

# Enterokok Suşlarında Antibiyotik Duyarlılığı: CLSI ve EUCAST Disk Difüzyon Klinik Sınır Değer Yorumlarının Karşılaştırılması

*Antibiotic Susceptibility of Enterococcal Strains: Comparison of Clinical Breakpoint Interpretations for Disk Diffusion According to the CLSI and EUCAST*

Fikriye Milletli-Sezgin<sup>1</sup> , Elif Sevim<sup>2</sup> , Ali Sevim<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

<sup>2</sup>Ahi Evran Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Kırşehir, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2016 itibarıyla kullanılmaya başlanan European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerinin, klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)'e göre elde edilen antibiyotik duyarlılık sonuçlarıyla karşılaştırılması ve bu sonuçların bildirimlerimize olası etkilerinin belirlenmesidir.

**Yöntemler:** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 77 enterokok suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların tanımlanmasında manuel yöntemler ve VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. antibiyotik duyarlılıkları ise her iki rehberin önerileri doğrultusunda standard disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık testlerine göre belirlenen zon çapları, CLSI ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Her iki rehberle yapılan değerlendirmede, streptomisin (300 µg) ve kinupristin-dalfopristin (15 µg) diskleri arasında suşların antibiyotik duyarlılığı bakımından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Diğer antibiyotikler (ampisilin, linezolid, norfloksasin, teikoplanin, vankomisin, gentamisin ve nitrofurantoin) arasında ise anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

**Sonuçlar:** Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli görevlerinden biri, antibiyotik duyarlılık testlerinin güncel bilgileri doğrultusunda yapılması ve yorumlanmasıdır. Klinikyenlerin de antibiyotik duyarlılık oranlarında EUCAST kriterlerine geçilmemesinden kaynaklanabilecek olası değişikliklerin farkında olması gerekmektedir. *Klinik Dergisi 2019; 32(1): 35-9.*

**Anahtar Sözcükler:** Enterokoklar, antibiyotik duyarlılık testi, CLSI, EUCAST.

## Abstract

**Objective:** Our aim in this study is to compare the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria, which were started to be used in Ahi Evran University Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, as of January 2016, in terms of antibiotic susceptibility results of enterococcal strains isolated from clinical specimens, and determine their possible effects to our reportings.

**Methods:** A total of 77 enterococcal strains isolated from various clinical specimens were included in this study. Manual methods and the VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automated system were used for identification of strains. Antibiotic susceptibilities of strains were determined by standard disk diffusion method. Zone diameters determined according to antibiotic susceptibility tests of strains were evaluated and compared according to the CLSI and EUCAST guidelines.

**Results:** There was a significant difference between streptomycin (300 µg) and quinupristin-dalfopristin (15 µg) disks in terms of antibiotic susceptibilities of the strains in the evaluation based on both guidelines ( $p<0.05$ ). Significant differences were not detected among other antibiotics (ampicillin, linezolid, norfloxacin, teicoplanin, vancomycin, gentamicin and nitrofurantoin).

**Conclusions:** One of the most important tasks of the medical microbiology laboratories is to perform and interpret antibiotic susceptibility tests in line with current information. Also clinicians need to be aware of possible effects of changes in antibiotic susceptibility ratios along with the transition to the EUCAST guideline. *Klinik Dergisi 2019; 32(1): 35-9.*

**Key Words:** Enterococci, antibiotic susceptibility test, CLSI, EUCAST.

**ORCID iDs of the authors:** F.M.S. 0000-0002-8317-2312; E.S. 0000-0002-6455-1333; A.S. 0000-0003-2472-599X

**Cite this article as:** Milletli-Sezgin F, Sevim E, Sevim A. [Antibiotic susceptibility of enterococcal strains: comparison of clinical breakpoint interpretations for disk diffusion according to the CLSI and EUCAST]. *Klinik Derg.* 2019; 32(1): 35-9. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Fikriye Milletli-Sezgin, Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

E-posta/E-mail: fikriye.sezgin@ahievran.edu.tr

(Geliş / Received: 30 Ekim / October 2017; Kabul / Accepted: 18 Temmuz / July 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.09

## Giriş

Enterokoklar, insanlarda bakteriyemi, endokardit, üriner infeksiyonlar, intraabdominal ve pelvik infeksiyonlar, yara ve doku infeksiyonları, kolesistit, menenjit, neonatal sepsis, hastane kaynaklı pnömoni ve septisemi gibi çeşitli infeksiyonlara neden olan önemli bir bakteri grubudur (1). Enterokok grubu patojen bakteriler, hastaların tedavisinde ciddi sorunlara neden olabilen çok çeşitli antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç kazanma kapasitesine sahiptirler (2). Bu tip olgularda tedavi seçenekleri sınırlı olduğu için glikopeptid, penisilin ve aminoglikozidlere karşı direnç gelişimi bu patojenleri önemli kılmaktadır (3). Yine bu grup bakterilerin çeşitli antibiyotiklere doğal direnç göstermelerinin yanında, yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturduğu ve bu direnci aktarabildiği de bilinmektedir (4). Bu nedenle, enterokok suşlarında antibiyotik duyarlılığının saptanması, uygun tedavinin seçilebilmesinde oldukça önemlidir.

İnfeksiyon tedavilerinin yönlendirilmesinde ve izlenmesinde klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli ve kritik görevlerinden birisi, izole edilen etken patojen için antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT)'nin zamanında yapılması ve doğru yorumlanarak hızlı bir şekilde bildirilmesidir. ADT'nin yapılmasında, yorumlanmasında ve raporlanmasında standard bir uygulama sağlanmalıdır. Bu amaç doğrultusunda dünya çapında kullanılan yol gösterici en önemli iki standard, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından yayımlanmıştır (5,6).

Uzun yıllar boyunca ülkemizde CLSI kriterleri antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yorumlanmasında kullanılmıştır. 2015 yılından itibaren Avrupa Birliği'ne üye birçok ülkede kullanılmaya başlanan EUCAST kriterleri ülkemizde de kullanıma geçmiştir. Bu iki rehberin çalışma prensiplerindeki farklılıklarından dolayı, test edilen mikroorganizmaların direnç profillerinde de bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır (6). Bu nedenle sözü edilen geçiş dönemindeki infeksiyonlara neden olan enterokok suşlarının test edilmesinde, bazı disk içeriklerinin değişiminin, sonuçlara yapacağı etki dikkat çekici bir

araştırma konusudur. Buradan hareketle çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ve elde edilen zon çaplarının her iki kritere göre de değerlendirilerek olası farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

**Suşlar:** Mart 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 77 enterokok suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların 63'ü idrar, 13'ü kan ve 1'i eklem sıvısı örneğinden izole edilmiştir. İzole edilen suşlar VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ve rutin laboratuvar yöntemleriyle (Gram boyaması, katalaz testi, PYR testi vb.) tanımlanmıştır.

**Antibiyotik duyarlılık testleri:** İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toplam 14 adet antibiyotik diski kullanılmıştır. Bu diskler sırasıyla ampisilin (2 µg), ampisilin (10 µg), vankomisin (30 µg), linezolid (10 µg), linezolid (30 µg), nitrofurantoin (100 µg), nitrofurantoin (300 µg), norfloksasin (10 µg), teikoplanin (30 µg) (Bioanalyse, Ankara, Türkiye); gentamisin (30 µg), gentamisin (120 µg), streptomisin (300 µg) ve kinupristin-dalfopristin (15 µg) (Oxoid, Basingstoke, Birleşik Krallık) ve vankomisin (5 µg) (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) olarak belirlenmiştir. Norfloksasin ve nitrofurantoin antibiyotikleri sadece idrar örneklerinden izole edilen suşlar için kullanılmıştır. İzole edilen suşlardan hazırlanan, bulanıklıkları 0.5 McFarland standardına ayarlanmış süspansiyonlar Mueller-Hinton agarına ekilmiştir. Ekimden sonra besiyeri üzerine antibiyotik diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC® 29212 ve *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923 standard suşları kullanılmıştır. İnkübasyon periyodunun ardından oluşan zon çapları cetvelle ölçülerek kaydedilmiştir. Son olarak, inhibisyon zonu çapları CLSI ve EUCAST kriterlerine göre yorumlanmıştır (7,8) (Tablo 1). Bütün testler üç kez tekrarlanmıştır.

**Tablo 1. CLSI ve EUCAST Disk İçerikleri ve Disk Difüzyon Sınır Değerleri (7,8)**

Test Edilen Antibiyotikler	CLSI ve EUCAST Disk İçeriği (µg)	CLSI Disk İçeriği (µg)	EUCAST Disk İçeriği (µg)	Sınır Değerler (mm)				
				CLSI			EUCAST	
				Du	Orta	Di	Du	Di
Ampisilin	-	10	2	≥17	-	≤16	≥10	<8
Gentamisin	-	120	30	≥10	.*	≤6	≥8	<8
Vankomisin	-	30	5	≥17	15-16	≤14	≥12	<12
Linezolid	-	30	10	≥23	21-22	≤20	≥19	<19
Norfloksasin	10	-	-	≥17	13-16	≤12	≥12	<12
Nitrofurantoin	-	300	100	≥17	15-16	≤14	≥15	<15
Teikoplanin	30	-	-	≥14	11-13	≤10	≥16	<16
Streptomisin	300	-	-	≥10	.*	≤6	≥14	<14
Kinupristin-dalfopristin	15	-	-	≥19	16-18	≤15	≥22	<20

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Du: duyarlı, Orta: orta duyarlı, Di: dirençli. \*Sonuçsuz.

**Tablo 2. CLSI ve EUCAST Kriterlerine Göre Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları**

Test Edilen Antibiyotikler	EUCAST		CLSI		p*
	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	
Ampisilin	37 (48.1)	40 (51.9)	37 (48.1)	40 (51.9)	1.000
Gentamisin	25 (32.5)	52 (67.5)	22 (28.6)	55 (71.4)	0.727
Vankomisin	2 (2.6)	75 (97.4)	2 (2.6)	75 (97.4)	1.000
Linezolid	1 (1.3)	76 (98.7)	1 (1.3)	76 (98.7)	1.000
Norfloksasin	32 (50.8)	31 (49.2)	32 (50.8)	31 (49.2)	1.000
Nitrofurantoin	8 (12.7)	55 (87.3)	7 (11.1)	56 (88.9)	0.783
Teikoplanin	2 (2.6)	75 (97.4)	2 (2.6)	75 (97.4)	1.000
Streptomisin	56 (72.7)	21 (27.3)	25 (32.5)	52 (67.5)	<0.001

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

\*EUCAST ve CLSI kriterlerine göre izolatlar arasındaki her bir antibiyotik için direnç farklılığı.

**Tablo 3. CLSI ve EUCAST Kriterlerine Göre Enterokok Suşlarının Kinupristin-Dalfopristine Duyarlılıkları**

	EUCAST			CLSI			p†
	Orta Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Orta Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	
Kinupristin-dalfopristin*	3 (3.9)	39 (50.6)	35 (45.5)	8 (10.4)	33 (42.9)	36 (46.8)	<0.001

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

\*Kinupristin-dalfopristin için diğer antibiyotiklerden farklı olarak orta duyarlı sonuçlar saptanmıştır.

†EUCAST ve CLSI kriterlerine göre kinupristin-dalfopristin için suşlar arasındaki direnç farklılığı.

**İstatistiksel analiz:** Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre elde edilen zon çapları, her bir antibiyotik ve kullanılan farklı dozları için  $\chi^2$  testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma testleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak tanımlanmıştır.

## Bulgular

Çalışmada elde edilen toplam 77 suşun, 44 (%57.1)'ü *Enterococcus faecalis* ve 33 (%42.9)'ü *E. faecium* olarak tanımlanmıştır. Her iki kritere göre de izole edilen suşların %48.1'i ampisiline, %2.6'sı vankomisine, %1.3'ü linezolide, %50.8'i norfloksasine (63 idrar örneği için) ve %2.6'sı teikoplanine dirençli olarak belirlenmiştir. CLSI kriterlerine göre, suşların %28.6'sı gentamisine, %11.1'i nitrofurantoin (63 idrar örneği için) ve %32.5'i streptomisine dirençli olarak belirlenmiştir. EUCAST kriterlerine göre ise suşların %32.5'i gentamisine, %12.7'si nitrofurantoin (63 idrar örneği için) ve %72.7'si streptomisine dirençli olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Kinupristin-dalfopristin açısından, CLSI kriterlerine göre suşların %42.9'u dirençli ve %10.4'ü orta duyarlı olarak belirlenmiştir. EUCAST kriterlerine göre ise suşların %50.6'sı dirençli ve %3.9'u orta duyarlı olarak saptanmıştır (Tablo 3). Ayrıca *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının kendi içerisinde test edilen antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 4'te verilmiştir.

Bunların yanı sıra her iki rehberin kriterlerine göre elde edilen test sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Söz konusu sonuçlara göre streptomisin (300 µg) ve kinupristin-dalfopristine (15 µg) karşı direnç sonuçlarında, istatis-

tiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 2 ve Tablo 3). Diğer antibiyotikler arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

## İrdeleme

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında test edilen mikroorganizmaların, herhangi bir antimikrobiyal ajana karşı dirençli veya duyarlı olarak yapılacak sınıflandırmasında kullanılacak klinik sınır değerler, CLSI ve EUCAST gibi kurumlar tarafından belirlenmektedir. Ancak CLSI ve EUCAST rehberleri arasında, sınır değerlerinin belirlenmesi açısından farklılıklar bulunmaktadır (9). CLSI'nın önerdiği sınır değerleri, klinik sınır değerlerini gösterir ve antibiyotiklerin, rutin dozlarında kullanıldıklarında ulaştıkları kan konsantrasyonlarındaki hedef mikroorganizmaya karşı etkinliği hakkında yorum yapmamızı sağlar. EUCAST ise klinik sınır değerlerle birlikte epidemiyolojik eşik değer ("epidemiological cutoff", ECOFF) olarak tanımlanan sokak tipi bakterilerde de (fenotipik olarak direnç göstermeyen) en yüksek minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) belirlemektedir. Bu özellik, klinik sınır değerlerin belirlenmediği antibiyotiklerin etkinliği hakkında fikir sahibi olmamızda yararlı görülmektedir (6). Bu farklılıklar sayesinde CLSI ya da EUCAST klinik sınır değerlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Örneğin, CLSI, *Enterobacteriaceae* gibi bakterilerde sefalosporinler için klinik sınır değerlerini düşürmüştür. Gram-pozitif bakteriler için klinik sınır değerler arasındaki farklılıklar ise çok daha az incelenmiştir. Bu çalışmada enterokok suşlarında, disk içeriği aynı ve farklı olan antibiyotiklere karşı CLSI ve EUCAST kriterlerine göre direnç oranlarının belirlenmesi ve bu direnç oranlarındaki farklılıkların ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

**Tablo 4. EUCAST Kriterlerine Göre Enterokok Türlerinin Çeşitli Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıkları**

Antibiyotik	<i>Enterococcus faecium</i> (n=33)		<i>Enterococcus faecalis</i> (n=44)	
	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
Ampisilin	0 (0)	33 (100)	39 (89)	5 (11)
Gentamisin (yüksek düzey)	16 (48.5)	17 (51.5)	36 (82)	8 (18)
Vankomisin	31 (94)	2 (6)	44 (100)	0 (0)
Linezolid	32 (97)	1 (3)	44 (100)	0 (0)
Norfloksasin*	2 (8)	22 (92)	29 (77)	10 (23)
Nitrofurantoin*	19 (79)	5 (21)	36 (93)	3 (7)
Teikoplanin	31 (94)	2 (6)	44 (100)	0 (0)
Streptomisin (yüksek düzey)	3 (9)	30 (91)	18 (41)	26 (59)
Kinupristin-dalfopristin	27 (82)	6 (18)	11 (25)	33 (75)

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

\*Sadece idrar örneklerinde denenmiştir.

Enterokoklar, nozokomiyal ve toplum kökenli infeksiyonların önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Bu nedenle bu grup bakterilerin, rutin kullanımda olan antibiyotiklere karşı duyarlılığının izlenmesi önem arz etmektedir. Antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesine yönelik olarak gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, ampirik tedavi seçimi sırasında akılcı bir antibiyotik kullanım politikasına yardımcı olmaktadır. Hastaneler kendi suşlarını düzenli olarak antibiyotiklere direnç oranları bakımından takip etmeli ve kendi tedavi protokollerini bu sonuçlara göre düzenlemelidir. Bu nedenle, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının uygun terapötik kararların verilmesi ve infeksiyon kontrol önlemleri bakımından hızlı ve doğru antimikrobiyal duyarlılık verilerini sunma yeteneğine sahip olması gerekmektedir (10-12). Ülkemizde antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesinde birçok laboratuvar 2016 yılı itibarıyla CLSI kriterlerinden EUCAST kriterlerine geçmiştir.

Ülkemizde CLSI kriterlerine göre yapılan kısıtlı antibiyogram raporlarına göre A grubu (ampisilin ve penisilin) antibiyotiklerin, enterokok infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Penisiline duyarlı suşlarda gentamisin ve streptomisin sinerjisinden yararlanabilmek için yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncine bakılmaktadır. Penisilin ve ampisiline dirençli izolatlarda ise B grubu antibiyotikler (vankomisin, linezolid ve teikoplanin) kullanılmaktadır. Ancak günümüzde giderek artan oranlarda çoklu ilaç direnci gösteren enterokok suşlarının tespit edildiği bildirilmektedir (13-15). Ayrıca, CLSI kriterlerine göre vankomisine dirençli *E. faecium* suşları için kinupristin-dalfopristin kullanılması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda, her iki kurumun da (CLSI ve EUCAST) kriterlerine göre 77 enterokok suşunda ampisilin, linezolid, norfloksasin, teikoplanin, gentamisin, nitrofurantoin ve vankomisin duyarlılık oranlarının aynı olduğu belirlenmiştir. Oysa suşlardaki direnç açısından, streptomisin (300 µg) ve kinupristin-dalfopristin (15 µg) arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). İlave olarak EUCAST kriterlerine göre streptomisin ve kinupristin-dalfopristine karşı enterokok suşlarında direnç oranının artması dikkat çekicidir. Ülkemizde

yaşanan benzer çalışmada, üriner sistem infeksiyonuna neden olan *E. coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık zon çapları CLSI ve EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, *E. coli* suşları arasında gentamisin, sefuroksim aksetil ve levofloksasine duyarlılık bakımından anlamlı bir fark tespit edilmiştir (16).

Disk difüzyon testi, özel ekipman gerektirmemesi ve neredeyse tüm antimikrobiallerin test edilebilmesi nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan bir test metodudur. Standard disk difüzyon metodu klinik MİK değerleriyle kalibre edilmiştir (17). Bu yüzden, bu çalışmada kullanılan enterokok suşlarında, ilgili antibiyotiklere karşı MİK değerlerinin mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmesinin, burada elde edilen sonuçların doğruluğunu daha da güçlendireceği kanaatindeyiz.

Ciddi enterokok infeksiyonlarında, antibiyotik tedavisinin başarısı, hücre duvarını etkileyen bir antibiyotikle aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik bakterisid etkisine bağlıdır. Enterokok infeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzey aminoglikozid direncinin olması ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Bilici ve arkadaşları (18) yaptıkları bir çalışmada, yüksek düzey gentamisin/streptomisin direncinin *E. faecium* suşlarında (%69.1/%43.6) *E. faecalis'e* oranla (%25/%27.5) daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada 68 enterokok suşunun 24 (%35.2)'ünde yüksek düzey gentamisin direnci, 32 (%48.2)'sinde yüksek düzey streptomisin direnci tespit etmişlerdir (18,19). Bu çalışmada ise CLSI kriterlerine göre, suşların %28.6'sı yüksek düzey gentamisine, %32.5'i yüksek düzey streptomisine dirençli, EUCAST kriterlerine göre ise suşların %32.5'i yüksek düzey gentamisine, %72.7'si yüksek düzey streptomisine dirençli olarak belirlenmiştir. Son olarak *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarında ayrı ayrı kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oranları belirlenmiştir (Tablo 4). Burada elde ettiğimiz sonuçların diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (20-23).

Sonuç olarak, kullanılan standarda göre güncel epidemiyolojik verilerin takip edilmesi uygun tedavinin belirlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. EUCAST kullanmamı-

zın gerekliliklerinden birisi, coğrafi olarak yakın ülkelerle aynı standardı sağlamak ve sürveyans sisteminde sonuçlarımızı karşılaştırabilmektir. Bizim sonuçlarımıza göre EUCAST kriterlerine göre streptomisin ve kinupristin-dalfopristinde direnç oranının arttığı belirlenmiştir. Klinisyenlerin de bu sonuçları dikkate alarak antibiyotik duyarlılık oranlarında EUCAST kriterlerine geçilmesinden kaynaklanabilecek olası değişikliklerin farkında olması gerekmektedir. Bu amaçla antimikrobiyal tedavinin klinik başarısını inceleyen ileri araştırmalar yapılmasına da ihtiyaç vardır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6): 533-40. [CrossRef]
- Facklam RR, Carvalho MGS, Teixeiram LM. History, taxonomy, biochemical characteristics, and antibiotic susceptibility testing of enterococci. In: Gilmore MS, Clewell DB, Courvalin PM, Dunny GM, eds. *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance.* Washington; ASM Press, 2002: 1-54.
- Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Özkaçmaz A. Kan kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Sakarya Tıp Derg.* 2013; 3(2): 76-9.
- Aguş N, Sarıca N, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2006; 20(3): 145-7.
- Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu. *Toraks Derg.* 2002; 3(1): 75-88.
- Söyletir G. EUCAST ve CLSI tercihleri: Türkiye'de nereye gitmeliyiz? *Ankem Derg.* 2013; 27(Suppl. 2): 19-20.
- Clinical Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-third Informational Supplement.* CLSI Document M100-S26. Wayne, PA: CLSI, 2016.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, valid from 2016-01-01 [Internet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 30 Ekim 2017]. [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/previous\\_versions\\_of\\_documents/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/).
- Asin E, Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 40(4): 313-22. [CrossRef]
- Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(9): 1306-12.
- 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.
- Hegstad K, Giske CK, Haldorsen B, et al. Performance of the EUCAST disk diffusion method, the CLSI agar screen method, and the Vitek 2 automated antimicrobial susceptibility testing system for detection of clinical isolates of enterococci with low- and medium-level VanB-type vancomycin resistance: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(5): 1582-89. [CrossRef]
- Werner G, Coque TM, Franz CM, et al. Antibiotic resistant enterococci: tales of a drug resistance gene trafficker. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303(6-7): 360-79.
- Söderblom T, Aspevall O, Erntell M, et al. Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Euro Surveill.* 2010; 15(29): pii: 19620.
- Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(1): 28-32.
- Süzük S, Kaşkatepe B, Avcıküçük H, Aksaray S, Başustaoğlu A. CLSI'dan EUCAST'e geçişte ürünler sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2015; 49(4): 494-501. [CrossRef]
- Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(4): 255-66. [CrossRef]
- Bilici D, Aktaş O, Özbek A, Bilici S. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro dirençlerinin araştırılması. *Klimik Derg.* 2013; 26(3): 102-7. [CrossRef]
- Çiçek-Şentürk G, Erdem İ, Yüksel S, Akın-Ertem S, Göktepe P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci. *Klimik Derg.* 2003; 16(3): 113-7.
- Mert Dinç B, Aykut Arca E, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik duyarlılığı. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2009; 66(3): 117-21.
- Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2012; 26(4): 176-80. [CrossRef]
- Kalaycı Ö, Yurtsever SG, Güngör S, Uzun B, Kurultay N. İdrar örneklerinden izole edilen enterokokların in vitro antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2011; 24(2): 105-7.
- Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2011; 25(4): 256-62.