (%5,6)'si *Enterococcus faecium*, 38 (%2,3)'i *Streptococcus spp* olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif basillerin 254 (%29,1)'ü *Esherichiae coli*, 230 (%26,4)'ü *Acinetobacter spp.*, 143 (%16,4)'ü *Klebsiella spp.*, 107 (%12,2)'si *Pseudomonas spp.*, 34 (%3,9)'ü *Enterobacter spp.*, 31 (%3,5)'i *Serratia spp.*, 19 (%2,1)'ü *Proteus spp.*, 19 (%2,1)'ü *Stenotrophomonas maltophilia*, 9 (%1)'ü *Morganella morganii*, 7 (%0,9)'si *Burkholderia spp*, 5 (%0,5)'i *Salmonella spp*, 4 (%0,4)'ü *Ralstonia pickettii*, 3 (%0,3)'ü *Aeromonas spp.*, 2 (%0,2)'si *Ochrobactrum anthropi*, 1 (%0,1)'i *Haemophilus influenzae*, 1 (%0,1)'i *Pantoea agglomerans*, 1 (%0,1)'i *Achromobacter spp.*, 1 (%0,1)'i *Brevundimonas diminuta* olarak tanımlanmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen mayaların 33 (%50,7)'ü *Candida albicans*,

11 (%16,9)'i *Candida glabrata*, 9 (%13,8)'u *Candida parapsilosis*, 6 (%9,2)'sı *Candida tropicalis*, 3 (%4,6)'ü *Candida kefyr*, 1 (%1,5)'i *Candida dubliniensis*, 1(%1,5)'i *Candida krusei*, 1 (%1,5)'i *Candida lusitanae* olarak tanımlanmıştır.

Escherichiae coli: *E. coli* CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre değerlendirildiğinde sırasıyla %98,8 ve %95,3 oranları ile en çok amikasinine duyarlı bulunmuştur. Daha sonra bunu her iki standarta göre de karbapenemler ve gentamisin takip etmiştir. Hem CLSI (6) hem EUCAST (7)'E göre %35,0 oranı ile en düşük duyarlılığa ampisilin-sulbaktam sahip olmuştur. Bunu seftriakson ve kinolonlar izlemiştir. Genel olarak hemen hemen bütün antibiyotikler için alt ve/veya üst sınır MİK değerleri standartlar arasında farklılık göstermiştir. Karbapenemler dışında bütün antibiyotikler EUCAST'a göre daha dirençli veya

aynı direnç yüzdesinde bulunmuştur. Özellikle amikasin, seftazidim ve tikarsilin-klavulanik asit direnç yüzdesinin EUCAST'da daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1).

Acinetobacter spp: *Acinetobacter spp* CLSI ve EUCAST'a göre değerlendirildiğinde %97,5 oranında en fazla kolistine duyarlı bulunmuştur. Trimetoprim-sulfametoksazol her iki standarta göre de %23,5 oranı ile kolistinden sonra en duyarlı antibiyotik olarak görülmüştür. Meropenem dışında diğer antibiyotikler EUCAST standartına göre değerlendirildiğinde aynı veya daha dirençli bulunmuştur. *Acinetobacter spp.* için MİK değerleri bakılan antibiyotiklerin hiçbirinde her iki standarta göre de istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. *E. Coli* suşlarının CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>Escherichiae coli</i> n=254 (%29,1)					
	CLSI		EUCAST		p değeri
	S (%)	R(%)	S (%)	R(%)	
Amikasin	98.8	1.2	95.3	4.7	<0,05
Gentamisin	75.2	24.8	74.4	25.6	>0,05
Seftriakson	44.5	55.5	44.5	55.5	>0,05
Seftazidim	62.2	37.8	50.8	49.2	<0,05
Sefepim	51.6	48.4	47.2	52.8	>0,05
Ampisilin-sulbaktam	35.0	65.0	35.0	65.0	>0,05
Piperasilin-tazobaktam	72.0	28.0	70.5	29.5	>0,05
Tikarsilin-klavulanik asit	39.4	60.6	30.3	69.7	<0,05
İmipenem	85.4	14.6	90.9	9.1	>0,05
Meropenem	91.7	8.3	92.5	7.5	>0,05
Ertapenem	87.0	13.0	87.4	12.6	>0,05
Siprofloksasin	44.9	55.1	43.7	56.3	>0,05
Levofloksasin	46.1	53.9	45.3	54.7	>0,05
Trimetoprim-sulfametoksazol	49.6	50.4	49.6	50.4	>0,05
Aztreonam	53.9	46.1	48.4	51.6	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

Tablo 2. *Acinetobacter* spp. suşlarının CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>Acinetobacter</i> spp. n=230 (%26,4)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Amikasin	12.2	87.8	11.7	88.3	>0,05
Gentamisin	17.0	83.0	17.0	83.0	>0,05
İmipenem	7.4	92.6	7.4	92.6	>0,05
Meropenem	6.1	93.9	6.5	93.5	>0,05
Siprofloksasin	6.5	93.5	6.1	93.9	>0,05
Levofloksasin	7.4	92.6	7.0	93.0	>0,05
Trimetoprim-sulfametoksazol	23.5	76.5	23.5	76.5	>0,05
Kolistin	97.4	2.6	97.4	2.6	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

***Klebsiella* spp:** *Klebsiella* spp CLSI (6) ve EUCAST (7)'a göre değerlendirildiğinde sırasıyla %95.8 ve %93.0 oranı ile en yüksek amikasin duyarlı bulunmuştur. CLSI (6) standartına göre değerlendirildiğinde amikasin sırasıyla %68,5, %67,8, %67,1 ve %64,3 duyarlılık oranları ile gentamisin, meropenem, ertapenem ve imipenem takip etmektedir. EUCAST (7) standartına göre yorumlandığında ise amikasin sırasıyla %77,6, %74,1, %67,8 ve %67,1 duyarlılık oranları ile meropenem, imipenem, gentamisin ve ertapenemdir. İmipenem ve meropenem dışında diğer antibiyotikler genel olarak EUCAST (7)'da daha dirençli veya aynı direnç yüzdesinde bulunmuştur. İmipenem CLSI (6)'da %35,7, EUCAST (7)'da %25,9 oranında dirençli gösterilmiştir. İmipenemin CLSI (6)'a göre daha dirençli bulunması CLSI (6) standartındaki imipenem üst sınır MİK değerinin daha düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. CLSI (6) ve EUCAST (7) rehberlerine göre *Klebsiella* spp için bakılan antibiyotiklerin MİK değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 3).

***Pseudomonas* spp:** *Pseudomonas* spp hem CLSI (6) hem EUCAST (7)'a göre antibiyotik duyarlılığı yorumlandığında %96,3 oranında kolistine duyarlı bulunmuştur. *Pseudomonas* spp kolistinden sonra en çok amikasin duyarlı bulunmuştur. Amikasinin CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre yorumlanmış

duyarlılık yüzdeleri sırasıyla %79,4 ve %78,5'dir. *Pseudomonas* spp'de aztreonam direnç oranı CLSI (6)'a göre %56,1, EUCAST (7)'a göre %98,1 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (p<0,05) (Tablo 4).

Diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri: Çalışmamızdaki diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde (*Enterobacter* spp n: 34 (%3,9), *Serratia* spp n:31 (%3,5), *Proteus* spp n: 19 (%2,1), *Morganella morganii* n: 9 (%1), *Salmonella* spp n:5 (%0,5)) CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre sırasıyla %90,5, %89,5 duyarlılık oranları ile en duyarlı antibiyotikler amikasin ve aztreonam olarak tespit edilmiştir. Amikasinden sonra CLSI (6)standartına göre sırasıyla en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %89,5, %85,7, %85,7, %82,9 duyarlılık oranları ile levofloksasin, meropenem, sefepim ve ertapenem olmuştur. EUCAST (7) standartına göre ise amikasinden sonra en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %88,6, %82,9, %81,0, %80,0 duyarlılık oranları ile meropenem, ertapenem, piperasilin-tazobaktam ve levofloksasin olmuştur. İmipenem ve meropenem dışında antibiyotiklerin çoğu EUCAST (7)'a göre değerlendirildiğinde daha dirençli veya aynı direnç oranında bulunmuştur. İmipenem ve meropenem standartlara göre değerlendirildiğinde CLSI (6)'da EUCAST'a göre daha

Tablo 3. *Klebsiella* spp. suşlarının CLSI ve EUCAST standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>Klebsiella</i> spp n=143 (%16,4)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Amikasin	95.8	4.2	93.0	7.0	>0,05
Gentamisin	68.5	31.5	67.8	32.2	>0,05
Seftriakson	44.1	55.9	44.1	55.9	>0,05
Seftazidim	49.7	50.3	44.8	55.2	>0,05
Sefepim	53.8	46.2	52.4	47.6	>0,05
Ampisilin-sulbaktam	34.3	65.7	34.3	65.7	>0,05
Piperasilin-tazobaktam	60.1	39.9	50.3	49.7	>0,05
Tikarsilin-klavulanik asit	36.4	63.6	35.7	64.3	>0,05
İmipenem	64.3	35.7	74.1	25.9	>0,05
Meropenem	67.8	32.2	77.6	22.4	>0,05
Ertapenem	67.1	32.9	67.1	32.9	>0,05
Siprofloksasin	51.7	48.3	49.7	50.3	>0,05
Levofloksasin	60.8	39.2	58.7	41.3	>0,05
Trimetoprim-sulfametoksazol	51.7	48.3	51.7	48.3	>0,05
Aztreonam	44.8	55.2	44.8	55.2	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

Tablo 4. *Pseudomonas* spp. suşlarının CLSI ve EUCAST standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>Pseudomonas</i> spp n=107 (%12.2)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Amikasin	79.4	20.6	78.5	21.5	>0,05
Gentamisin	67.3	32.7	67.3	32.7	>0,05
Seftazidim	59.8	40.2	59.8	40.2	>0,05
Sefepim	57.9	42.1	58.9	41.1	>0,05
Piperasilin-tazobaktam	57.0	43.0	57.0	43.0	>0,05
Tikarsilin-klavulanik asit	26.2	73.8	26.2	73.8	>0,05
İmipenem	56.1	43.9	60.7	39.3	>0,05
Meropenem	55.1	44.9	55.1	44.9	>0,05
Siprofloksasin	57.0	43.0	52.3	47.7	>0,05
Levofloksasin	51.4	48.6	45.8	54.2	>0,05
Aztreonam	43.9	56.1	1.9	98.1	<0,05
Kolistin	96.3	3.7	96.3	3.7	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

Tablo 5. Diğer *Enterobacteriaceae* suşlarının CLSI ve EUCAST standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

Diğer <i>Enterobacteriaceae</i> n=105 (%12)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Amikasin	90.5	9.5	89.5	10.5	>0,05
Gentamisin	79.0	21.0	75.2	24.8	>0,05
Seftriakson	73.3	26.7	73.3	26.7	>0,05
Seftazidim	76.2	23.8	72.4	27.6	>0,05
Sefepim	85.7	14.3	78.1	21.9	>0,05
Ampisilin-sulbaktam	45.7	54.3	45.7	54.3	>0,05
Piperasilin-tazobaktam	81.0	19.0	81.0	19.0	>0,05
Tikarsilin-klavulanik asit	72.4	27.6	72.4	27.6	>0,05
İmipenem	53.3	46.7	60.0	40.0	>0,05
Meropenem	85.7	14.3	88.6	11.4	>0,05
Ertapenem	82.9	17.1	82.9	17.1	>0,05
Siprofloksasin	79.0	21.0	69.5	30.5	>0,05
Levofloksasin	89.5	10.5	80.0	20.0	>0,05
Trimetoprim-sulfametoksazol	61.9	38.1	61.9	38.1	>0,05
Aztreonam	90.5	9.5	89.5	10.5	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

dirençli bulunmuştur (Tablo 5).

***Enterococcus faecalis*:** *E. faecalis*'de CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre %100 duyarlılık oranı ile en duyarlı antibiyotik linezolid olarak tespit edilmiştir. Ampisilin, vankomisin, teikoplaninin CLSI (6)'a göre duyarlılık yüzdeleri sırasıyla %97,2, %98,1, %99,1, EUCAST (7)'a göre duyarlılık yüzdeleri ise %96,3, %98,1, %99,1 olarak tespit edilmiştir. *E. faecalis* için MİK değerleri bakılan antibiyotikler için her iki standart arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 6).

***E. faecium*:** *E. faecium*'da CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre sırasıyla %95,7 ve %98,9 duyarlılık oranları ile en duyarlı antibiyotik linezolid olarak tespit edilmiştir. Ampisilin, vankomisin, teikoplaninin CLSI (6)'a göre duyarlılık yüzdeleri sırasıyla %2,2, %93,5, %92,4, EUCAST (7)'a göre duyarlılık yüzdeleri ise %10,9,

%93,5, %92,4 olarak tespit edilmiştir. Ampisilin CLSI (6)'a göre %97,8, EUCAST (7)'a göre %89,1 oranında dirençli saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7).

Koagülaz negatif stafilokok (KNS): KNS için üyelerinde CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre sırasıyla %100 ve %98,9 oranı ile en duyarlı antibiyotikler linezolid ve vankomisin olarak tespit edilmiştir. CLSI (6) standartına göre vankomisin ve linezolidten sonra en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %96,1, %90,2, %80,7, %78,2 duyarlılık oranları ile teikoplanin, levofloksasin, moksifloksasin ve klindamisin olarak tespit edilmiştir. EUCAST (7) standartına göre vankomisin ve linezolidten sonra en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %91,6, %90,2, %80,7, %72,3 duyarlılık oranları ile teikoplanin, levofloksasin, moksifloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol belirlenmiştir. KNS üyelerinde MİK değerleri bakılan antibiyotikler arasında CLSI (6)

Tablo 6. *E. faecalis* suşlarının CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>E. faecalis</i> n=107 (%6,6)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Ampisilin	97.2	2.8	96.3	3.7	>0,05
Vankomisin	98.1	1.9	98.1	1.9	>0,05
Teikoplanin	99.1	0.9	99.1	0.9	>0,05
Linezolid	100	0	100	0	. ^a

a: Durum sabit olduğu için istatistik analiz yapılmamıştır. S: Duyarlı , R: Dirençli

Tablo 7. *E. faecium* suşlarının CLSI 2015 ve EUCAST 2015 standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>E. faecium</i> n=92 (%5,6)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Ampisilin	2.2	97.8	10.9	89.1	<0,05
Vankomisin	93.5	6.5	93.5	6.5	>0,05
Teikoplanin	92.4	7.6	92.4	7.6	>0,05
Linezolid	95.7	4.3	98.9	1.1	>0,05

S: Duyarlı , R: Dirençli

Tablo 8. KNS suşlarının CLSI 2015 ve EUCAST 2015 standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

KNS n=1.219 (%75,4)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Trimetoprim-sulfametoksazol	72.3	27.7	72.3	27.7	>0,05
Klindamisin	78.2	21.8	13.5	86.5	<0,05
Siprofloksasin	46.6	53.4	46.7	53.3	>0,05
Levofloksasin	90.2	9.8	90.2	9.8	>0,05
Moksifloksasin	80.7	19.3	80.7	19.3	>0,05
Tetrasiklin	61.0	39.0	45.0	55.0	<0,05
Vankomisin	98.9	1.1	98.9	1.1	>0,05
Teikoplanin	96.1	3.9	91.6	8.4	<0,05
Linezolid	100	0	100	0	. ^a
Rifampin	67.8	32.2	64.5	35.5	>0,05

a: Durum sabit olduğu için istatistik analiz yapılmamıştır. S: Duyarlı , R: Dirençli

ve EUCAST (7) standartlarına göre yorumlandığında klindamisin, tetrasiklin ve teikoplanin dirençleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 8).

Staphylococcus aureus: *S. aureus* CLSI ve EUCAST standartlarına göre %100 duyarlılık oranları ile en yüksek duyarlılığa sahip antibiyotikler vankomisin, linezolid ve moksifloksasin olmuştur. Penisilin direnci her iki standarta göre de %100 olarak bulunmuştur. CLSI (6) standartına göre vankomisin, linezolid ve moksifloksasinden sonra en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %99,4, %96,2, %95,6, %95.6 duyarlılık oranları ile levofloksasin, trimetoprim - sulfametoksazol, klindamisin ve teikoplanin olmuştur. EUCAST (7) standartına göre vankomisin, linezolid ve moksifloksasinden sonra en duyarlı antibiyotikler sırasıyla %99,4, %96,2, %95,6, %83,8 direnç oranları ile levofloksasin, trimetoprim-

sulfametoksazol, teikoplanin ve gentamisin olmuştur. Genel olarak bakılan antibiyotikler EUCAST standardı ile değerlendirildiğine CLSI (6)'a göre aynı direnç oranında veya daha dirençli bulunmuştur. Klindamisin direnci CLSI (6)'a göre %4,4, EUCAST (7)'a göre %88,8 olarak belirlenmiştir. Bu direnç farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 9).

Çalışmamızda, metisilin direnci *S. aureus* ve KNS'ler için sırasıyla %22,0 ve %57,7 oranında tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Kan kültürleri bakteriyemi ve sepsis tanısı için en değerli laboratuvar testidir (8). Kan kültürlerinde patojen etkenin mümkün olan en kısa süre içinde saptanması, tedaviye zamanında başlanması sağlayarak mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır

Tablo 9. *S. aureus* suşlarının CLSI 2015 ve EUCAST 2015 standartlarına göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması

<i>S. aureus</i> n=160 (%9,9)					
	CLSI		EUCAST		P değeri
	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	
Penisilin	0	100	0	100	. ^a
Oksasilin	78.1	21.9	78.1	21.9	>0,05
Trimetoprim-sulfametoksazol	96.2	3.8	96.2	3.8	>0,05
Eritromisin	78.1	21.9	79.4	20.6	>0,05
Klindamisin	95.6	4.4	11.2	88.8	<0,05
Siprofloksasin	79.4	20.6	79.4	20.6	>0,05
Levofloksasin	99.4	0.6	99.4	0.6	>0,05
Moksifloksasin	100	0	100	0	. ^a
Tetrasiklin	73.8	26.2	71.2	28.8	>0,05
Gentamisin	83.8	16.2	83.8	16.2	>0,05
Vankomisin	100	0	100	0	. ^a
Teikoplanin	95.6	4.4	95.6	4.4	>0,05
Linezolid	100	0	100	0	. ^a
Rifampin	78.1	21.9	78.1	21.9	>0,05

a: Durum sabit olduğu için istatistik analiz yapılmamıştır. S: Duyarlı , R: Dirençli

(9). Gram-pozitif koklar özellikle de koagülaz negatif stafilkoklar kan kültürlerinden en sık soyutlanan mikroorganizmalardır (10). Hastaneler arasında değişen oranlarda Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerle oluşan sepsis tablolarından söz edilmekte ve gram-negatif bakterilerin %15-35, Gram-pozitif bakterilerin %64-80 arasında enfeksiyon etkeni olduğu bildirilmektedir (11-14). Çalışmamızda; pozitif kan kültürlerinde, Gram-pozitif koklardan (%63,3) sonra en fazla Gram-negatif bakterilerin izole edildiği görülmüştür (%34,1). Gram-pozitif bakterilerden en sık koagülaz negatif stafilkok (KNS), ikinci sıklıkta enterokoklar izole edilmiştir. Gram-negatif bakterilerden sırasıyla; *E. coli*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. izole edilen kökenler olmuştur.

Ülkemizden bildirilmiş kandidemi olgularında, çeşitli merkezlerden farklı oranlar verilmekle beraber, çoğunlukla *C. albicans* birinci sırada, *C. parapsilosis* ise ikinci sırada yer almaktadır. Öztürk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (15) *C. albicans* %53, *C. parapsilosis* %30, *C. tropicalis* %5,5 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ise 33 (%50,7) *Candida albicans*, 11 (%16,9) *Candida glabrata*, 9 (%13,8) *Candida parapsilosis*, 6 (%9,2) *Candida tropicalis*, 3 (%4,6) *Candida kefyr* olarak bulunmuştur.

Enterokoklar kan dolaşımı enfeksiyonlarında üçüncü ve ya dördüncü sıklıkta izole edilen bakterilerdir (16). Çalışmamızda da enterokoklar KNS, *E. coli* ve *Acinetobacter* spp.'den sonra dördüncü sırayı almıştır. Enterokoklarda vankomisine direnç oranını Türk-Dağı ve ark. (17) %9.1 bulmuşlardır. Çalışmamızda enterokoklarda tür ayrımı yapılarak direnç oranına bakıldığında *E. faecium* için vankomisin direnci %6,5, *E. faecalis* için vankomisin direnci %1,8 olarak bulunmuştur. Enterokoklarda vankomisin direnç oranları CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre değerlendirildiğinde aynı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda CLSI (6)'dan EUCAST (7)'a geçişte Gram-pozitif bakterilerin direnç oranlarında önemli bir değişiklik raporlanmamıştır, fakat

gram-negatif bakterilerde özellikle sefalosporin, karbapenem ve kinolon grubu antibiyotiklerde direnç oranlarında artışlar gösterilmiştir (18-21). Çalışmamızda *E. coli* suşları için amikasin, seftazidim ve tikarsilin-klavulanik asit direnç oranlarının EUCAST (7)'da anlamlı olarak daha dirençli olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). *Acinetobacter* spp. için MİK değerleri bakılan antibiyotiklerin hiçbirinde her iki standarta göre de anlamlı fark bulunmamıştır. CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre *Klebsiella* spp. için bakılan antibiyotiklerin MİK değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda *Pseudomonas* spp'de aztreonam direnç oranı CLSI (6)'a göre %56,1, EUCAST (7)'a göre %98,1 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ve bu farkın CLSI (6) standartında aztreonam için üst sınır MİK değerinin 32 iken EUCAST (7)'da 4 olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. *E. faecalis* için MİK değerleri bakılan antibiyotikler için her iki standart arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda *E. faecium* suşları için ampisilin CLSI (6)'a göre %97,8, EUCAST (7)'a göre %89,1 oranında dirençli saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). KNS üyelerinde MİK değerleri bakılan antibiyotikler arasında CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre yorumlandığında klindamisin, tetrasiklin ve teikoplanin dirençleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Klindamisin EUCAST (7)'da daha dirençli bulunmasının sebebi daha çok üst sınır MİK değerinin EUCAST (7)'da 0.5 iken CLSI (6)'da 4 olmasına dayandırılmıştır. Tetrasiklin ve teikoplaninin EUCAST (7)'da daha dirençli bulunması EUCAST (7)'da üst ve alt sınır MİK değer aralıklarının daha dar ve üst sınır MİK değerlerinin daha düşük olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda *S. aureus* suşlarının klindamisin direnci CLSI (6)'a göre %4.4, EUCAST (7)'a göre %88.8 olarak belirlenmiştir. Bu direnç farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). EUCAST (7)'a göre daha dirençli bulunmasının nedeni EUCAST (7) standartında üst sınır MİK değerinin CLSI (6)'a göre daha düşük olması olabilir.

Metisilin dirençli stafilkoklar bakteriyemilerde

mortalite, morbidite ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır. Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda *S. aureus*’da metisilin direnci %28,4 - %71,7, KNS’lerde metisilin direnci %56,4-89,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (22-26). Çalışmamızda, metisilin direnci *S. aureus* ve KNS’ler için sırasıyla %22,0 ve %57,7 oranında tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını CLSI (6) ve EUCAST (7) standartlarına göre karşılaştırdığımız bu çalışmada CLSI (6)’dan EUCAST (7)’a geçiş sürecinde direnç oranlarında ne gibi değişiklikler

olabileceğini ortaya koymak amaçlanmıştır. EUCAST (7) standartında kullanılan MİK aralıkları CLSI (6) standardı ile karşılaştırıldığında antibiyotiklerin daha dirençli raporlanmasına yol açan MİK değerlerine sahiptir (6,7). Çalışmamızda ise hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakterilerde genel olarak birçok antibiyotik için direnç oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu nedenle, en azından direnç haritalarını değerlendirme noktasında coğrafi olarak yakın olduğumuz Avrupa ülkelerinin kullanmış olduğu EUCAST (7) standartlarını kullanmak daha yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. The International Sepsis Forum. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2004; 27 (Suppl.1): 1-134.
2. Anonymous. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20 (6): 864- 74.
3. Anonymous. <http://www.ihl.org/IHL/Topics/CriticalCare/Sepsis/>, Erişim Tarihi: 07.06.2017.
4. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 2005;19 (1):17-21.
5. Yurtsever SG, Baran N, Afflar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klimik Derg*, 2006; 19:56- 9.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25, Wayne: CLSI, 2015
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>, Erişim tarihi: 06.10.2018.
8. Roh KH, Kim JY, Kim HN, Lee HJ, Sohn JW, Kim MJ, et al. Evaluation of BACTEC Plus aerobic and anaerobic blood culture bottles and BacT/Alert FAN aerobic and anaerobic blood culture bottles for the detection of bacteremia in ICU patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 73 (3): 239-42.
9. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, Whitelaw A, Mendelson M. Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J*, 2010; 100(12): 839-43.
10. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. *Bailey and Scott’s Diagnostic Microbiology*. 9th ed. London: Mosby Co, 1994: 193-209.
11. Çetin F, Mumcuoğlu İ, Aksoy A, Gürkan Y, Aksu N. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2014; 71(2): 67-74.
12. Ulusan-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(2):58-62.
13. Çopur-Çiçek A, Şentürk-Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi’nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(4): 175-84.

14. Gültekin E, Uyanık MH, Hancı H, Erdil Z, Gelen FN, Çelebi S. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitliantibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg, 2014;28(3):79-85.
15. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, Kocatepe Tıp Derg, 2013;14(1):17-22.
16. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999; 33(2): 101-12.
17. Türk-Dağı H, Arslan U, Tuncer El. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2011; 41(3):103-6.
18. Hombach M, Bloemberg GV, Böttger ECJ. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. Antimicrob Chemother, 2012;67(3):622-32.
19. Hombach M, Wolfensberger A, Kuster SP, Böttger EC. Influence of clinical breakpoint changes from CLSI 2009 to EUCAST 2011 antimicrobial susceptibility testing guidelines on multidrug resistant cerates of Gram-negative rods. J Clin Microbiol, 2013;51(7):2385-7.
20. Wolfensberger A, Sax H, Weber R, Zbinden R, Kuster SP, Hombach M. Change of antibiotic susceptibility testing guidelines from CLSI to EUCAST: influence on cumulative hospital antibiograms. PLoS One, 2013;8(11):e79130.
21. Marchese A, Esposito S, Barbieri R, Bassetti M, Debbia E. Does the adoption of EUCAST susceptibility breakpoints affect the selection of antimicrobials to treat acute community-acquired respiratory tract infections? BMC Infect Dis, 2012;12:181.
22. 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.
23. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg, 2011; 33:189-96.
24. Yılmaz S, Gümral R, Güney M ve ark. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg, 2013; 55:247-52.
25. Demirbakan H, Dağlar D, Yıldırım Ç, Öztürk F, Öngüt G, Yaman M ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2005; 35 (3):183-8.
26. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan Kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2015; 45(1):48-54.