

Cilt / Volume 46

Ek Sayı / Supplement 2016

ISSN 0258-2171

e-ISSN 2458-7516



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi

Journal of Turkish Society of Microbiology

**"Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST:
Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar"**

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY



Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar

Editör:

Prof. Dr. Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Cilt / Volume 46

Ek Sayı / Supplement 2016



TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

JOURNAL OF TURKISH SOCIETY OF MICROBIOLOGY

Cilt / Volume 46 Ek Sayı / Supplement 2016

Ek Sayı Editörü / Supplement Issue Editor in Chief

Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ek Sayı Yazarları / Authors of the Supplemental Issue

Şöhret Aydemir - Ege Üniversitesi, İzmir

Nilay Çöplü - Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Zeynep Gülay - Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Deniz Gür - Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Ufuk Hasdemir - Marmara Üniversitesi, İstanbul

Zeynep Ceren Karahan - Ankara Üniversitesi, Ankara

Onur Karatuna - Acıbadem Üniversitesi, İstanbul

Zeynep Çiğdem Kayacan - İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Güner Söyletir - Marmara Üniversitesi, İstanbul

“Türkiye Atf Dizini” tarafından indekslenmektedir.

Sahibi / Owner

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Adına

On Behalf of The Turkish Society of Microbiology

Prof. Dr. Zeynep Çiğdem Kayacan

Yazışma Adresi / Correspondence Adres

Prof. Dr. Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: denigur@gmail.com

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Her Hakkı Mahfuzdur.

Turkish Society of Microbiology, All Rights Reserved

Copyright © 1993

Yayın Türü: Yerel Süreli

Basım Yeri / Printed by



Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.

Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36 K.12 D.66-67
34349 Gayrettepe-İstanbul

Tel: 0212 288 50 22 - 288 05 41 **Faks:** 0212 211 61 85

e-posta: logos@logos.com.tr

www.logos.com.tr

Bu dergi **Acid Free (Alkali)** kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on **Acid-Free paper**



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

• ÖNSÖZ	1
• DİSK DİFÜZYON TESTİ	2-10
• MİNİMUM İNHİBİTÖR KONSANTRASYON SAPTAMA YÖNTEMLERİ: SIVI DİLÜSYON, AGAR DİLÜSYON VE ANTİBİYOTİK GRADİYENT TESTİ (G-TEST)	11-25
• KISITLI BİLDİRİM	26-37
• EUCAST UZMAN KURALLAR	38-56
• EUCAST KLİNİK SINIR DEĞER TABLOSU	57-138
• ÖNEMLİ DİRENÇ MEKANİZMALARININ SAPTANMASI: EUCAST ÖNERİLERİ	139-164
• ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİNDE KALİTE KONTROL	165-188
• ANTİBİYOTİKLERİN VERİLİŞ YOLLARI, DOZAJLARI ve ÜLKEMİZDEKİ FİYAT ARALIKLARI	189-190
• EUCAST'a İLİŞKİN SIK SORULAN SORULAR ve YANITLARI	191-206
YAZARLARA BİLGİ	IV-V

Önsöz

Değerli Üyelerimiz,

Bildiğiniz gibi antibiyotik duyarlılık testlerinde artık Avrupa ülkelerinin kullandığı EUCAST standartlarını kullanmaya başladık. Bazı merkezler tamamen bu standartları uygulamaya başladı, bazıları ise geçme aşamasında. Dileğimiz en kısa sürede ülke çapında bu standartları uygulayacak duruma gelmemiz.

ADTS çalışma grubu olarak EUCAST standartlarının en iyi şekilde kullanılabilmesini sağlamak amacıyla bir çok EUCAST dokümanını dilimize çevirdik; bunlar TMC web sitesinde bulunuyor ve EUCAST, dokümanları için yeni bir sürüm yayınladığında biz de hızla sitedeki sürümü güncelliyoruz. Bunlara ek olarak, elinizde antibiyotik duyarlılık testlerine ilişkin, pratiğe yönelik bir doküman bulunmasını arzu ettik ve TMC Dergisi'nin bir ek sayısını bu konuya ayırmasını rica ettik.

Bu ekte antibiyotiklere duyarlılık saptanmasında kullanılan sıvı dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerini ve klinik sınır değer tablolarını bulabileceğiniz gibi, sizlere yararlı olacağını düşündüğümüz “direnc saptanması için kullanılacak yöntemler”, “uzman kurallar”, henüz EUCAST dokümanlarında bulunmayan ancak size çok yararlı olacağını düşünerek ADTS çalışma grubu'nun hazırlamış olduğu “kısıtlı antibiyotik bildirim” tabloları, “kalite kontrol”, “ülkemizde bulunan antibiyotikler ve fiyat aralıkları” ve “EUCAST’a sıkça sorulan sorular ve yanıtları” gibi dokümanlar yer alıyor.

Bu ekteki bilgiler sizin görüş ve eleştirilerinize açıktır, güle güle kullanın.

Saygılarımızla,

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti
ADTS Çalışma Grubu

DİSK DİFÜZYON TESTİ

Giriş

Disk difüzyon testi, A.W. Bauer, W.M. Kirby ve ark. tarafından 1960'lı yılların ikinci yarısında standardize edildiğinden bu yana mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından en sık kullanılan antibiyotik duyarlılık testi olmuştur ⁽¹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde Bauer-Kirby disk difüzyon yönteminin performansı ve sınır değerleri sürekli olarak eski adıyla 'National Committee for Clinical Standards' (NCCLS), yeni adıyla 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) tarafından değerlendirilmekte ve yenilenmektedir. Türkiye'de de uzun yıllar bazı klinik laboratuvarlar CLSI tarafından yenilenen disk difüzyon yöntemi kullanmış ancak ülke çapında standardizasyonda bir bütünlük sağlanamamıştır. 2014 yılından itibaren ülkemizde TMC-Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu (ADTS), tüm mikrobiyoloji laboratuvarlarının 'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST) tarafından standardize edilen disk difüzyon yöntemini kullanması yönünde çalışmalar başlatmıştır. Bu bölümde Bauer-Kirby yöntemini temel alarak EUCAST tarafından geliştirilen standart disk difüzyon yöntemi anlatılacaktır ⁽²⁻⁴⁾.

EUCAST Disk Difüzyon Yöntemi

A. Besiyerleri: Hazırlama, Saklama, Kalite Kontrol

Disk difüzyon yönteminde Mueller-Hinton agar (MHA) ve defibrine at kanı ile β -NAD (nikotinamid adenine dinükleotid) eklenmiş 'MH-Fastidious' (MH-F) agar kullanılır.

MHA, kolay üreyen bakterilerin (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.,

Stenotrophomonas maltophilia, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.); MH-F agar ise, streptokoklar (*S. pneumoniae* dahil), *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* spp., *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* spp.'nin disk difüzyon testi için uygundur.

Diğer güç üreyen bakteriler için uygunluk henüz araştırma safhasındadır.

MHA ve MH-F besiyerlerinin hazırlanışı, saklanması ve kalite kontrolü Kutu 1., 2. ve 3.'de özetlenmiştir.

Kutu 1. MHA ve MH-F agar plaklarının hazırlanışı, petrilere dağıtımı, saklanması, kalite kontrolü.

1. MHA, üretici firma önerilerine göre hazırlanır, otoklavlanır ve aşağıda MH-F için belirtildiği gibi petrilere dağıtılır, saklanır ve kalite kontrolü yapılır.
2. MH-F hazırlamak için otoklavdan çıkarılan MHA besiyeri 42-45°C'ye soğutulur.
3. Soğutulmuş besiyerinin her litresine 50 mL mekanik olarak defibrine edilmiş at kanı ve 1 mL β -NAD stok çözeltisi eklenip hızla karıştırılarak petrilere dağıtılır.
 β -NAD'nin stok çözeltisini hazırlamak için β -NAD, steril deiyonize su içinde, konsantrasyonu 20 mg/mL olacak şekilde çözülür ve çözelti 0.2 μ m por çaplı membran filtreden geçirilerek sterilize edilir. Hazırlanan stok çözelti -20°C'de alikotlanarak saklanır. İhtiyaç olduğunda çözülerek kullanılır. Çözülüp kullanılmayan çözelti tekrardan dondurulmaz.
4. Besiyeri, derinlik 4 mm $\pm$ 0.5 olacak şekilde (90 mm'lik yuvarlak petriye 25 mL; 100 mm'lik yuvarlak petriye 31 mL; 150 mm'lik yuvarlak petriye 71 mL; 100 mm'lik kare petriye 40 mL) petrilere dağıtılır.
5. Besiyerinin pH'sı 7.2-7.4 aralığında olmalıdır. pH ölçümünün, yüzey pH elektrodu ile yapılması uygundur.

Kutu 2. Agar plaklarının kurutulması ve saklanması.

1. Plaklar kullanılırken agar yüzeyinde gözle görülür su damlaları bulunmamalıdır.
2. Plaklar aşırı kurutulmamalıdır.
3. Plaklar havalandırması olan plastik kutularda 8-10°C'de saklanabilir. Yedi günden fazla saklamak gerekiyorsa plaklar, 4-8°C'de sızdırmaz plastik torbalarda saklanır.
4. Ticari olarak temin edilen hazır besiyerleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda saklanır ve etiketlerinde belirtilen son kullanım tarihine kadar kullanılır.

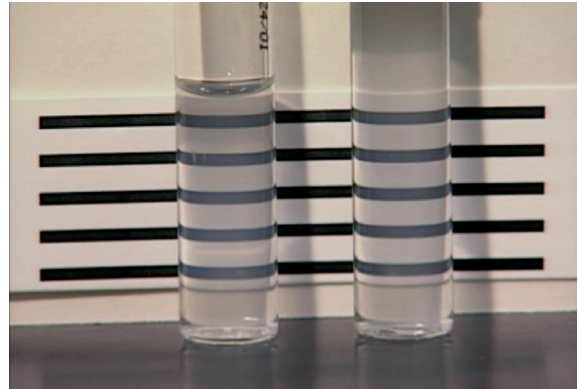
Kutu 3. Mueller-Hinton agarın kalite kontrolü.

1. Besiyerinin kontrol izolatların iyi üremesine imkan verip vermediğinden ve test edilecek tüm bakteri-antibiyotik kombinasyonları için beklenen zon çaplarının elde edildiğinden emin olunmalıdır.

Belirgin sorunlar

- Aminoglikozidler ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 ile söz konusu olan inhibisyon zonlarının kalite kontrol sınırlarının üzerinde/altında olması, iki değerlikli katyonların konsantrasyonunun yüksek veya düşük olduğuna işaret edebilir.
- Trimetoprim-sülfametoksazol ve *E. faecalis* ATCC 29212'nin inhibisyon zonlarının kalite kontrol sınırlarının altında olması timin ve timidinin aşırı miktarda bulunduğunu gösterebilir.

yardımıyla alınır ve steril tuzlu su (%0.85 NaCl) içinde süspansiyon edilir. Süspansiyonun yoğunluğu, *E. coli*'nin yaklaşık $1-2 \times 10^8$ CFU/mL'sine karşılık gelen McFarland 0.5 standardı ile eşit olacak şekilde ayarlanır (Resim 1). Yoğunluk ölçümünün fotometrik aletle yapılması daha uygundur. Süspansiyonun yoğunluğu, çıplak gözle McFarland 0.5 standardı ile karşılaştırarak da yapılabilir. Yoğunluk ayarlanması, duruma göre steril tuzlu su ya da daha fazla bakteri ilave ederek yapılır. İnokulum süspansiyonlarının hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde kullanılması en uygun olanıdır. Bu süre zorunlu durumlarda en fazla 60 dakikaya uzatılabilir. İstisna: *Streptococcus pneumoniae* için eğer kanlı agardaki koloniler kullanılıyorsa inokulum yoğunluğu 0.5 McFarland'a; çukolata agardaki koloniler kullanılıyorsa 1 McFarland'a eşit olmalıdır.



Resim 1. McFarland 0.5 standartı (soldaki tüp) ve McFarland 0.5 standartına göre yoğunluğu ayarlanmış bakteri süspansiyonu (sağdaki tüp).

B. İnokulum Hazırlanması

Bakteri süspansiyonu hazırlamak üzere doğrudan koloni süspansiyon yöntemi kullanılır. Bu yöntem güç üreyen bakteriler dahil tüm bakteriler için uygundur. İnokulum süspansiyonu hazırlamak üzere bakterinin seçici olmayan besiyerindeki 16-24 saatlik kültürü kullanılır. Bakterinin benzer morfoloji gösteren kolonilerinden bir kaç tanesi steril öze veya pamuklu eküvyon çubuğu

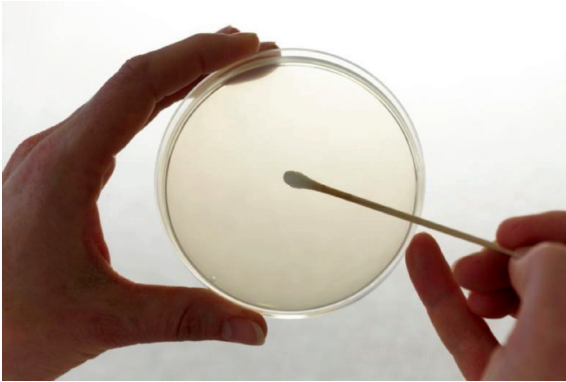
C. Agar Plaklarının İnokülasyonu

Steril pamuklu eküvyon çubuğu, inokulum süspansiyonu içine daldırılır ve pamuktaki fazla sıvı, çubuğun pamuklu kısmını tüp cidarına bastırıp döndürerek atılır (Resim 2). Pamuktaki inokulum agar yüzeyinin her tarafına eşit olacak şekilde üç yönde çubuk yardımıyla yayılır. İnokulum yaymasında otomatik 'rotator' da kullanılabilir (Resim 3).



Resim 2. İnokülasyon yapmak üzere bakteri.

Süspansiyonundan pamuklu
eküvyon çubuğu ile örnek alımı



Resim 3. Pamuktaki inokulum agar yüzeyine üç yönde yayılır.

D. Antibiyotik Disklerinin Yerleştirilmesi

Antibiyotik diskleri üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmalı ve saklanmalıdır (Kutu 4). Diskler, inokülasyon sonrası 15 dakika içinde agar yüzeyine yerleştirilmelidir. Disk yerleştirmede dikkat edilecek noktalar Kutu 5’de özetlenmiştir.

E. Plakların İnkübasyonu

Bakteri süspansiyonu inoküle edilen ve antibiyotik diskleri yerleştirilen plaklar en geç 15 dakika içinde ters çevrilerek inkübasyona kaldırılmalıdır. Disk yerleştirilmiş plakların uzun

Kutu 4. Antibiyotik disklerinin saklanması dikkat edilecekler.

1. Aksi belirtilmedikçe diskler -20°C ’de saklanmalıdır.
2. Kullanımda olan diskler bir nem giderici ile ışıktan korunarak, hava geçirmez şekilde kapatılmış kaplarda $4-8^{\circ}\text{C}$ ’de saklanmalıdır.
3. Diskler üzerinde su yoğunlaşması meydana gelmesini önlemek için, kaplar açılmadan önce disklerin oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir. Gün içinde disklerin oda sıcaklığında tutulması, sürekli şekilde buzdolabına konup, geri alınmalarından iyidir.
3. Diskler kutularının üzerinde yer alan üreticinin belirttiği son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

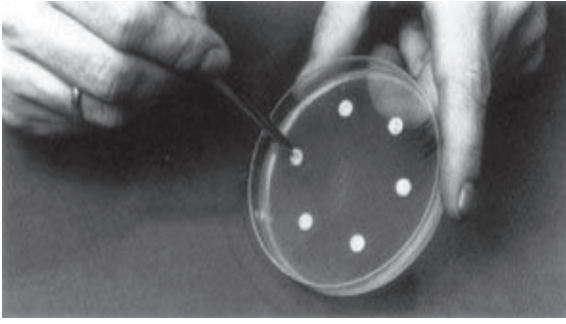
Kutu 5. Antibiyotik disklerinin yerleştirilmesinde dikkat edilecekler.

1. Diskler inokülasyondan sonra 15 dakika içerisinde yerleştirilmelidir.
2. Agar yüzeyinin kuruluşundan ve yerleştirilen diskin agar yüzeyi ile sıkı ve her tarafı eşit bir şekilde temas ettiğinden emin olunması gerekmektedir.
3. Diskler bir kere agar yüzeyinde belirli bir bölgeye yerleştirildikten sonra oradan kaldırılıp başka bir yere konmamalıdır.
4. 90 mm.’lik yuvarlak plak için maksimum 6 disk; 150 mm.’lik yuvarlak plak için maksimum 12 disk kullanılmalıdır (Resim 4).

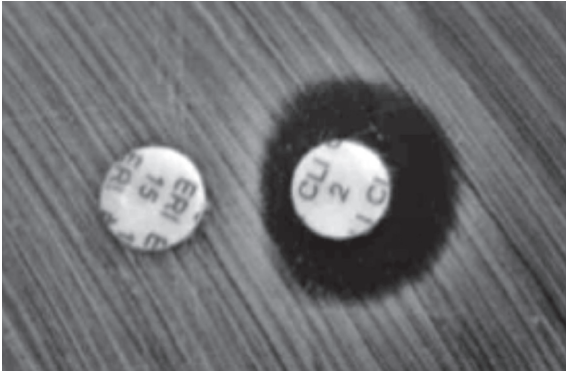
Örnek: İndüklenebilir klindamisin direncini saptamak üzere yapılan D-zon testinde eritromisin ve klindamisin diskleri, stafilokoklarda aralarında kenardan kenara 12-20 mm uzaklık olacak şekilde; streptokoklarda ise 12-16 mm uzaklık olacak şekilde yerleştirilmelidir (Resim 5).

süre oda sıcaklığında bekletilmeleri ön-difüzyon nedeniyle yanlış olarak daha büyük inhibisyon zonlarının oluşmasına yol açabilir. Plakların eşit şekilde ısınmaması zon çaplarını etkileyebileceğinden, üst üste yerleştirilen plak sayısının mümkün olduğu kadar az olması gerekir.

MHA normal atmosferde, MH-F ise %4-6 CO_2 içeren atmosferde inkübe edilir (Şekil 1).



Resim 4. Antibiyotik disklerinin agar üzerine yerleştirilmesi: 90 mm'lik plakta agar yüzeyine en fazla 6 disk yerleştirilir.



Resim 5. İndüklenebilir klindamisin direnci (D-zon testi).

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., Stafilokoklar ve enterokoklar normal atmosferde $35\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 16-20 saat inkübe edilmelidir. İstisna; Enterokoklarda glikopeptidleri test ederken inkübasyon süresi mutlaka 24 saate tamamlanmalıdır.

Güç üreyen bakteriler (streptokoklar, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*,

Corynebacterium spp.) ise $\%4-6 \text{ CO}_2$ 'li atmosferde $35\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 16-20 saat inkübe edilmelidir. 16-20 saat sonunda yetersiz üreme gösterenler hızla yeniden inkübasyona kaldırılmalı ve inhibisyon zonları toplam 40-48 saatlik inkübasyon sonucu değerlendirilmelidir.

Campylobacter jejuni ve *C. coli* için inkübasyon mikroaerofilik ortamda $41\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat yapılmalıdır. *Campylobacter coli* izolatları 24 saat sonunda yeterli üreme göstermeyebilir. Bunlar hızla tekrardan inkübasyona kaldırılmalı ve inhibisyon zonları toplam 40-48 saat sonra değerlendirilmelidir.

F. İnkübasyon Sonrası Plakların İncelenmesi, Zon Çapı Ölçümü ve Duyarlılıkların Değerlendirilmesi

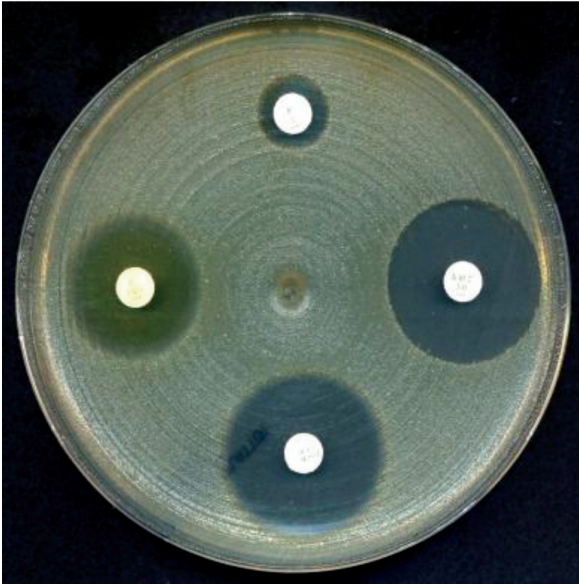
Doğru inoküle edilen agar yüzeylerinde üremenin bütünsellik göstermesi, tek tek kolonilerin görülmemesi, zon kenarlarının düzgün ve yuvarlak olması beklenir. Kolonilerin gözle tek tek ayırtedilebilmesi inokülumun çok az olduğunu gösterir (Resim 6). Bu durumda test tekrarlanmalıdır. İncelemeye uygun görülen plaklarda, inhibisyon zonlarının çapları kalite kontrol sınırları bakımından kontrol edilir ve EUCAST disk difüzyon sınır değer tabloları kullanılarak bakteri, özgül bir antibiyotik için 'duyarlı', 'dirençli' veya 'orta duyarlı olarak kategorize edilir. İnhibisyon zon çaplarının ölçümü ve duyarlılık değerlendirmesi Kutu 6'da özetlenmiştir.

MH-F
<i>C. jejuni</i> ve <i>C. coli</i>
$41\pm1^{\circ}\text{C}$
Mikroaerofilik ortam
24 saat
Yetersiz üreme varsa
40-48 saat

MH-F
$35\pm1^{\circ}\text{C}$
$\%4-6 \text{ CO}_2$
16-20 saat
Yetersiz üreme
varsa
40-48 saat

MHA
$35\pm1^{\circ}\text{C}$
Normal atmosfer
16-20 saat
Enterokoklarda glikopeptid
için 24 saat

Şekil 1. MHA, MH-F ve özgül olarak *C. jejuni* ve *C. coli* için optimal inkübasyon koşulları.



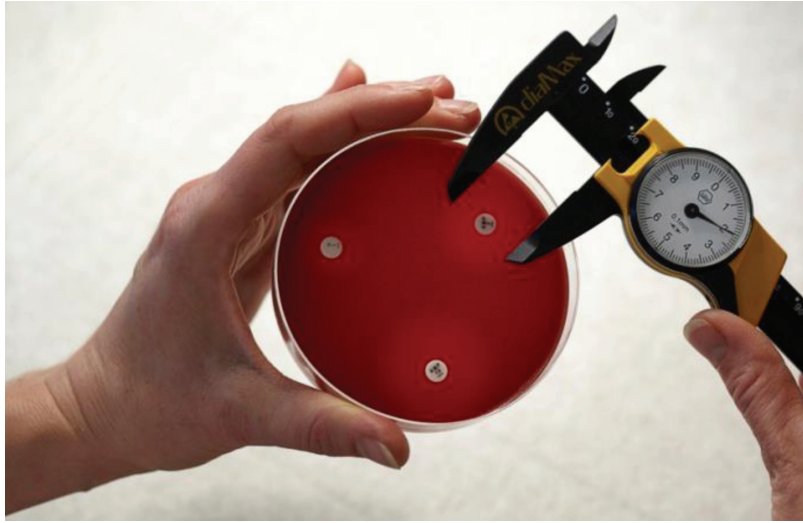
Resim 6. Doğru inokulum yapılmış bir disk difüzyon plağı (soldaki resim); az inokulum yapılmış bir disk difüzyon plağı (sağdaki resim) görülmektedir.

Kutu 6. Plakların okunması ve değerlendirilmesi sırasında uyulması gereken kurallar.

1. Zon sınırları, plak gözden 30 cm uzakta tutularak, çıplak gözle bakıldığında üremenin tam olarak inhibe olduğu nokta olarak değerlendirilmelidir.
2. MHA plaklarının okuması, yansıyan ışıkla aydınlatılmış koyu renkli bir zemin üzerinde, plağın arka yüzünden yapılır (Resim 7).
3. MH-F plakları, kapakları çıkarılmış ve yansıyan ışıkla aydınlatılmış halde plağın ön yüzünden okunmalıdır (Resim 8).
4. Aksi belirtilmedikçe okuma sırasında geçirgen ışık (plak ışığa doğru tutularak) ve büyüteç kullanılmamalıdır.
5. Zon çapları bir cetvel, çap ölçer (kumpas) veya otomatik zon ölçer ile ölçülür.
6. Zon çapları EUCAST referans sınır değer tablolarına göre değerlendirilmelidir.
7. Değerlendirme yaparken EUCAST sınır değer tablolarının son versiyonunun kullanıldığından emin olunmalıdır.
8. İnhibisyon zonu içinde üreyen kolonilerden pasaj yapılmalı ve tanımlanmalı gerekiyorsa test tekrar edilmelidir.



Resim 7. MHA plağının okunması.



Resim 8. MH-F agar plağının okunması.

Disk difüzyon plaklarının okunması ve değerlendirilmesi sırasında bakteri ve antibiyotik yönünden dikkat edilmesi gereken noktalar Tablo 1’de verilmiştir.

G. Kalite Kontrol

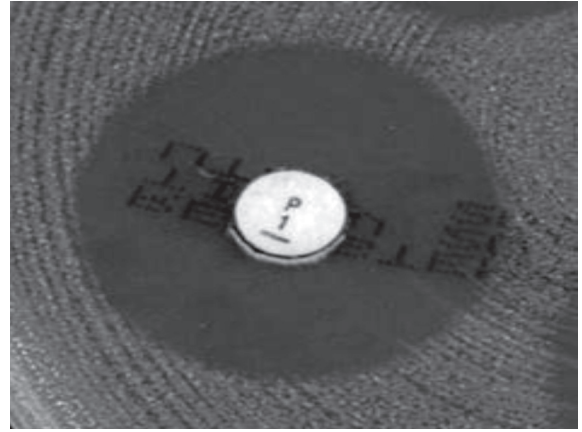
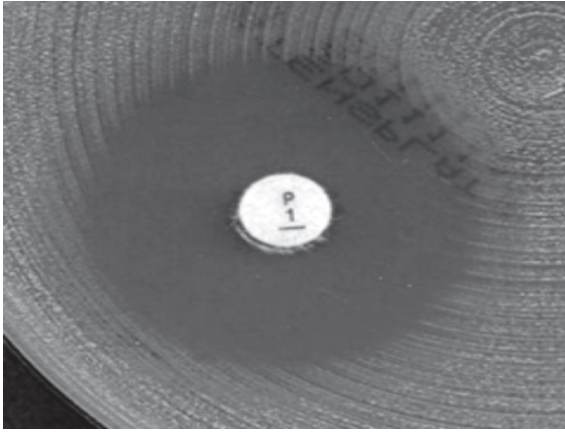
Disk difüzyon testinin performansını ortaya koymak üzere kullanılacak kontrol suşları Tablo

2’de yer almaktadır. Tablo 3’de de özgül direnç mekanizmalarının saptanmasında kullanılacak kontrol suşları verilmiştir.

Disk difüzyon testinin kalite kontrolü kapsamında yapılacak olanlar Kutu 7’de özetlenmiş olup detaylı bilgi için bu dokümanın ‘Kalite kontrol’ Bölümü’ne bakınız.

Tablo 1. Disk difüzyon plağı okurken bakteri ve antibiyotik yönünden özgül olarak dikkat edilmesi gerekenler.

Bakteri	Antibiyotik	İnhibisyon zonu değerlendirmesi
<i>Proteus</i> spp.	Herhangi biri	Yayılma göz ardı edilmeli, üremenin inhibisyonu dikkate alınmalı
<i>Streptococcus</i> spp.	Herhangi biri	Hemoliz zonu değil, üremenin inhibisyonu değerlendirilir
Herhangi bir bakteri	Trimetoprim Trimetoprim-sülfametoksazol	Belirgin sınırlara sahip zon içerisindeki hafif puslu görünümlü üreme göz ardı edilmeli
<i>Staphylococcus</i> spp.	Linezolid	Plak ışığa doğru tutularak geçirgen ışıktaki incelenmeli
	Benzilpenisilin	Plak ışığa tutularak geçirgen ışıktaki incelenir. Duyarlı bulunsa bile zon kenarı keskinse dirençli rapor edilmeli (Resim 9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sefoksitin	İyi bir ışıktaki inhibisyon zonu içinde koloni olup olmadığı incelenir. Bu tip üreme bir heterojen metisilin direncinin göstergesi olabilir.
<i>Enterococcus</i> spp.	Vankomisin	Plak ışığa doğru tutularak geçirgen ışıktaki okunur. Belirsiz zon kenarı ve zon içi üremeler direnci gösterir (Resim 10)
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ampisilin	İç zon oluşumuna yol açan ince film şeklindeki üremeler dikkate alınmamalı
<i>S. maltophilia</i>	Trimetoprim-sülfametoksazol	Zon içi üreme göz ardı edilmeli, ölçüm görülen zon kenarından yapılmalı



Resim 9. *Staphylococcus aureus*'da benzilpenisilin inhibisyon zonunun değerlendirilmesi: soldaki resimde belirsiz zon sınırı ve ≥ 26 mm 'DUYARLI' olarak bildirilir, sağdaki resimde keskin zon sınırı ve ≥ 26 mm 'DİRENÇLİ' olarak bildirilir.

Tablo 2. Rutin disk difüzyon testi için kullanılacak kalite kontrol suşları.

Bakteri	Suş no.	Özellikleri
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922 NCTC 12241 CIP 76.24 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434	Duyarlı, sokak tipi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853 NCTC 12903 CIP 76.110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108	Duyarlı, sokak tipi
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213 NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794	Zayıf β -laktamaz üreticisi
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212 NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795	Duyarlı, sokak tipi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638	Düşük-düzey kromozomal penisilin dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49766 NCTC 12975 CIP 103570 DSM 11970 CCUG 29539	Duyarlı, sokak tipi
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560 NCTC 11351 CIP 702 DSM 4688 CCUG 11284	Duyarlı, sokak tipi

Tablo 3. Özgül direnç mekanizmalarının saptanmasında kullanılacak kalite kontrol suşları.

Bakteri	Suş no.	Özellikleri
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	GSBL-üreten suş (SHV-18)
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 12493	<i>mecA</i> pozitif, hetero – dirençli MRSA
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 51299 NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289	Yüksek-düzey aminoglikozid dirençli (HLAR) ve vankomisin dirençli (<i>vanB</i> pozitif)
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214	β -laktamaz negative, ampicilin dirençli (BLNAR)

Disk difüzyon plaklarının okunması ve değerlendirilmesi sırasında bakteri ve antibiyotik yönünden dikkat edilmesi gereken noktalar Tablo 1’de verilmiştir.

H. Disk Difüzyon Testinde Potansiyel Hata Kaynakları

Disk difüzyon testi uygulamalarında potansiyel hata kaynakları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Kutu 7. Disk difüzyon testinde kalite kontrol aktiviteleri.

1. Kontrol suşlarını gliserol sıvı besiyeri içindeki cam boncuklar üzerinde -70°C’de saklamak uygun bir saklama yöntemidir. Kolay üreyen bakteriler -20°C’de saklanabilir. Her kontrol suşu iki flakon halinde saklanmalıdır. Bunlardan biri kullanıma ayrılırken diğeri arşiv suş olarak saklanır.
2. Her hafta kullanımdaki flakondan bir boncuk, seçici olmayan uygun bir besiyerine pasajlanır ve saflık yönünden kontrol edilir. Hafta boyunca her gün bu saf kültürden pasaj yapılır. Plakta 5-6 gün canlı kalamayacak güç üreyen bakteriler için suş bir haftadan fazla pasajlanmamalıdır.
3. Kontrol suşları için kabul edilebilir sınır değer aralıkları bu dokümanın ‘kalite kontrol’ bölümü altında yer almaktadır.
4. Kontrol testleri, rutin panellerde yer alan antibiyotikler için günlük olarak yapılmalı ve kontrol edilmelidir.
5. Testlerin yapıldığı her gün, son 20 ardışık testin sonuçları incelenmeli, sonuçlar sürekli şekilde hedefin altında ya da üstünde kalan zonlar ya da eğilimler açısından irdelenmelidir. Eğer 20 testin iki veya daha fazlası sınır dışında kalıyorsa bunun nedeni araştırılmalıdır.
6. Kontrol suşları ile testin performansının tatminkar olduğu gösterilene kadar (20 testte kontrol sınırı dışında çıkan sonucun 1’den fazla olmaması)
test her gün yapılmalıdır. İstenen performans sağlandıktan sonra test sıklığı haftada 1’e indirilebilir. Eğer performans standartları karşılamıyorsa, sebebi araştırılmalıdır.
7. Dirençli bir kontrol suşunda direnç saptanmaz ise durum araştırılmalıdır.
8. Uygunsuz sonuç alındığında klinisyene sonuç bildirimi yapılmaz ve test tekrarlanır.

Tablo 4. Disk difüzyon testinde potansiyel hata kaynakları.

Parametre	Olası nedenler
Besiyeri	Besiyerlerinin uygun saklanmaması Talimatlara uygun hazırlanmaması Seriler arasında değişkenlik veya agar tedarikçisinde değişiklik Katkı maddeleri (seriler arasında değişkenlik, yanlış miktar veya son kullanım tarihinin geçmesi) pH uygunsuzluğu Agar derinliğinin yetersizliği Son kullanma tarihi 15-15-15 kuralına uyulmaması (Bakteri süspansiyonunun 15 dakika içinde kullanılması, disklerin 15 dakika içinde agar yüzeyine yerleştirilmesi ve plakların 15 dakika içinde inkübasyona kaldırılması)
Test koşulları	İnkübasyon koşullarında (sıcaklık, atmosfer, süre) uygunsuzluk Yanlış inokülasyon Yanlış okuma (Ör. Yansıyan ışıktaki okuma yerine geçriğen ışıktaki okuma) Zon sınırlarının değerlendirilmesi Yanlış disk kullanımı (etken maddenin veya disk içeriğinin yanlış olması)
Diskler	Diskin potensinde kayıp (uygun koşullarda saklamama, maddede kararsızlık, son kullanma tarihi) Disklerin içinde bulunduğu kapların diskler oda sıcaklığına gelmeden açılması Plakta disk sayısının fazla olması (maddeler arası etkileşim)
Kontrol suşlar	Yanlış kalite kontrol suşu kullanılması Mutasyon Kontaminasyon Kültürün eksikliği

KAYNAKLAR

1. **Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, and Turck M.** Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:493-96.
2. **Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G.** Development of the EUCAST disk diffusion antibiotic susceptibility testing and implementation in routine

microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:255-66.

<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12373>

3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (<http://www.eucast.org>)
4. EUCAST dokümanları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (www.tmc-online.org/userfiles/file/)

MINIMUM İNHİBİTÖR KONSANTRASYON SAPTAMA YÖNTEMLERİ: SIVI DİLÜSYON, AGAR DİLÜSYON VE ANTİBİYOTİK GRADİYENT TESTİ (G-TEST)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), **Minimum İnhibitör Konsantrasyon** (MİK) testleri için ISO 20776 standartlarını önermektedir ^(1,2). Burada tanımlanan yöntemler EUCAST önerilerini içermektedir. Antibiyotik Gradyent testi (G-test) ise ticari sistemlerin önerileri doğrultusunda açıklanmıştır.

Genel Bilgi

İn vitro duyarlılık testleri hastalık etkeni olan mikroorganizmalarda, özellikle etkenin kullanımda olan antibiyotiklere direnç gösterme olasılığı olduğu düşünüldüğünde yapılmaktadır ⁽¹⁻³⁾. Bu testler ayrıca direnç surveysında, epidemiyolojik çalışmalarda ve yeni veya kullanımda olan antibiyotiklerin kıyaslanmasında önemlidir.

Dilüsyon yöntemleri antibiyotiklerin MİK'ini saptamak için kullanılmaktadır ve antibiyotik duyarlılık testlerinde referans testlerdir.

MİK yöntemleri direnç surveysı, yeni ilaçların kıyaslanması, rutin testlerde eşdeğer sonuç alınan mikroorganizmaların duyarlılığının saptanması, rutin testlerin güvenilir olmadığı mikroorganizmaların test edilmesi ve tedavide kantitatif bir sonuç gerektiğinde kullanılmaktadır.

Dilüsyon testlerinde, mikroorganizmaların, antibiyotğin seri sulandırımını içeren bir dizi agar plağında (agar dilüsyon) veya buyyonda (sıvı dilüsyon) gözle görülür bir üreme oluşması test edilir.

MİK, belirli bir süre içinde bir mikroorganizmanın gözle görünebilen üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu (mg/L) olarak tanımlanmaktadır; mikroorganizmanın o antibiyotik için duyarlılığına ilişkin klinisyene rehberlik etmekte ve tedaviye karar verirken yardımcı olmaktadır. Sonuçlar kullanılan yöntemden önemli ölçüde etkilenebileceğinden laboratuvar içinde ve laboratuvarlar arasında tekrarlanabilir olması için dikkatli bir kontrol ve standardizasyon gerekmektedir. Genellikle MİK testlerinin gerçek son değerden $\pm$ bir sulandırım (bir kuyucuk veya bir tüp) farklı olması tekrarlanabilir kabul edilir.

Teknik Bilgiler

1. Test için asgari laboratuvar koşulları

1.1 Laboratuvar güvenliği

Biyogüvenlik Düzeyi-2 için belirtilen güvenli laboratuvar çalışma yöntem ve uygulama kurallarına uygun olarak çalışılır.

1.2 Sorumluluklar ve asgari personel gereksinimi

Hedef mikroorganizmalarla çalışacak personelin; en az Sağlık Meslek Yüksek Okulu mezunu, sağlık teknikeri veya sağlık meslek liselerinin tıbbi laboratuvar programından mezun olan sağlık teknisyeni statüsünde, biyogüvenlik eğitimi almış ve bakteriyoloji laboratuvarında en az bir aylık eğitim sürecini tamamlamış olması gereklidir.

2. KOLAY ÜREYEN BAKTERİLER İÇİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ DİLÜSYON TESTLERİ

Sıvı dilüsyon, eş hacimde buyyon ve antibiyotik çözeltisi içeren kaplara (genellikle artan geometrik konsantrasyonlarda) belli sayıda mikro-organizmanın inoküle edildiği bir tekniktir.

Sıvı mikrodilüsyon ise sıvı dilüsyon testinin mikrodilüsyon plaklarında yapıldığı şeklidir.

Burada tanımlanan yöntem bir gecelik agar kültüründe kolay üreyen ve Mueller-Hinton buyyonda kolay üreyebilen aerobik bakterilerin saf kültürleri için geçerlidir ^(1,2).

Bu bölümde EUCAST'ın önerdiği gibi ISO 20776 standartları ve CLSI temel alınarak sıvı dilüsyon testleri tanımlanmıştır ^(1,2). MİK, tanımlanan test koşullarında ilacın aktivitesini yansıtmaktadır ve klinikte tedavi amacıyla ilacın farmakolojisi veya bakteriyel direnç mekanizmaları da dikkate alınarak yorumlanabilir. Buna göre üç kategori vardır: duyarlı (S), orta (I) veya dirençli (R).

TANIMLAR

Antibiyotik

Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, biyolojik, sentetik veya yarı sentetik kökenli olup bakteri üremesini engelleyen veya bakteriyi öldüren madde. Dezenfektan, antiseptik ve prezervatifler bu tanımda yer almamaktadır.

Antibiyotiklerin özellikleri

Potens: Test edilecek maddenin antibiyotik olarak aktif olan kısmıdır. Potens, gram başına kütle oranı (mg/g) veya gram başına uluslararası birimde (IU) aktivite içeriği, yüzde olarak hacim veya kütle oranı, test maddesinin litresindeki mol olarak (kütle fraksiyonu) ifade edilmektedir.

Konsantrasyon: Tanımlanmış bir hacim sıvıdaki antibiyotik miktarıdır. Konsantrasyon mg/L olarak ifade edilir. mg/L = µg/mL ama µg/mL biriminin kullanılması önerilmemektedir.

Stok çözelti: Daha sonraki sulandırmalarda kullanılacak ilk çözeltidir.

MİK: In vitro koşullarda tanımlanmış, bakteri üremesini engelleyen en düşük konsantrasyondur. MİK mg/L olarak ifade edilir.

Sınır değer (SD): Bakteriler, MİK (ya da disk difüzyon testinde zon çapı) gibi özel parametrelerin, SD'ye göre duyarlı, orta veya dirençli olmasına göre sınıflandırılır. Geçerli yorumlama sınır değerleri için, bu referans yöntemi uygulayan standartlara bakılabilir (örn. EUCAST ve CLSI).

Duyarlı (S): Tedavide büyük olasılıkla başarı sağlayacak antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur. Bu kategori, sınırdeğer koşullarında değişiklik olursa değişebilir (ör. kullanılan ilaç dozajlarının değiştirilmesi, yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkışı gibi).

Orta (I): Tedavi etkisi belirsiz olan bir antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur.

- Bu duyarlılık kategorisi, izolata bağlı bir enfeksiyonun, ilacın fizyolojik olarak konsantre olduğu vücut bölgelerinde veya ilacın yüksek dozu kullanıldığında tedavi edilebileceğini belirtmektedir.
- Bu kategori küçük, kontrol edilemeyen teknik hataların yorumlamada büyük hatalara yol açmasını engelleyecek bir 'tampon zonu' oluşturmaktadır.
- Bu kategori, sınırdeğer koşullarında değişiklik olursa değişebilir (örn. kullanılan ilaç dozajlarının değiştirilmesi, yeni direnç mekanizmalarının çıkışı gibi)

Dirençli (R): In vitroda, tedavide büyük olasılıkla başarısız olacak antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur. Bu kategori, sınır değer koşullarında değişiklik olursa değişebilir (örn. kullanılan ilaç dozajlarının değiştirilmesi, yeni direnç mekanizmalarının çıkışı gibi).

Sokak tipi: Antibiyotiğe kazanılmış direncin olmadığı bakteri suşu.

Referans suş: Sabit, tanımlanmış antibiyotik duyarlılık fenotipleri ve/veya genotipleri olan kataloglanmış, karakterize edilmiş bakteri. Referans suşlar stok kültürü olarak saklanır ve bunlardan pasaj yapılır. Bunlar kültür koleksiyonlarında bulunur ve kalite kontrol suşu olarak kullanılırlar.

Antibiyotikler

Kaynak: Antibiyotikler doğrudan ilaç üreticisinden veya ticari kaynaklardan sağlanabilir. Parenteral preparatlar duyarlılık testlerinde kullanılmamalıdır. Bu amaca uygun tozlar, ilacın jenerik adını, seri numarasını, potensini [genellikle her mg toz için mikrogram (μg) veya International Unit (IU) olarak gösterilmektedir] ve son kullanma tarihini içeren bir etiket taşımaktadır. Tozlar üreticinin önerilerine göre veya 4-8°C’de desikatör içerisinde saklanmalıdır. Desikatör, buzdolabı veya derin dondurucudan çıkarıldığında, açılmadan önce (buğu oluşumunu engellemek için) oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir.

Antibiyotik tozları kalibre edilmiş analitik terazilerde tartılır. Mümkünse 100 mg’dan fazla toz tartılmalıdır. Antibiyotiğin gerekenden fazla tartılması ve istenen son konsantrasyona ulaşmak için gereken sulandırıcı hacminin aşağıdaki formüle göre hesaplanması önerilmektedir:

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (mL)} \times \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL})}{\text{Potens } (\mu\text{g/mg})}$$
$$\text{Hacim (mL)} = \frac{\text{Ağırlık (mg)} \times \text{Potens } (\mu\text{g/mg})}{\text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL})}$$

Stok çözeltilerin Hazırlanması

Antibiyotik stok çözeltileri en az 1000 $\mu\text{g/mL}$ ’lik (örn. 1280 $\mu\text{g/mL}$) konsantrasyonda hazırlanır. Antibiyotikler, üretici firma başka bir öneride bulunmadıkça, steril distile su ile çözülüp sulandırılmalıdır. Bazı ilaçlar sudan başka çözücülerde eritilmelidir (Tablo 1). Böyle durumlarda:

- Antibiyotik tozunu çözebilecek en az miktarda çözücü kullanılmalıdır.
- Stok konsantrasyonunun son sulandırımı su veya uygun bir tamponla yapılmalıdır.

Kontaminasyon çok ender olduğundan, filtre ile steril edilmemiş, ancak aseptik olarak hazırlanmış çözeltiler kullanılabilir. Buna karşın, istenirse çözeltiler membran filtrasyonu ile steril edilebilir. Filtrasyon yapılacaksa, uygun testler ile sistemin adsorbsiyon yapmadığı belirlenmelidir. Stok çözeltilerin stabilitesine ilişkin bilgi verilmemişse her kullanım için taze hazırlanmalıdır.

Steril stok çözeltiler küçük hacimler halinde iyice kapatılmış steril cam, polipropilen, polistiren veya polietilen şişelere paylaştırılarak saklanabilir (hiç bir zaman -20°C’den daha sıcak olmamak kaydıyla, tercihen -60°C ve altında, hiç bir zaman kendinden eriyen dondurucuda

Tablo 1. Antibiyotik stok çözeltilerinin hazırlanması için gerekli çözücü ve sulandırıcılar.

Antibiyotik	Çözücü	Sulandırıcı
Amoksisilin	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Amoksisilin-klavulanik asit	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Ampisilin	Fosfat tamponu, pH 8.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Azitromisin	%95 etanol veya glasiyal asetik asit ^{a,b}	Buyyon besiyeri
Aztreonam	Doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi	Su
Doripenem	% 0.85 serum fizyolojik	% 0.85 serum fizyolojik
Eritromisin	%95 etanol veya glasiyal asetik asit ^{a,b}	Su

Tablo 1. Antibiyotik stok çözeltilerinin hazırlanması için gerekli çözücü ve sulandırıcılar. (devam)

Antibiyotik	Çözücü	Sulandırıcı
Ertapenem	Fosfat tamponu, pH 7.2, 0.01 mol/L	Fosfat tamponu, pH 7.2, 0.01 mol/L
İmipenem	Fosfat tamponu, pH 7.2, 0.01 mol/L	Fosfat tamponu, pH 7.2, 0.01 mol/L
Klaritromisin	Metanol a veya glasiyal asetik asit ^{a,b}	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Klavulanik asit	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Kloramfenikol	%95 etanol	Su
Levofloksasin	½ hacim su, sonra eriyene kadar 0.1 mol/L NaOH damlatılır	Su
Metronidazol	DMSO ^a	Su
Nalidiksik asit	½ hacim su, sonra eriyene kadar 0.1 mol/L NaOH damlatılır	
Nitrofurantoin	Fosfat tamponu, pH 8.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 8.0, 0.1 mol/L
Norfloksasin	½ hacim su, sonra eriyene kadar 0.1 mol/L NaOH damlatılır	Su
Ofloksasin	½ hacim su, sonra eriyene kadar 0.1 mol/L NaOH damlatılır	Su
Rifampin	Metanol ^a (Maksimum konsantrasyon = 640 mg/L)	Su (karıştırarak)
Sefadroksil	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Su
Sefalekssin	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Su
Sefalotin	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Su
Sefazolin	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Sefepim	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Sefetamet	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Su
Sefiksım	Fosfat tamponu, pH 7.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 7.0, 0.1 mol/L
Sefotetan	DMSO ^a	Su
Sefpodoksim	%0.10 (11.9 mmol/L) sulu sodyum bikarbonat	Su
Seftazidim	Sodyum karbonat ^c	Su
Seftibuten	1/10 hacim DMSO	Su
Sefuroksim	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 6.0, 0.1 mol/L
Sulfonamidler	½ hacim su, sonra eriyene kadar 2.5 mol/L NaOH damlatılır	Su
Telitromisin	Glasiyal asetik asit	Su
Trimetoprim	Son hacmin %10'u kadar 0.05 mol/L laktik ^a veya hidroklorik asit	Su (ısıtmak gerekebilir)

a. Bu bileşikler toksik olabilir. Bu maddelerden herhangi biri kullanılmadan önce üreticinin sağladığı güvenlik broşürleri (MSDS) incelenmelidir.

b. 1/2 hacim suya 2.5 µL/mL'yi geçmeyecek şekilde eriyene kadar glasiyal asetik asit damlatılır.

d. Diğer bir seçenek, nitrofurantoinin dimetil sülfoksit ile çözünmesidir.

e. Seftazidim için anhidroz sodyum karbonat, kullanılacak seftazidimin tam %10'u ağırlığında kullanılır. Sodyum karbonat, gereken suyun bir bölümü içinde eritilir. Antibiyotik bu sodyum karbonat çözeltisinde çözünür ve istenen hacime kadar su eklenir. Bu çözelti en kısa sürede kullanılmalıdır, fakat 25°C'yi aşmayan sıcaklıkta 6 saat saklanabilir.

Not: Antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan kolistin formülü kolistin metan sulfonat (sülfometat) değil kolistin sülfattır.

olmamak koşuluyla). Çözeltiler gereksinme olduğunda eritilip aynı gün kullanılabilir. Kullanılmayan ilaç gün bitiminde atılmalıdır. Antibiyotiklerin çoğunun stok çözeltileri -60°C veya altında, aktivitesini kaybetmeksizin altı ay veya daha fazla saklanabilir. Bu genel önerilere ek olarak, ilaç üreticisinin önerileri de göz önünde tutulmalıdır. Antibiyotikteki herhangi bir belirgin bozulma, kalite kontrol suşları kullanılarak yapılan duyarlılık testleri ile saptanmalıdır.

Sıvı Dilüsyon Yöntemi

Test Edilecek Konsantrasyonların Sayısı

Her antibiyotik için test edilecek konsantrasyonlar, bakteri ve ilaca göre değişir. Bu konsantrasyonlar yorumlama sınır değerlerini içermelidir, ancak denenecek konsantrasyon sayısı laboratuvarın kararına kalmıştır. Buna karşın en azından kalite kontrol bakterilerinden birinin konsantrasyon aralığında olacağı bir dağılım seçilmesi önerilir. Bazı özel amaçlar için normalde kullanılmayan konsantrasyonlar test edilebilir (örneğin; enterokoklara karşı penisilin veya glikopeptid antibiyotiklerle sinerjistik etkisini göstermek için gentamisin ve streptomisin için yüksek konsantrasyonları test edilebilir).

Dilüsyon Testleri İçin İnokülumun Hazırlanması

Doğrudan Koloni Süspansiyon Yöntemi

Doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi, inokülum hazırlamak için en uygun yöntemdir. Bu yöntem, birçok bakteri için kullanılabilir.

1. İnokülum, 18-24 saatlik agar plağındaki (kanlı agar gibi seçici olmayan bir besiyeri kullanılmalıdır) tek düşmüş kolonilerden doğrudan buyyon veya serum fizyolojik içinde süspansiyon yapılarak hazırlanır.

2. Süspansiyonun bulanıklığı 0.5 McFarland bulanıklığına eşdeğer olarak ayarlanır. Bunun sonucunda, *Escherichia coli* ATCC 25922 için yaklaşık $1-2 \times 10^8$ koloni oluşturan birim (CFU)/mL içeren bulanıklığa eşdeğer bir süspansiyon elde edilir. Bu basamağı doğru bir şekilde yapabilmek için ya fotometrik bir cihaz kullanılır, ya da gözle bakılacaksa yeterli ışık altında üzerinde siyah çizgiler bulunan beyaz bir kart önünde 0.5 McFarland tüpü ile inokülum tüpü kıyaslanır.

Buyyon Kültürü Yöntemi

Bu yöntem ikinci bir seçenek olarak kullanılabilir ve bazen kolonilerin doğrudan süspanse edilmesinin güç olduğu veya iyi bir süspansiyonun hazırlanamadığı durumlarda tercih edilebilir. Ayrıca, kolay üreyen bakterilerin (stafilokoklar hariç) doğrudan koloni süspansiyon yöntemi için gerekli olan taze (24 saat) kolonileri o sırada mevcut değilse bu yöntem kullanılır.

1. Kültür plağındaki kolonilerden benzer morfolojide olan en az üç-beş tanesi seçilir. Seçilen her koloni öze veya steril eküvyon ile alınır ve 4-5 mL “triptik soy buyyon” gibi uygun bir sıvı besiyerine aktarılır.
2. Sıvı besiyerindeki kültürler bulanıklık 0.5 McFarland standardına ulaşmaya veya aşmaya kadar (genellikle iki-altı saat) inkübe edilir.
3. Kültürün bulanıklığı, steril serum fizyolojik veya sıvı besiyeri eklenerek 0.5 McFarland standardına eşdeğer bulanıklığa ayarlanır. Bu basamağı doğru bir şekilde yapabilmek için ya fotometrik bir cihaz kullanılır, ya da gözle bakılacaksa yeterli ışık altında üzerinde siyah çizgiler bulunan beyaz bir kart önünde 0.5 McFarland tüpü ile inokülum tüpü kıyaslanır.

Besiyeri

Mueller-Hinton Sıvı Besiyeri

- Kolay izole edilen ve hızlı üreyen aerob veya fakültatif bakteriler için besiyeri olarak Mueller-Hinton sıvı besiyeri önerilmektedir.
- Rutin sıvı dilüsyon testinde seçilecek besiyeri katyonu ayarlanmış MHB (CAMHB)'dir.

Makrodilüsyon (Tüp) Yöntemi

1. Test için steril 13 x 100 mm boyutlarında tüpler kullanılmalıdır.
2. Tüpler gevşek vidalı kapaklar, plastik ya da metal kapaklar ya da pamuk tıpa ile kapatılabilir.
3. Test edilen her bakteri için antibiyotiksiz sıvı besiyeri içeren bir kontrol tüpü kullanılmalıdır.
4. Antibiyotığın son iki kat (veya başka) sulandırımı hacim olarak sıvı besiyerinde hazırlanır.

Tablo 2'de verilen şema, sulandırımı hazırlamak için uygun ve güvenilir bir yöntemdir.

Test için, her sulandırımın son hacmi en az 1 mL olmalıdır. Tüm çözücüler ölçerken ve ilk tüpe stok antibiyotik çözeltisini eklerken tek bir pipet kullanılabilir. O setteki diğer tüm sulandırım için ayrı bir pipet kullanılmalıdır. Eşit hacimde inokulum eklendiğinde ilaçlar 1:2 sulanmış olacağından, antibiyotik sulandırımı çoğunlukla istenilen son konsantrasyonun iki katı olacak şekilde hazırlanır.

5. Tüpler hazırlandıklarında hemen kullanılmalı veya $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 'de (daha iyisi $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 'de) derin dondurucuda tutulmalıdır. Dondurulmuş tüplerdeki antibiyotikler genellikle aylarca dayanabilirse de bazı ilaçlar (klavulanik asit ve imipenem) diğerlerine göre daha dayanıksızdır ve $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmalıdır. Tüpler kendi kendine defrost olabilen derin dondurucularda saklanmamalı ve bir kez çözülmüş

Tablo 2. Sıvı dilüsyon ile yapılan duyarlılık testlerinde kullanılacak antibiyotiklerin sulandırım şeması.

Antibiyotik çözeltisi						
Adım	Konsantrasyon $\mu\text{L/mL}$	Kaynak	Hacim ^a mL	CAMHB ^b Hacim ^a mL	Son konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Log ₂
1	5120	Stok	1	9	512	9
2	512	Adım 1	1	1	256	8
3	512	Adım 1	1	3	128	7
4	512	Adım 1	1	7	64	6
5	64	Adım 4	1	1	32	5
6	64	Adım 4	1	3	16	4
7	64	Adım 4	1	7	8	3
8	8	Adım 7	1	1	4	2
9	8	Adım 7	1	3	2	1
10	8	Adım 7	1	7	1	0
11	1	Adım 10	1	1	0,5	-1
12	1	Adım 10	1	3	0,25	-2
13	1	Adım 10	1	7	0,125	-3

Dipnotlar:

^a Seçilecek hacimler, yapılacak test sayısına bağlı olarak bu rakamların herhangi bir katı olabilir.

^b Katyonu ayarlama, eğer gerekiyorsa bu adımdan önce yapılır.

antibiyotikler yeniden dondurulmamalıdır; yeniden dondurup çözmeler özellikle β -laktamlar başta olmak üzere bazı antibiyotiklerin bozunmalarını hızlandırmaktadır.

İnokulumun Hazırlanması ve İnokülasyon

1. Standart inokulum yukarıda anlatıldığı gibi doğrudan koloni süspansiyonu veya buyyon kültürü yöntemi kullanılarak hazırlanır.
2. En uygun koşul, ayarlanmış inokulum süspansiyonunun hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde inoküle edilmesidir. İnokülasyon sonunda her tüpte 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde sıvı besiyerinde sulandırılmalıdır. Bu da 0.5 McFarland süspansiyonu 1:100 sulandırılarak elde edilir, bunun sonucunda bir tüpte yaklaşık 1×10^6 CFU/mL bulunur. Daha sonra 3. basamaktaki 1:2 sulandırımı ile son inokulum 5×10^5 CFU/mL olacaktır.
3. Yukarıda tanımlandığı gibi, standart inokulum hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde, 1 mL antibiyotik içeren her bir tüpe 1 mL eklenir (bir de sadece sıvı besiyeri içeren pozitif kontrol tüpüne) ve karıştırılır. Bu işlem sonunda her antibiyotik konsantrasyonu ve inokulum 1:2 oranında sulandırılmış olur. İnokulum süspansiyonundan bir miktar alınarak seçici olmayan bir agara ekilip eş zamanlı inkübasyona bırakılarak saflık kontrolü yapılması önerilir.

Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bu yöntem “mikrodilüsyon” adının verilmesinin nedeni, besiyerlerinin küçük hacimlerde yuvarlak ya da konik tabanlı kuyucukları olan steril plastik mikrodilüsyon plaklarına dağıtılmasıdır. Her kuyucuk 0.1 mL sıvı içermelidir.

Sulandırılmış Antibiyotiklerin Hazırlanması ve Saklanması

1. Mikrodilüsyon plaklarını hazırlamak için antibiyotik buyyon veya steril suda çift kat (veya diğer) ara sulandırımı yapılır. Ara (10x) çözeltiler için konsantre antibiyotik çözeltisi Tablo II’de tanımlandığı gibi veya çift kat seri sulandırım yaparak sulandırılır. Tüm sulandırıcılar için ve stok antibiyotik çözeltisini ilk tüpe koymak için tek bir pipet kullanılır. Sonraki tüm sulandırım basamaklarında yeni bir pipet kullanılır. Antibiyotik/sıvı çözeltileri plastik mikrodilüsyon plaklarına dağıtılır.
2. Mikrodilüsyon plaklarının hazırlanmasında en uygun yöntem, sıvı besiyerinde hazırlanmış antibiyotik sulandırımını dağıtıcı aletlerle dağıtmaktır. Bu sulandırılar 96 kuyucuklu standart bir mikrop-laktaki her bir kuyucuğa $0.1 \pm 0.02 \mu\text{L}$ dağıtmak üzere kullanılmaktadır.
3. Eğer inokulum bir pipet yardımı ile eklenecekse, antibiyotikler istenilen konsantrasyonlarının iki katı olacak şekilde hazırlanır ve kuyucuklara 0.1 mL yerine 0.05 mL hacminde doldurulur. Her plakta bir üreme kontrol kuyucuğu ile bir sterilit (inoküle edilmemiş) kuyucuk bulunmalıdır.
4. Doldurulmuş mikrop-laklar plastik torbalara sarılmalı ve vakit geçirmeden, kullanıncaya değin $\leq -20^\circ\text{C}$ ’de (daha iyisi $\leq -60^\circ\text{C}$ ’de) derin dondurucuda tutulmalıdır. Dondurulmuş plaklarda antibiyotikler genellikle aylarca dayanabilirse de bazı ilaçlar (klavulanik asit ve imipenem) diğerlerine göre daha dayanıksızdır ve $\leq -60^\circ\text{C}$ ’de saklanmalıdır. Plaklar kendi kendine defrost olabilen derin dondurucularda saklanmamalı ve bir kez çözülmüş antibiyotikler yeniden dondurulmamalıdır.

dır; yeniden dondurup çözmeler özellikle β -laktamlar başta olmak üzere bazı antibiyotiklerin bozunmalarını hızlandırmaktadır.

İnokulumun Hazırlanması ve İnokülasyon

1. Standart inokulum yukarıda tanımlandığı gibi doğrudan koloni süspansiyonu veya buyyon kültürü yöntemi kullanılarak hazırlanır.
2. En uygun koşul, ayarlanmış inokulum süspansiyonunun hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde inoküle edilmesidir. İnokülasyon sonunda her kuyucukta 5×10^5 cfu /mL olacak şekilde ($2-8 \times 10^5$ cfu/mL) su, serum fizyolojik veya sıvı besiyerinde sulandırılmalıdır. Bu son inokulumu elde etmek için kullanılan sulandırma işlemi inokulumun kuyucuklara dağıtıldığı yönteme ve test edilecek bakteriye göre değişmektedir ve her durumda hesaplama yapılmalıdır. Mikrodilüsyon testlerinde bu hesaplamanın yapılabilmesi için kuyucuklara konan inokulumun kesin hacmi bilinmelidir. Örneğin; eğer kuyucuktaki besiyerinin hacmi 0.1 mL ise ve inokulum hacmi 0.01 mL ise o zaman 0.5 McFarland süspansiyonu (1×10^8 CFU/mL) 1:20 sulandırılmalı ve 5×10^6 CFU/mL elde edilmelidir. Bu süspansiyondan 0.01 mL sıvı besiyerine eklendiğinde testteki bakterinin son konsantrasyonu ortalama 5×10^5 CFU/mL (veya mikrodilüsyon yönteminde 5×10^4 CFU/kuyucuk) olacaktır.
3. Yukarıda tanımlandığı gibi, standart inokulum hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde mikrodilüsyon plağındaki her kuyucuğa kuyucuktaki hacmin %10'unu geçmeyecek şekilde bir hacim bırakan bir inokülatör kullanılarak inokülasyon yapılır (örn. 0.1 mL antibiyotik çözeltisi içine $\leq 10 \mu\text{L}$ inokulum). Buna karşılık 0.05

mL'lik bir pipet kullanılacaksa makrodilüsyon yönteminde olduğu gibi her kuyucuğun (0.05 mL içeren) içeriği 1:2 sulanmış olacaktır.

4. İnokulum süspansiyonundan bir miktar alınarak seçici olmayan bir agara ekilip eş zamanlı inkübasyona bırakılarak saflık kontrolü yapılması önerilir.

İnkübasyon

1. İnoküle edilmiş makrodilüsyon tüpleri veya mikrodilüsyon plakları 35°C 'de 16-20 saat süre ile aerop koşullarda etüvde inkübe edilir. Tüm kültürlerde aynı inkübasyon sıcaklığını sağlayabilmek için mikrodilüsyon plakları üst üste dörtten fazla dizilmemelidir.
2. Her mikroplak kurumayı önlemek amacıyla inkübasyondan önce plastik bir torba, bant veya plastik bir kapakla kapatılmalıdır.
3. Güç üreyen bakteriler veya direncin belirlenmesi güç olan bazı sorun bakteriler için inkübasyon süreleri farklı olabilir:
 - i. Kistik fibrosisli hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* için duyarlı sonuç rapor etmeden önce inkübasyon 24 saate kadar uzatılabilir.
 - ii. *Acinetobacter* spp.; *Burkholderia cepacia* complex; *Stenotrophomonas maltophilia* aerop koşullarda 20-24 saat inkübe edilir.
 - iii. *Staphylococcus* spp. vankomisin ve oksasilin için aerop koşullarda 24 saat inkübe edilir. 35°C 'ın üstüne çıkılmamalıdır.
 - iv. *Enterococcus* spp vankomisin için aerop koşullarda 24 saat inkübe edilmelidir.

v. *H. influenzae* ve *H. parainfluenzae* sıvı dilüsyon testi yapıldığında aerop koşullarda 20-24 saat inkübe edilmelidir.

vi. *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis* %5 CO₂ 'li ortamda 20-24 saat inkübe edilmelidir.

vii. *S. pneumoniae*; *Streptococcus* spp. β -Hemolitik grup; *Streptococcus* spp. viridans grup; aerop ortamda 20-24 saat inkübe edilmelidir.

MİK Değerlerinin Belirlenmesi

MİK, bakterilerinin tüplerdeki veya mikrodilüsyon kuyucuklarındaki üremesini tamamen inhibe eden ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antibiyotik konsantrasyonudur.

1. MİK belirlenirken antibiyotik içeren tüp ya da kuyucuklardaki üreme yoğunluğu her test setinde kullanılan kontrol tüp veya kuyucuklardaki (antibiyotiksiz) üreme yoğunluğu ile kıyaslanmalıdır. Bir testin geçerli olabilmesi için, pozitif kontrol kuyucuğunda kabul edilebilir üremenin (≥ 2 mm bir düğme veya belirgin bulanıklık) oluşması gerekir.
2. Trimetoprim ve sülfonamidlerle besiyerinde bulunabilen antagonistler zayıf bir üremeye neden olabilir. Bu nedenle MİK olarak üremede kontrol ile kıyaslandığında $\geq$ %80 bir azalmanın olduğu konsantrasyon okunmalıdır.
3. Bir mikrodilüsyon testinde arada üreme olmamış tek bir kuyucuk görülürse en yüksek MİK okunmalıdır. Arada birden fazla üreme olmayan kuyucuğun olduğu ilaçlara ilişkin sonuçlar bildirilmemelidir.
4. Genel olarak, mikrodilüsyon yönteminde Gram negatif basiller için elde edilen MİK değerleri makrodilüsyonda elde edilen MİK değerleri ile kıyaslandığında ya

aynıdır, ya da bir-iki kat sulandırım daha düşüktür.

Agar Dilüsyon Yöntemi

Antibiyotiklere duyarlılığın belirlenmesinde agar dilüsyon yöntemi yerleşmiş bir tekniktir. Antibiyotik, her plak farklı konsantrasyonda ilaç içerecek şekilde agar besiyerine karıştırılır. İnokulumlar eş zamanlı olarak ve hızla her plağa 32 ila 36 inokulum aktarabilen aletler (replikator) ile agar yüzeyine bırakılır. Günümüzde kullanılan replikatorların çoğu her bir plağa 32 ila 36 inokulum aktarabilmektedir. Burada agar dilüsyonu yapmak için genel işlem basamakları verilmektedir.

Maddeler ve Gereçler

Besiyeri: Mueller-Hinton Agar kullanılır

İnokulum Replikatorları: İnokulum replikatorlarının pek çoğu her plağa 32 ila 36 adet inokulum transfer edebilmektedir. Çapı 3 mm olan replikatorlar agar yüzeyine yaklaşık 2 μ L (1-3 μ L) damlatabilirler. 1 mm'den küçük iğneli olanlar ise 10 kat daha az, yaklaşık 0.1-0.2 μ L damlatabilirler.

Agar Dilüsyon Plaklarının Hazırlanması

Sulandırım Şeması: Tablo 3'deki sulandırım şeklini kullanarak veya çift kat seri sulandırım yaparak ardışık 1:2, 1:4 ve 1:8 sulandırımlar ile antibiyotik çözeltilerinin ara (10x) çözeltileri hazırlanır. Sonra, 10x antibiyotikten 1 kısım dokuz kısım erimiş agara eklenir.

Yöntem

- Antibiyotik çözeltilerinin uygun dilüsyonları sıcaklığı su banyosunda 45-50°C'ye getirilmiş, erimiş durumdaki test agarlarına eklenir.

- Agar ve antibiyotik çözeltisi iyice karıştırılır ve karışım düz bir yüzeyde, agar derinliği 3-4 mm olacak şekilde petri kutularına dökülür.
- Karışım, karıştırma kabında soğumayı ve kısmi katılaşmayı önlemek için plaklara mümkün olduğunca çabuk dökülmelidir. Karıştırırken köpük oluşmasından kaçınılmalıdır.
- Agar oda ısısında katılaşmaya bırakılır; plaklar ya hemen kullanılır ya da ağzı bağlanmış plastik torbaların içinde 2-8°C'de referans çalışmalar için en fazla beş gün, rutin testler için daha uzun süre saklanır. Sefaklor, ampicilin, metisilin, imipenem ve klavulanik asit plakları 48 saat içinde kullanılmalıdır.

NOT: Tüm antibiyotiklerin bu saklama koşullarında potenslerini koruyacakları sanılmamalıdır. Kullanıcı, plakların dayanıklılığını kontrol suşlarıyla elde edeceği sonuçlarla değerlendirmeli ve uygulanabilir raf ömrü kriterlerini geliştirmelidir. Bu bilgi bazen ilaç üreticilerinden sağlanabilir.

- 2-8°C'de saklanan plaklar kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Plakların

inoküle edilmeden önce agar yüzeyinin kuru olduğundan emin olunmalıdır. Eğer gerekiyorsa, plaklar agar yüzeyinin kuruması için kapakları aralık bırakılarak etüvde veya laminar akım kabiniinde yaklaşık 30 dakika bekletilebilir.

Kontrol Plaklar

Aynı besiyerinden hazırlanmış, antibiyotik içermeyen plaklar üreme kontrolü için kullanılabilir.

İnokulum

İnokulumun Hazırlanması

Agar dilüsyon yöntemi için standart inokulum yukarıda anlatıldığı gibi ya doğrudan ya da bakterileri 0.5 McFarland bulanıklığına ulaşana kadar üreterek hazırlanabilir.

İnokulum Süspansiyonunun Sulandırımı: 0.5 McFarland standardına ayarlanmış kültürler birçok tür için yaklaşık $1-2 \times 10^8$ CFU/mL bakteri içerir ve istenen son inokulum 5-8 mm çapında bir alan içerisinde her damlatma için 10^4 cfu'dur.

Tablo 3. Agar dilüsyon ile yapılan duyarlılık testlerinde kullanılacak antibiyotiklerin sulandırım şeması.

Antibiyotik çözeltisi						
Adım	Konsantrasyon $\mu\text{L/mL}$	Kaynak	Hacim mL	Çözücü mL	Son konsantrasyon Agarda 1:10 sulandırıldığında ($\mu\text{g/mL}$)	Log ₂
	5120	Stok	-	-	512	9
1	5120	Stok	2	2	256	8
2	5120	Stok	1	3	128	7
3	5120	Stok	1	7	64	6
4	5120	Stok	2	2	32	5
5	640	Adım 3	1	3	16	4
6	640	Adım 3	1	7	8	3
7	640	Adım 3	2	2	4	2
8	80	Adım 6	1	3	2	1
9	80	Adım 6	1	7	1	0
10	80	Adım 6	2	2	0.5	-1
11	10	Adım 9	1	3	0.25	-2
12	10	Adım 9	1	7	0.125	-3

3 mm çapında iğneleri olan ve 2 µL damlatabilen replikatörler kullanıldığında, 10⁷ cfu/mL'lik bir konsantrasyon elde etmek için, 0.5 McFarland bulanıklığına eşdeğer süspansiyon, steril buyyon veya serum fizyolojik içinde 1:10 oranında sulandırılır.

Böylece son inokulum agar yüzeyinde damlatma başına yaklaşık 10⁴ cfu olacaktır. Eğer 0.1-0.2 µL damlatabilen 1 mm çapında uçları olan replikatörler kullanılırsa ayrıca bir sulandırım yapmaya gerek kalmaz. Optimal olarak, ayarlanmış süspansiyonlar, son inokulum için hazırlandıktan itibaren 15 dakika içinde kullanılmalıdır.

Agar Dilüsyon Plaklarının İnokülasyonu

(1) Ayarlanmış ve sulandırılmış (10⁷ cfu/mL) bakteri süspansiyonları içeren tüpler sıra ile bir supora dizilir. İyice karıştırılmış her süspansiyondan alınan bir miktar, replikatorun inokulum parçasında denk gelen kuyucuğa konur.

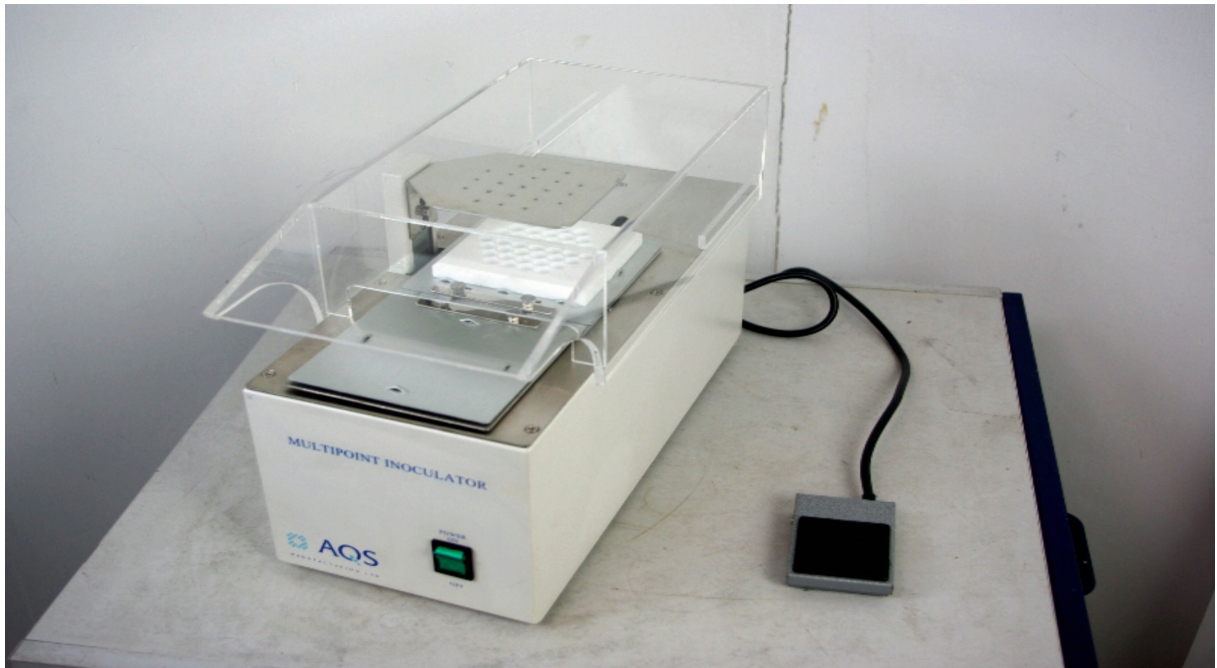
(2) Agar plakları inokulum noktalarının yönünü gösterecek şekilde işaretlenir.

(3) Standart öze veya pipetler ya da replikatör yardımıyla her inokulumdan bir miktar agar yüzeyine bırakılır (Şekil 1).

10⁴ cfu/damla'lık bir son konsantrasyon elde etmek için transfer edilen inokulum hacmine bağlı olarak inokulum süspansiyonunun uygun sulandırımı hazırlanmalıdır.

(4) Önce üreme kontrol plağına (antibiyotik içermeyen) inokülasyonla başlanır ve sonra en düşük konsantrasyondan başlamak üzere farklı antibiyotik konsantrasyonları içeren plaklar inoküle edilir. En son olarak, kontaminasyon olmadığından veya önemli bir miktar antibiyotiğin taşınıp taşınmadığından emin olmak için, ikinci bir üreme kontrol plağı inoküle edilir.

(5) Kültürlerin karışık olup olmadığını anlamak ve testleri yeniden yapmak gerekirse taze kültür elde etmek amacıyla her inokulumdan alınmış bir örnek seçici olmayan bir agar yüzeyine ekilir ve bir gece inkübe edilir.



Şekil 1. Çok iğneli inokülatör.



Şekil 2. G-test şeritlerinin yerleştirilmesi.

Agar Dilüsyon Plaklarının İnkübasyonu

- (1) İnoküle edilen plaklar oda sıcaklığında inokulum noktalarının agara absorbe olmalarına kadar bekletilir (noktalar kuruyana değin, ancak 30 dakikadan fazla olmamak koşuluyla). Plaklar ters döndürülür ve $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de 16-20 saat inkübe edilir.
- (2) Güç üreyen bakteriler dışındakiler için plaklar CO_2 'i artırılmış bir ortamda inkübe edilmemelidir, çünkü böyle bir ortamda agar yüzey pH'sı değişebilir. Ancak, *N. gonorrhoeae*, streptokoklar ve *N. meningitidis* %5 CO_2 içeren bir atmosferde inkübe edilmelidir.

Agar Dilüsyon MİK'lerinin Belirlenmesi

- (1) Plaklar MİK'lerin belirlenmesi amacıyla koyu renkli, ışığı yansıtmayan bir yüzey üzerine yerleştirilmelidir.

Üremeyi inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak kaydedilir; tek bir koloni üremesi veya inokulumun neden olduğu üreme benzeri bir iz dikkate alınmaz. Trimetoprim ve sulfonamidlerde besiyerindeki antagonistler zayıf bir üremeye yol açabilir. Bu nedenle MİK kontrole göre üremede %80 veya daha fazla azalma gözlenen konsantrasyondur.

- (2) Eğer iki ya da daha fazla koloni, ilacın belli bir MİK'inden yüksek konsantrasyonlarında üremeye devam ediyorsa veya düşük konsantrasyonlarda üreme yokken yüksek konsantrasyonlarda üreme gözleniyorsa kültürün saflığı kontrol edilmeli ve gerekirse test yinelenmelidir.

Antibiyotik Gradyent Testi (G-test)

Gradyent testi (G-test), disk difüzyon ve dilüsyon testlerinin bazı özelliklerini taşıyan bir duyarlılık testidir. Ticari olarak ülkemizde Etest (Bio-Mérieux, Fransa) ve M.I.C.E. testleri (Oxoid, A.B.D.), MİK test strip (Liofilchem, İtalya) mevcuttur. G-testin en önemli üstünlüğü, 150 mm lik bir agar plağında beş farklı antibiyotik için MİK değerlerinin belirlenebilmesidir.

Antibiyotik G-test şeritlerinin saklanması

Duyarlılık testi için hazırlanmış ticari G-test şeritleri kullanım öncesi derin dondurucuda (en az -20°C de) saklanmalıdır. Kullanılmak üzere ambalajı açılmış olan şeritler özel steril tüp ya da kaplara yerleştirilmeli, kullanımdan önce oda sıcaklığına gelmeleri beklenmeli ve kullanıldıktan sonra arta kalan şeritler bekletilmeden tekrar derin dondurucuya kaldırılmalıdır. G-test şeritleri mutlaka etiketlerinde bulunan son kullanım tarihlerinden önce tüketilmelidir.

Çalışılacak olan izolat için CLSI veya EUCAST Standartlarında önerilen besiyerleri, inkubasyon koşulları, test edilecek antibiyotikler ve kalite kontrol ATCC izolatları belirlenir.

İnokulum hazırlanması

Yukarıda anlatıldığı gibi doğrudan koloni süspansiyon yöntemi ile hazırlanır.

Test plaklarının inokülasyonu

İnokulum süspansiyonu hazırlandıktan sonra 15

dakika içinde MHA'a inoküle edilmelidir. MHA'a ekim yapmadan önce besiyerinin yüzeyinin tamamen kuru olduğundan emin olunmalıdır. Gerekirse etüvde kapakları açık olmamak kaydıyla 10-30 dakika tutulduktan sonra kullanılmalıdır. Steril pamuklu eküvyon inokulum süspansiyonuna batırılıp fazla sıvının bırakılmasından sonra inokülasyona geçilir. Tüm agar yüzeyine yaklaşık 60 derecelik açılarla 3 kez yayıldıktan sonra eküvyon son olarak plağın çevresinde gezdirilir. Şeritler bundan sonra 15 dakika içinde yerleştirilmelidir. Şeritler yerleştirilmeden önce nemin absorbe olması için 3-5 dakika beklenmelidir.

G-Test Şeritlerinin Plaklara Yerleştirilmesi

- Derin dondurucudan çıkarılan şeritler oda ısısına geldikten sonra, daha önceden belirlenmiş olan listeye göre, agar yüzeyine yerleştirilir. Paketi açılıp kullanılmamış olan şeritler nemden korunacak şekilde kapağı sıkı kapanabilen tüplere konularak saklanmalıdır. Tüpler nem, ısı ve ışıktan korunmalı ve 4 hafta içinde tüketilmelidir.
- Agar yüzeyinin tamamen kuru olmasına dikkat edilerek şeritler aplikatörle ya da bir ince uçlu pensetle uç tarafından tutularak alınmalı ve inokulumla kaplı agar yüzeyine yerleştirilmelidir. Yerleştirme sırasında en düşük konsantrasyonun bulunduğu uçtan başlayarak bırakılmalıdır. Şeritin agar yüzeyine tam olarak temas etmesi sağlanmalıdır.
- Hava kabarcığı oluşması halinde düşük konsantrasyondan yükseğe doğru pensetle hafifçe bastırarak kabarcık çıkartılmalıdır.
- 100 mm'lik plak kullanıldığında 1-2 adet, 150 mm'lik plate kullanıldığında ise en çok 6 şerit yerleştirilebilir.
- Şeritlerin birbirinden eşit uzaklıkta olup merkezden dışa doğru ışınsal bir dizilim göster-

mesi sağlanmalıdır. Şerit agara temas eder etmez antibiyotik salınımı başlar, bu nedenle bir kez yerleştirildikten sonra asla yerinden alınmamalı, başka bir yere konulmamalıdır.

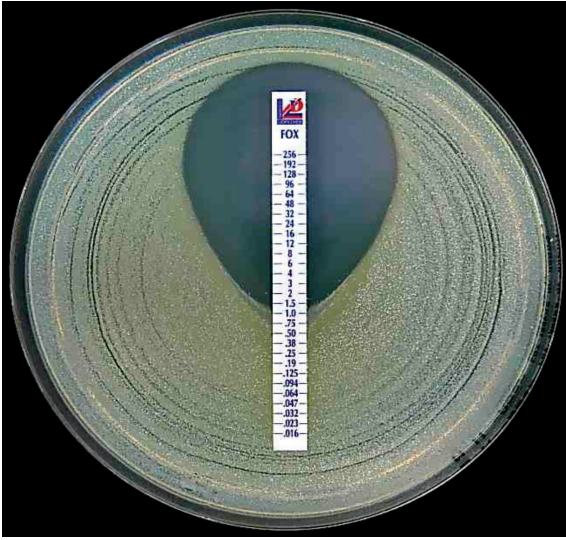
İnkübasyon

G-test şeritleri yerleştirildikten sonra en fazla 15 dakika içinde plaklar kapakları alta gelecek şekilde 35 ± 2 °C inkübatöre kaldırılır. (Güç üreten bakteriler için %5 CO₂ ortamı gereklidir, bunlar mikroaerofilik kavanoz içerisinde veya CO₂'li inkübatörde inkübe edilir). Plaklar 16-18 saat inkübe edilir.

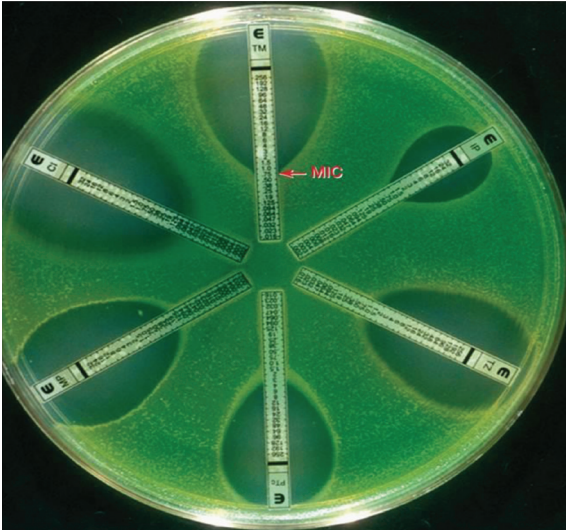
Plakların okunması ve sonuçların yorumlanması

Plaklar uygun inkübasyondan sonra; aydınlık bir ortamda koyu renk bir zemin üzerinde, göz ile değerlendirilerek tam inhibisyon zonunun G-test şeridine temas ettiği konsantrasyon belirlenir. Besiyerine kan eklenmişse (streptokoklarda olduğu gibi), petri plağının kapağı açık olarak ve yansıyan ışık altında agar yüzeyinden ölçüm yapılır (Şekil 3, 4 ve 5).

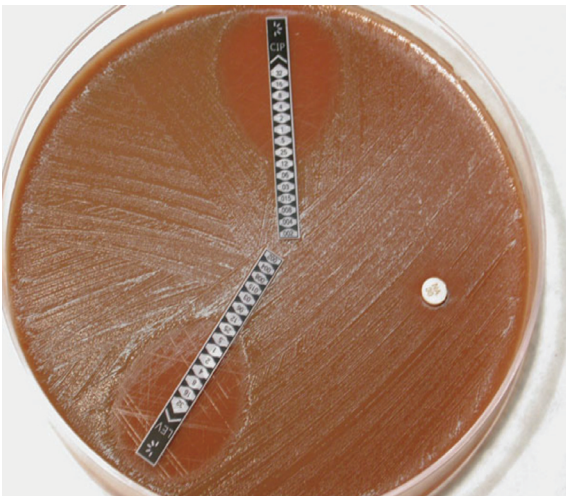
- Eğer zon şeridin altına kadar iniyorsa MİK değeri en düşük konsantrasyonun da altındadır.
- Eğer hiç zon oluşmamışsa MİK değeri en yüksek konsantrasyonun da üstündedir.
- İnhibisyon zonunun iki değer arasında kalması halinde yüksek olan değer MİK olarak kabul edilir.
- Kanlı besiyeri kullanıldığında hemoliz zonu değil, üremenin inhibe olduğu zon değerlendirilmeye alınır.
- Eğer inhibisyon zonunun şeride temas ettiği noktalar iki tarafta farklı ise ve bu fark iki kat dilüsyonun yarısını aşmıyorsa yüksek olan sonuç değerlendirmeye alınmalıdır. Fark iki kat dilüsyonu aşarsa test tekrarlanmalıdır.



MIC test strip (Liofilchem, Italya)



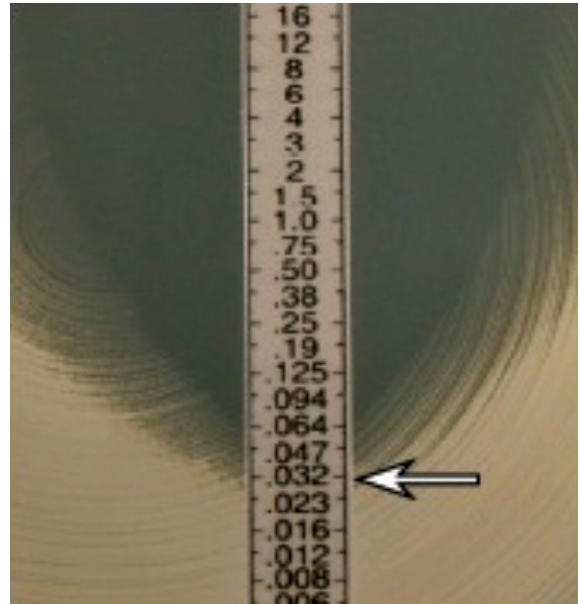
Etest(R) bioMérieux, Fransa



M.I.C.E. test, Oxoid, A.B.D.

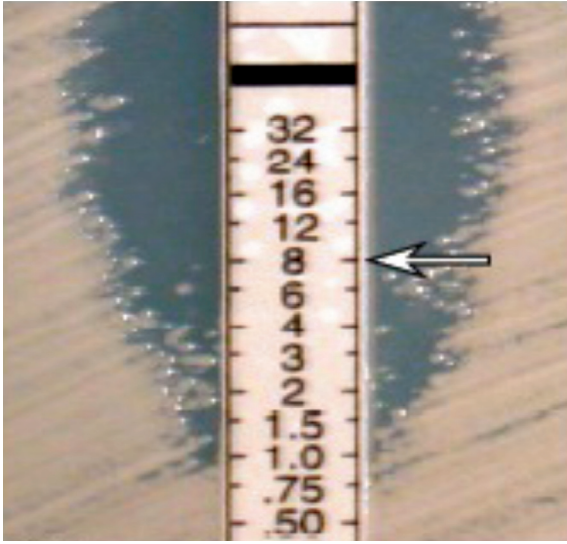
Şekil 3, 4 ve 5. G-test sonuçlarının değerlendirilmesi.

- İnokulum yoğun ise inhibisyon zonunun şeride temas ettiği yer çok belirgin olmayabilir yada çift zon oluşabilir. Bu sonuçlar geçersiz olup test tekrarlanmalıdır.
- İnhibisyon zonunun içinde üreyen iri koloniler karışık kültürü ya da dirençli varyantları gösterir. Bu durumda test ilk plaktan inokulum alınarak tekrarlanmalıdır. Test sonucu yine aynı olursa zon içinde üreyen koloniler pasajlanıp tanımlanmalı ve test tekrarlanmalıdır. Bu tekrardan sonra da aynı sonucun alınması halinde dirençli olarak rapor edilmelidir.
- Proteus spp. test edildiğinde oluşan yayılma göz ardı edilmeli, üreyen kolonilerin inhibisyon zonu dikkate alınmalıdır.
- Sulfonamidler, trimetoprim ya da trimetoprim/sulfametoksazol test edildiğinde oluşan zayıf üremeler göz ardı edilmeli, %80 ve üzerindeki üremeler okunmalıdır (Şekil 6a).

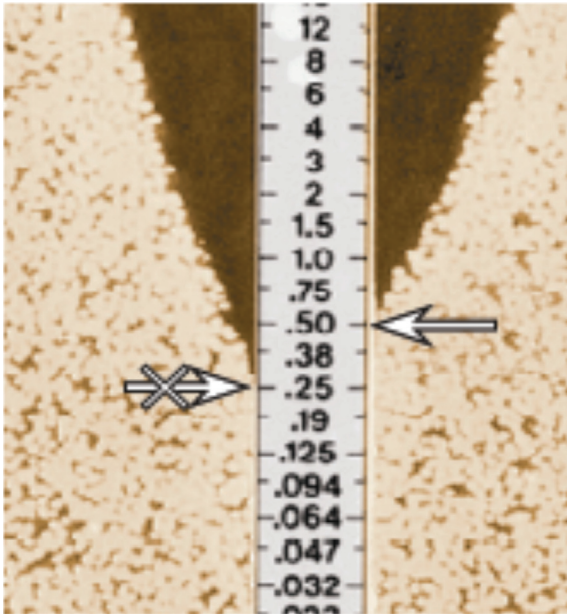


Şekil 6a. Bakteriyostatik ilaçlarda %80 inhibisyon dikkate alınır.

- Beta-laktam antibiyotikler test edildiğinde inhibisyon zonunun şeritle temas ettiği kısımda oluşabilecek iri koloniler direnci gösterebilir (Şekil 6b).



Şekil 6B. *K. pneumoniae* -karbapenemazlar



Şekil 6c. İki tarafta okuma farklı ise-üst değer alınır, >1 sulandırım farkı var ise tekrar edilir.

- Bazı antibiyotiklerde çift uçlu bir inhibisyon zonu oluşabilir, bu durumda üstteki zon değerlendirilir (Şekil 6c).

Sonuçların değerlendirilmesinde Ölçülen MİK değeri, kullanılan standartta (CLSI/ EUCAST) yer alan sınır değer tablolarındaki MİK sınır değerleri dikkate alınarak duyarlı, orta ve dirençli olarak belirtilir.

G-testinde kullanılan besiyerinin pH'sı ve kalınlığının uygunsuz olması, inkubasyon koşullarının uygunsuzluğu, G-test şeritlerinin saklama koşullarının uygun olmaması test sonuçlarını etkileyebilir.

KAYNAKLAR

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1., valid from 2013-02-11.
2. ISO 20776-1 (2006). Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. CLSI performance standard for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard—11th edition. CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

KISITLI BİLDİRİM

Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının “kısıtlı” bildiriminin amacı, klinisyeni etkene yönelik öncelikli ve dar spektrumlu ilaçlara yönlendirerek gereksiz antibiyotik kullanımını engellemektir. Etkene uygun, ucuz ve yan etkisi daha az olan antibiyotiklerin kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç gelişimini yavaşlatacak bir uygulamadır. Ülkemizde CLSI standartları kullanılırken klinik mikrobiyoloji laboratuvarları CLSI dokümanlarında yer alan kısıtlı antibiyogram liste-

lerini temel alarak kendi listelerini oluşturmuşlardır. EUCAST standartlarına geçiş sürecinde ise bu bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır; EUCAST dokümanlarında henüz böyle bir liste yer almamaktadır, ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bu süreçteki açığı kapatmak amacıyla TMC-ADTS grubu CLSI dokümanlarında yer alan önerileri dikkate alarak EUCAST standartları ile birlikte kullanılabilecek yeni bir “kısıtlı antibiyogram” paneli hazırlamıştır.

ADTS grubunun hazırladığı ‘Kısıtlı Bildirim Tabloları’ ile ilgili olarak dikkat edilmesi gereken konular.

1. Dirençli bulunan tüm antibiyotikler hangi grupta olursa olsun bildirilir.
2. Kısıtlı bildirim tabloları sadece kliniğe rapor edilecek antibiyotiklerin adlarını içermektedir. Tarama testleri bu tablolarda yer almamaktadır. Antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulamalarında EUCAST tabloları dikkate alınmalı, kısıtlı bildirim tablolarından sadece kliniğe rapor verirken yararlanılmalıdır.
3. EUCAST'ta karşılığı bulunmayan ancak bildirim önerilen antibiyotikler için eşik değerler CLSI kılavuzundan belirlenmelidir.

Tablo 1. *Enterobacteriaceae*-İdrar Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin Sefazolin Gentamisin
B	Amoksisilin-Klavulanik asit Piperasilin- Tazobaktam Sefuroksim IV Sefotaksim/Seftriakson Seftazidim Amikasin Siprofloksasin Levofloksasin Trimetoprim-Sülfametoksazol İmipenem
C	Meropenem Ertapenem Sefepim Kolistin Tigesiklin

Tablo 2. Enterobacteriaceae-İdrar

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin Sefazolin Gentamisin Trimetoprim-Sülfametoksazol Nitrofurantoin ¹ Fosfomisin (p.o) ²
B	Amoksisilin-Klavulanik asit Sefuroksim aksetil (p.o) Sefiksim Sefotaksim Ertapenem Amikasin Siprofloksasin Levofloksasin
C	İmipenem Meropenem Sefepim Kolistin

¹ CLSI kriterleri geçerlidir.
² E.coli için geçerlidir.

Tablo 3. Salmonella- Bağırsak Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin Siprofloksasin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Sefotaksim/seftriakson

Tablo 4. Salmonella-Shigella- Dışkı

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin Siprofloksasin Trimetoprim-Sülfametoksazol

Tablo 5. *Campylobacter spp.*- Dışkı

Test grubu	Antibiyotik
A	Siprofloksasin Eritromisin Tetrasiklin

Tablo 6. *Pseudomonas spp.*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Seftazidim Piperasilin- Tazobaktam Gentamisin
B	Amikasin İmipenem Meropenem Sefepim Siprofloksasin
C	Kolistin

Tablo 7. *Stenotrophomonas maltophilia*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Levofloksasin Seftazidim

Tablo 8. *Acinetobacter spp.*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin-Sulbaktam* Seftazidim İmipenem Meropenem Gentamisin Amikasin Siprofloksasin
B	Piperasilin- Tazobaktam Trimetoprim-Sülfametoksazol
C	Netilmisin Kolistin Tigesiklin

* Burada sulbaktamdan yararlanılmaktadır. Tek başına sulbaktam için sınır değerler belirlendiğinde güncellenecektir.

Tablo 9. *Burkholderia cepacia*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Seftazidim Meropenem
C	Levofloksasin-MİK*
* Minimum inhibitör konsantrasyon	

Tablo 10. *Staphylococcus spp.*- İdrar Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzil penisilin Sefoksitin* Eritromisin Klindamisin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Vankomisin-MİK** Teikoplanin Tetrasiklin Siprofloksasin Levofloksasin Moksifloksasin
C	Gentamisin Linezolid Fusidik asit Rifampisin Mupirosin Tigesiklin Daptomisin-MİK**
* Sadece metisilin direncini saptamak için çalışılır, rapor edilmez. ** Minimum inhibitör konsantrasyon	

Tablo 11. *Staphylococcus spp.*- İdrar

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzil penisilin Ampisilin Sefoksitin* Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Siprofloksasin Levofloksasin Nitrofurantoin ¹
C	Linezolid Vankomisin Teikoplanin
¹ CLSI kriterleri geçerlidir. * Sadece metisilin direncini saptamak için çalışır, rapor edilmez.	

Tablo 12. *Enterococcus spp.*- İdrar Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin
B	Vankomisin Teikoplanin Linezolid Daptomisin Gentamisin YD Streptomisin YD
C	Tigesiklin
YD: Yüksek düzey	

Tablo 13. *Enterococcus spp.*- İdrar

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin
B	Nitrofurantoin ¹ Fosfomisin ^{1,2} Siprofloksasin
C	Vankomisin Linezolid
¹ CLSI kriterleri geçerlidir. ² <i>E. faecalis</i> için geçerlidir.	

Tablo 14. A, B, C, G Grubu Streptokoklar- İdrar Dışı *

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Eritromisin Klindamisin
B	Levofloksasin Moksifloksasin Tetrasiklin Doksisiklin Minosiklin Linezolid

** Sadece penisiline allerjisi olduğu bildirilen hastalar için ADT çalışılır.*

Tablo 15. B Grubu Streptokoklar- İdrar*

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzil penisilin Levofloksasin
B	Nitrofurantoin Trimetoprim-Sülfametoksazol

** Sadece penisiline allerjisi olduğu bildirilen hastalar için ADT çalışılır.*

Tablo 16. Streptococcus pneumoniae- BOS Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Penisilin Eritromisin Klindamisin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Sefuroksim İV Sefotaksim/Seftriakson-MİK* Levofloksasin Moksifloksasin Tetrasiklin
C	Vankomisin Linezolid

** Minimum inhibitör konsantrasyon*

Tablo 17. *Streptococcus pneumoniae*- BOS

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin-MİK* Sefotaksim/Seftriakson-MİK*
B	Trimetoprim-Sülfametoksazol Meropenem-MİK* Vankomisin
C	Moksifloksasin
* Minimum inhibitör konsantrasyonu	

Tablo 18. Viridans streptokoklar- BOS-Kan-Kemik İliği

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin-MİK Ampisilin
B	Sefuroksim (iv) Sefotaksim/Seftriakson Sefepim Gentamisin YD-MİK*
C	Vankomisin Teikoplanin İmipenem-MİK* Meropenem-MİK*
* Minimum inhibitör konsantrasyonu	

Tablo 19. Viridans streptokoklar- İdrar

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Ampisilin
B	Sefuroksim (iv) Sefotaksim Sefepim
C	Vankomisin Teikoplanin

Tablo 20. Viridans streptokoklar- BOS-Kan-Kemik İliği-İdrar Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Ampisilin
B	Sefuroksim (iv) Sefotaksim/Seftriakson Sefepim
C	Vankomisin Teikoplanin Eritromisin Klindamisin İmipenem-MİK* Meropenem-MİK*

* Minimum inhibitör konsantrasyonu

Tablo 21. Haemophilus influenzae- BOS Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Ampisilin (iv) Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Amoksisilin-Klavulanik asit Sefuroksim (iv) Sefotaksim/Seftriakson Meropenem Siprofloksasin Levofloksasin Moksifloksasin Ofloksasin
C	Tetrasiklin İmipenem

Tablo 22. Haemophilus influenzae- BOS

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Ampisilin (iv) Sefotaksim/Seftriakson
B	Trimetoprim-Sülfametoksazol Meropenem
DİĞER (PROFİLAKSİ)	Rifampisin

Tablo 23. *Moraxella catarrhalis*- Solunum Sistemi Örnekleri

Test grubu	Antibiyotik
A	Amoksisilin-Klavulanik asit Eritromisin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Sefotaksim/Seftriakson Sefuroksim (iv) Sefepim
C	Sefksim Sefuroksim aksetil Siprofloksasin Levofloksasin Moksifloksasin İmipenem Meropenem Ertapenem Tetrasiklin

Tablo 24. *Neisseria gonorrhoeae*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Seftriakson/Sefotaksim
B	Sefksim Siprofloksasin Ofloksasin Tetrasiklin
C	Azitromisin

Tablo 25. *Neisseria meningitidis*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin
B	Ampisilin Sefotaksim/Seftriakson Meropenem
DİĞER (PROFİLAKSİ)	Siprofloksasin Tetrasiklin Rifampisin

Tablo 26. *Corynebacterium spp. (Difteri dışı)*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin Siprofloksasin Gentamisin
B	Vankomisin Klindamisin Tetrasiklin
C	Linezolid Rifampisin

Tablo 27. *Listeria monocytogenes*- BOS Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzilpenisilin
B	Ampisilin Meropenem Trimetoprim-Sülfametoksazol Eritromisin

Tablo 28. *Listeria monocytogenes*- BOS

Test grubu	Antibiyotik
A	Ampisilin Meropenem
B	Trimetoprim-Sülfametoksazol

ANTİMİKROBİYALLERİN KISITLI BİLDİRİMİNDE GÖZ ÖNÜNDE TUTULMASI GEREKEN BAZI FAKTÖRLER: TARAMA TESTLERİ VE TEMSİLCİLİKLER

Bazı antimikrobiyaller kendi gruplarındaki diğer ajanların duyarlılık sonuçlarını temsil edebilmekte ve bu nedenle antimikrobiyal duyarlılık testlerinde tarama amaçlı kullanılabilir. Maliyet etkin bir tutum olan tarama testleri uygulandığında, sonuçlar rapor edilirken klinis-

yene durum açıklanmalıdır. Bu açıklama yapılırken; hangi antimikrobiyalın, hangi ilaçları temsil etmek amacıyla çalışıldığı sonuç raporunda matbu halde yazılabileceği gibi, tek tek duyarlı bulunan ilaçlar da ayrıntılı olarak yazılabilir.

1. Tetrasikline duyarlı bulunan mikroorganizmalar doksisisiklin ve minosikline de duyarlıdır, ancak tetrasikline orta duyarlı ya da dirençli bulunan mikroorganizmalar doksisisiklin ve/veya minosikline duyarlı olabilirler, her biri ayrı ayrı test edilmelidir.

2. Sefazolin komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* için sefaklor, sefdinir, sefpodoksim, sefprozil, sefuroksim, sefaleksim, ve lorakarbefin temsilcisidir. Sefpodoksim, sefdinir ve sefuroksim ayrıca test edilebilir, çünkü sefazolin dirençliyen duyarlı bulunabilirler.
3. *Salmonella* sp.'de siprofloksasin MİK çalışılmadığı durumlarda pefloksasin (5 µg) disk difüzyon testi ile çıkarsama yapılır.
4. Penisilin duyarlı stafilokoklar, klinik olarak stafilokoklara etkinliği gösterilmiş olan beta-laktam ajanlara duyarlıdır. Penisilin dirençli stafilokoklar penisilnazdan etkilenen penisilinlere dirençlidir. Oksasilin dirençli stafilokoklar, anti-MRSA etkili yeni sefalosporinler dışındaki tüm beta-laktam ajanlara dirençlidir. Bu nedenle sadece penisilin ve oksasilin ve/veya sefoksitin çalışılarak beta-laktam ajanlara etkinlik çıkarsanabilir.
5. Stafilokoklarda penisilin dirençli sefoksitin duyarlı ise sefiksim, seftazidim, seftibuten ve seftalozon-tazobaktam dışındaki sefalosporinlere ve karbapenemlere duyarlı kabul edilir.
6. Stafilokoklarda norfloksasin disk difüzyon testi florokinolon direnci için tarama testi olarak kullanılabilir. Duyarlı bulunursa siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin ve moksifloksasine duyarlıdır, ancak dirençli bulunursa diğer florokinolonlar ayrı ayrı test edilmelidir.
7. Penisiline dirençli *E. faecium* kökenleri karbapenemler dahil tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilebilir.
8. Enterokoklar, ampisiline duyarlı ise beta laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır.
9. Enterokoklarda norfloksasin disk difüzyon testi florokinolon direncinin taraması için kullanılabilir, siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılık sonuçları norfloksasin sonucundan çıkarsama yapılır.
10. Enterokoklarda ve viridans streptokoklarda gentamisin yüksek düzey direnci streptomisin hariç diğer aminoglikozidlere yüksek düzey direnci de temsil eder.
11. A, B, C ve G grubu streptokoklar, stafilokoklar, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* için azitromisin ve klaritromisin duyarlılığı, eritromisin duyarlılığından çıkarsama yapılır.
12. Grup A, B, C ve G streptokoklar için penisilinlere, sefalosporinlere ve karbapenemlere duyarlılık benzilpenisilin duyarlılık sonuçlarından çıkarsama yapılır, bir istisnası Grup B streptokoklar fenoksimetilpenisilin duyarlılığından çıkarsama yapılır.
13. Streptokoklarda florokinolon duyarlılığı norfloksasinden çıkarsama yapılır, norfloksasine duyarlı ise levofloksasin ve moksifloksasine duyarlı kabul edilir. Norfloksasine dirençli ise diğer florokinolonlar tekrar test edilmelidir.
14. *S. pneumoniae* benzil penisiline tamamen duyarlı kökenler (MİK ≤ 0,06 mg/L ve/veya oksasilin disk tarama testi) EUCAST'de sınır değeri belirtilen beta-laktam antimikrobiyaller için duyarlı olarak belirtilebilir.
15. *S. pneumoniae* için norfloksasin, florokinolon direncinde tarama yapmak için kullanılabilir, duyarlı bulunursa levofloksasine ve moksifloksasine duyarlı siprofloksasin ve ofloksasine orta-duyarlı olarak bildirilebilir. Norfloksasin duyarlı bulunmazsa her bir kinolon ayrı ayrı test edilmelidir.

16. Viridans streptokoklar için 1 ünite benzil penisilin diski beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir. Duyarlı kökenler EUCAST'de sınır değeri belirlenmiş tüm beta-laktamlar için duyarlı olarak bildirilebilirler. Duyarlı bulunmayan kökenlerde her bir beta-laktamın duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.

17. *H. influenzae* için 1 ünite benzil penisilin diski beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir. Eğer ≥ 12 mm ise tüm beta laktamlara duyarlıdır. < 12 mm ise beta laktamaz bakılmalı, beta laktamaz negatifse diğer beta laktamlar çalışılmalıdır. Eğer beta laktamaz pozitif ise ampisilin, amoksisilin ve piperasilin dirençli rapor edilmeli, diğer beta laktamlar çalışılmalıdır.

18. *H. influenzae* için ampisilin, amoksisilini de temsil eder. Ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asitten çıkarsama yapılır.

19. *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* için florokinolon direnci nalidiksik asitten çıkarsama yapılır, duyarlı ise levofloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine duyarlıdır. Nalidiksik asite dirençli ise her bir florokinolon ayrı ayrı test edilmelidir.

20. *M. catarrhalis* için ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asitten çıkarsama yapılır.

21. *N. gonorrhoeae* için beta-laktamaz testi yapılmalıdır, pozitifse benzilpenisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli rapor edilmelidir. Negatifse ampisilin ve amoksisilin, benzilpenisilinden çıkarsama yapılmalıdır.

EUCAST UZMAN KURALLARI

“EUCAST Uzman Kurallar” dokümanı, antibiyotik duyarlılık test sonuçları için gerçekleştirilmesi gereken eylemlerin tanımlanmasında, mikrobiyoloji uzmanlarına yardımcı olmak üzere geliştirilmiştir^(1,2). Bu kurallar ile bir antibiyotiğin duyarlılık sonucu ile diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları için çıkarsama yapılmasına, uygun olmayan sonuçların antibiyogram raporunda bildirilmemesine ve çıkarsama yapılan direnç mekanizmasına göre sonuçların duyarlıdan orta-duyarlıya/dirençliye veya orta-duyarlıdan dirençliye değiştirilmesine yönelik önerilerde bulunmaktadır⁽³⁾. Kurallar, güncel klinik ve/veya mikrobiyolojik kanıtlara dayanmaktadır. “EUCAST Uzman Kurallar” dokümanı ayrıca, doğal direnç fenotiplerini ve henüz hiç bildirilmemiş veya çok nadir olarak bildirilmiş, alışılmadık direnç fenotiplerini de içermektedir. EUCAST uzman kuralları, direnç tanımlamada kullanılan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değerlerine dayanmaktadır. Bu nedenle, gelecekte yeni klinik sınır değerlerin belirlenmesine bağlı olarak bazı uzman kurallarda da değişiklik yapılabilir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin (ADT) uygulanması ve değerlendirilmesi her klinik mikrobiyoloji laboratuvarının günlük faaliyetleri arasında yer almaktadır. Antibiyotik direnç mekanizmalarının çeşitliliğinde gözlenen sürekli artış ve bu mekanizmaların klinik yansımaları, ADT sonuçlarını değerlendirmek üzere ileri bir bilgi düzeyini gerekli kılmaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları ADT uygularken ve sonuçları değerlendirirken, “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) gibi kuruluşların yayınladığı kılavuzlardan yararlanmaktadır⁽⁴⁾. Bu kılavuzlar duyarlılık sonuçlarını duyarlı, orta-duyarlı ve dirençli olarak kategorize edecek sınır değerler yayınlamaktadır. Böylelikle test edilen antibiyotikler

için ADT sonuçlarının kategorize edilerek klinisyene bildirilmesi mümkün olabilmektedir. Ancak, fenotipe yansıyan direnç mekanizmasının genetik temelini dikkate alınmasıyla ve antibiyotiklerin tek tek değil, sınıflar halinde değerlendirilmesiyle klinisyene sunulan sonucu ileri bir düzeye taşımak mümkündür. Bu uygulama ile duyarlı olarak bulunan bir antibiyotik dirençli olarak bildirilebilir veya test edilmediği halde bir antibiyotiğin duyarlılığı sonuç raporunda belirtilebilir. Söz konusu değerlendirme sürecinde kullanılan bilgilere “uzman kurallar”, uzman kurallar eşliğinde ADT sonuçlarının tedaviyi yönlendirecek şekilde değerlendirilmesine ise “yorumlayarak okuma” denilmektedir⁽⁴⁾.

Günlük kullanımda oldukça fazla sayıda antibiyotik kullanılıyor olsa da, esas olarak antibiyotikler birkaç antibiyotik sınıfına üyedir. Aynı sınıfta yer alan antibiyotikler yapısal olarak benzerlik gösterirler ve sıklıkla etki mekanizmaları da benzerdir. Dolayısıyla, aynı sınıfta yer alan antibiyotikler sıklıkla (bazen değişen oranlarda) aynı direnç mekanizmasından etkilenirler (çapraz direnç). Makrolid, linkozamid ve streptogramin sınıfı antibiyotikler ise yapısal olarak çok farklılık göstermelerine rağmen, hücre içerisinde aynı hedef bölgeyi paylaştıkları için ADT sonuçlarının değerlendirilmesinde işlevsel olarak aynı grupta ele alınırlar. Bu nedenlere bağlı olarak ADT sonuçlarını yorumlayarak okuma, test edilen tüm antibiyotiklerin eşzamanlı olarak değerlendirilmesini gerektirir. Altta yatan direnç mekanizması ile ilgili gereken bilgiyi sağlamak üzere, aynı antibiyotik sınıfından mümkün olan en az sayıda antibiyotik kullanılmalıdır. Bir sınıfı temsilen seçilecek antibiyotik, direnç mekanizmasından en fazla etkilenecek, yani direnci en iyi saptayacak antibiyotik olmalıdır.

Doğal direnç: Bir bakteri türünün tüm veya

hemen hemen tüm suşlarında gözlenen, kazanılmış ve/veya mutasyona bağlı olmayan direnç türüdür. Bakterileri doğal dirençli oldukları antibiyotikler için test etmek gereksizdir. Ancak test edilen bakterinin doğal dirençli olduğu bilinen bir antibiyotik test panelinde yer alıyorsa ve sonuç duyarlı olarak saptanıyorsa, büyük olasılıkla bakterinin tanımlamasında veya ADT’de hata olduğu belirlenebilir. Tekrarlayan testlerle suş duyarlı bulunuyorsa da, tedavide bakterinin doğal dirençli olduğu bilinen antibiyotiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Doğal dirence örnek olarak *Enterobacteriaceae* üyelerinin benzilpenisilin, glikopeptidler, fusidik asit, linkozamid, streptogramin, rifampin, daptomisin ve linezolid, *Proteus mirabilis*’in nitrofurantoin ve kolistine, *Serratia marcescens*’in kolistine, *Stenotrophomonas maltophilia*’nın karbapenem-

lere, Gram pozitif bakterilerin aztreonama ve enterokokların fusidik aside dirençli olmaları gösterilebilir (Tablo 1-4)⁽²⁾.

Beklenmeyen direnç fenotipleri: Bir bakteri türü için belirli antibiyotiklere karşı henüz hiç gözlenmemiş veya sadece çok az sayıda olguda saptanmış direnç fenotiplerini tanımlamak için kullanılır. Bu sonuçlar tanımlamada veya ADT’de bir hataya bağlı olarak da gözlenebileceğinden doğrulanmaları şarttır. Tekrarlayan testlerde de aynı sonuçlara ulaşıyorsa, doğrulama için suş bir referans laboratuvarına veya direnç mekanizmalarının saptanmasında uzmanlaşmış bir dış laboratuvara gönderilmelidir. Beklenmeyen direnç fenotipleri bölgesel, ulusal farklılıklar gösterebileceği gibi zaman içerisinde değişime de uğrayabilirler. Örneğin, yakın bir

Tablo 1. *Enterobacteriaceae*’de doğal direnç. *Enterobacteriaceae* ayrıca benzilpenisilin, glikopeptidler, fusidik asit, makrolidler (bazı istisnalarla^a), linkozamidler, streptograminler, rifampisin, daptomisin ve linezolidde de doğal dirençlidir.

Kural no	Bakteri	Ampisilin	Amoksisilin-klavulanat	Ampisilin-sulbaktam	Tikarsilin	Sefazolin, Sefalotin, Sefalekssin, Sefadroksil	Sefoksitin ^b	Sefuroksim	Tetrasiklinler	Tigesiklin	Polimiksin B, Nitrofurantoin	Kolistin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ^c	R	—	—	R	—	—	—	—	—	—	—
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ^d	R	R	R	—	R	R	—	—	—	—	—
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> kompleksi	R	R	R	—	R	R	—	—	—	—	—
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R	—	R	R	—	—	—	—	—
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R	—	—	R	—	—	—	—	—	—	—
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R	—	R	R	—	—	—	—	—
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	—	—	R	—	—	—	—	—	—	—
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R	—	—	R	—	—	—	—	—	—	—
1.9	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R	—	R	—	—	R	—	R	R
1.10	<i>Proteus mirabilis</i>	—	—	—	—	—	—	—	R	R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R	—	—	—	R	—	R	R	R	R	R
1.12	<i>Proteus vulgaris</i>	R	—	—	—	R	—	R	R	R	R	R
1.13	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R	—	R	—	R	R	R	R	R
1.14	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	R	—	R	—	R	R	R	R	R
1.15	<i>Raoultella</i> spp.	R	—	—	R	—	—	—	—	—	—	—
1.16	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R	—	R	R	R	R ^e	—	R	R
1.17	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	—	—	—	—	—
1.18	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	R	—

R, dirençli.

^a Tifo ateşinin tedavisinde azitromisin in vivo etkilidir ve turist ishalinin tedavisinde eritromisin kullanılabilir.

^b Sefoksitin için klinik sınır değerler henüz belirlenmemiştir. Sefoksitine doğal dirençli olan *Enterobacteriaceae* türleri kromozomal, indüklenebilir AmpC β-laktamaz (AmpC) enzimi üretirler. AmpC β-laktamaz enziminin üretimi bu enzimi üretmeyen *Enterobacteriaceae* türlerine kıyasla suşlarda daha yüksek sefoksitin MİK değerleri gözlenmesine neden olmaktadır.

^c *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter farmeri* ve *Citrobacter rodentium*’u da içermektedir.

^d *Citrobacter braakii*, *Citrobacter murlinae*, *Citrobacter werkmanii* ve *Citrobacter youngae*’yi de içermektedir.

^e *Serratia marcescens* tetrasiklin ve doksisisikline doğal dirençlidir ama minosiklin ve tigesikline doğal dirençli değildir.

Tablo 2. Gram negatif non-fermenter bakterilerde doğal direnç. Gram negatif non-fermenter bakteriler ayrıca benzilpenisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, glikopeptidler, fusidik asit, makrolidler, linkozamidler, streptograminler, rifampisin, daptomisin ve linezolidde de doğal dirençlidir.

Kural no	Bakteri	Ampisilin	Amoksisilin-klavulanat	Ampisilin-sulbaktam	Tikarsilin	Tikarsilin-klavulanat	Piperasilin	Piperasilin-tazobaktam	Sefazolin, sefalotin, sefalekssin, sefadroksil	Sefotaksim	Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	Aztreonam	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Siprofloksasin	Kloramfenikol	Aminoglikozidler	Trimetoprim	Fosfomisin	Tetrasiklinler	Tigesiklin	Polimiksin B / Kolistin
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter pittii</i> , <i>Acinetobacter nosocomialis</i> ve <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> kompleks	R	R	Not ^a	–	–	–	–	R	R	R	–	–	R	R	–	–	–	–	–	R	R	R ^b	Not ^b	–
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R	–	–	–	–	–	–	R	R	R	–	–	–	R	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2.3	<i>Burkholderia cepacia</i> kompleks ^c	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	–	–	R	R	–	–	R	R	Rd	R	R	–	–	R
2.4	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	R	R	R	R	R	–	R	R	R	R	R	R	R	R	R	–	–	–	–	–	–	–	R
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	–	–	–	–	R	R	R	–	–	–	R	–	–	–	R	Not ^e	R	–	R	R	–
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R	–	R	R	R	R	R	–	–	R	R	R	R	–	–	R ^d	R ^f	R	R ^g	–	–

R, dirençli.

^a *Acinetobacter baumannii* sulbaktamın bu tür üzerine etkisine bağlı olarak ampisilin-sulbaktama duyarlı olarak görünebilir.

^b *Acinetobacter tetrasiklin* ve doksisisikline doğal dirençlidir ama minosiklin ve tigesikline doğal dirençli değildir.

^c *Burkholderia cepacia* kompleks farklı türleri kapsar. Bazı suşlar bazı β-laktamlara in vitro duyarlı olarak görünebilir ama klinik olarak dirençlidirler ve tabloda R olarak gösterilmektedirler.

^d *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* tüm aminoglikozidlere doğal dirençlidirler. Doğal direnç zayıf geçirgenliğe ve varsayımsal eflükse bağlıdır. Ek olarak, çoğu *Stenotrophomonas maltophilia* suşu AAC(6')-Iz enzimi üretir.

^e *Pseudomonas aeruginosa* düşük düzey AHP(3')-IIb aktivitesine bağlı olarak kanamisin ve neomisine doğal dirençlidir.

^f *Stenotrophomonas maltophilia* tipik olarak trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır ancak tek başına trimetoprime dirençlidir.

^g *Stenotrophomonas maltophilia* tetrasikline doğal dirençlidir ama doksisisiklin, minosiklin ve tigesikline doğal dirençli değildir.

Tablo 3. Enterobacteriaceae ve Gram negatif non-fermenter bakteriler dışındaki Gram negatif bakterilerde doğal direnç. Tabloda yer alan Enterobacteriaceae ve Gram negatif non-fermenter bakteriler dışındaki Gram negatif bakteriler, ayrıca glikopeptidler, linkozamidler, daptomisin ve linezolidde de doğal dirençlidir.

Kural no	Bakteri	Fusidik asit	Streptograminler	Trimetoprim	Nalidiksik asit
3.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	R	R	–	–
3.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	–	R	–
3.3	<i>Neisseria</i> spp.	–	–	R	–
3.4	<i>Campylobacter fetus</i>	R	R	R	R
3.5	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i>	R	R	R	–

R, dirençli.

zamana kadar *Enterobacteriaceae*'de karbapenemlere direnç neredeyse beklenmeyen bir bulgu iken, son yıllarda karbapenemaz üreten suşların küresel yayılımı sonucu salgınlar gözlenmektedir. Günümüz için beklenmeyen direnç fenotipine örnek olarak *Streptococcus pyogenes*'te penisiline direnç, *Staphylococcus aureus*'ta vanko-

misine direnç, anaerob bakterilerde metronidazol direnci gösterilebilir (Tablo 5-7)⁽²⁾.

Yorumlayarak Okuma ve Uzman Kurallar: Yorumlayarak okuma da bir tür uzman kuralıdır. ADT sonuçlarının değerlendirilerek direnç mekanizmasının belirlenmesi ve belirlenen

Tablo 4. Gram pozitif bakterilerde doğal direnç. Gram pozitif bakteriler ayrıca aztreonam, temosilin, polimiksin B/ kolistin ve nalidiksik aside de doğal dirençlidir.

Kural no	Bakteri	Fusidik asit	Seftazidim	Sefalosporinler (seftazidim hariç)	Aminoglikozidler	Makrolidler	Klindamisin	Kinupristin-dalfopristin	Vankomisin	Teikoplanin	Fosfomisin	Novobiyosin	Sülfonamidler
4.1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	R	R	–	–	–	–	–	–	–	R	R	–
4.2	<i>Staphylococcus cohnii</i>	–	R	–	–	–	–	–	–	–	–	R	–
4.3	<i>Staphylococcus xylosus</i>	–	R	–	–	–	–	–	–	–	–	R	–
4.4	<i>Staphylococcus capitis</i>	–	R	–	–	–	–	–	–	–	R	–	–
4.5	Diğer koagülaz-negatif stafilokoklar ve <i>Staphylococcus aureus</i>	R	–	–	R ^a	–	–	–	–	–	–	–	–
4.6	<i>Streptococcus</i> spp.	R	R	R	R ^a	R	R	R	–	–	–	–	R
4.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R ^a	R	R	R	R	–	–	–	R
4.8	<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	R	R	R	R ^{a,b}	R	–	–	–	–	–	–	R
4.9	<i>Enterococcus faecium</i>	–	R	R	–	–	–	–	–	–	R	–	–
4.10	<i>Corynebacterium</i> spp.	–	–	–	–	–	–	–	R	R	–	–	–
4.11	<i>Listeria monocytogenes</i>	–	–	–	–	–	–	–	R	R	–	–	–
4.12	<i>Leucunostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.	–	–	–	–	–	–	–	R	–	–	–	–
4.13	<i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i>)	–	–	–	–	–	–	–	R	–	–	–	–
4.14	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	–	–	–	–	–	–	–	R	–	–	–	–

R, dirençli.

^a Aminoglikozidlere düşük düzey direnç. Aminoglikozidlerin hücre duvarı inhibitörleri (penisilinler ve glikopeptidler) ile kombinasyonları hücre duvarı inhibitörlerine duyarlı olan ve aminoglikozidlere yüksek düzey direnç göstermeyen suşlarda sinerjistik ve bakterisidal etkilidir.

^b *Enterococcus faecium* aminoglikozidlere düşük düzey direnç ek olarak, (gentamisin, amikasin, arbekasin ve streptomisin dışındaki) aminoglikozidlerle penisilinler veya glikopeptidler arasında sinerjinin kaybına neden olan kromozomal AAC(6')-I enzimini üretir.

Tablo 5. Gram negatif bakterilerde alışılmadık fenotipler.

Kural no	Bakteriler	Alışılmadık fenotipler
5.1	Tüm <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Proteae</i> ve <i>Serratia marcescens</i> hariç)	Kolistine dirençli ^{a,b} Florokinolonlara ve/veya karbapenemlere dirençli
5.2	<i>Salmonella</i> Typhi	
5.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter</i> spp.	Kolistine dirençli ^a
5.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	3. kuşak sefalosporinlerden birine, karbapenemlere, florokinolonlara dirençli
5.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	3. kuşak sefalosporinlerden birine ve/veya florokinolonlara dirençli
5.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	3. kuşak sefalosporinlerden birine ve/veya florokinolonlara dirençli
5.7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Spektinomisine ve/veya azitromisine dirençli

^a Kolistin direncinin nadir olmadığı ülkeler hariç.

^b Bazı *Salmonella* serotiplerinin kolistin MİK değerleri sınır değerinin biraz üzerindedir ($S \leq 2$; $R > 2$ mg/L).

direnç mekanizması uyarınca raporda yapılacak değişiklikleri tanımlayan kurallar dizisini içerir^(3,5-7). Saptanabilecek direnç mekanizmaları test edilen antibiyotiklere bağlı olduğundan, laboratuvarlar test edecekleri antibiyotikleri dikkatle seçmelidir. Bu konuda verilebilecek en iyi

örneklerden biri stafilokok suşlarında tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığın sadece penisilin ve sefoksitin test edilmesiyle belirlenebilmesidir: penisiline duyarlı stafilokok suşları tüm beta beta-laktamlara duyarlıdır, penisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı suşlarda

Tablo 6. Gram pozitif bakterilerde alışılmadık fenotipler.

Kural no	Bakteriler	Alışılmadık fenotipler
6.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomisin, teikoplanin, telavansin, dalbavansin, oritavansin, daptomisin, linezolid, tedizolid, kinupristin-dalfopristin ve/veya tigesikline dirençli.
6.2	Koagülaz-negatif stafilokoklar	Vankomisin, telavansin, dalbavansin, oritavansin, daptomisin, linezolid ^a , tedizolid ^a , kinupristin-dalfopristin ^a ve/veya tigesikline dirençli.
6.3	<i>Corynebacterium</i> spp.	Vankomisin, teikoplanin, telavansin, dalbavansin, oritavansin, daptomisin, linezolid, tedizolid, kinupristin-dalfopristin ve/veya tigesikline dirençli.
6.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Karbapenemler, vankomisin, teikoplanin, telavansin, dalbavansin, oritavansin, daptomisin, linezolid, tedizolid, kinupristin-dalfopristin ve/veya tigesikline dirençli.
6.5	Grup A, B, C ve G β -hemolitik streptokoklar	Penisilin, sefalosporinler, vankomisin, teikoplanin, telavansin, dalbavansin, oritavansin, daptomisin, linezolid, tedizolid, kinupristin-dalfopristin ve/veya tigesikline dirençli.
6.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Daptomisin, linezolid ve/veya tigesikline dirençli. Teikoplanine dirençli ama vankomisine dirençli değil.
6.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampisiline dirençli.
6.8	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> ve <i>Enterococcus avium</i>	Kinupristin-dalfopristine duyarlı, bu durumda yanlış tanımlama olasılığı düşünülmelidir. Eğer ampisiline de dirençliyse suş neredeyse kesinlikle <i>E. faecium</i> 'dur.

^a Linezolid, tedizolid veya kinupristin-dalfopristine dirençli koagülaz-negatif stafilokok suşlarının nadir olmadığı ülkeler hariç.

Tablo 7. Anaerob bakterilerde alışılmadık fenotipler.

Kural no	Bakteri	Alışılmadık fenotipler
7.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Metronidazole dirençli.
7.2	<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol, vankomisin ve/veya fidaksomisine dirençli.

R, dirençli.

beta-laktamaz üretimi mevcuttur, bu suşlar penisilinaza dayanıksız penisilinlere dirençli (penisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, tikarsilin gibi), penisilinaza dayanıklı penisilinlere (oksasilin, nafsilin, kloksasilin gibi), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına, sefemlere ve karbapenemlere duyarlıdır. Penisilin ve sefoksitine dirençli suşlar ise metisiline dirençli olarak adlandırılır ve bu suşlar tüm beta-laktamlara (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a etkili seftarolin ve seftobiprol gibi yeni sefalosporinler hariç) ve beta-laktam/beta-

laktamaz inhibitör kombinasyonlarına dirençli kabul edilirler.

Yorumlama kuralları kullanılarak; test edilen bir antibiyotiğin duyarlılık sonucu ile test edilmeyen antibiyotiklerin duyarlılıkları öngörülebilir (örneğin tetrasikline duyarlı bakterilerin minosiklin ve doksisikline de duyarlı olduklarının kabul edilmesi), uygun olmayan duyarlılık sonuçları saptanarak bildirimi kısıtlanabilir (örneğin birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere duyarlı *Escherichia coli* suşlarında üçüncü kuşak

sefalosporinlerden birine direnç gözlenmesi), belirlenen direnç mekanizmasına göre sonuçlar duyarlıdan orta-duyarlı/dirençliye veya orta-duyarlıdan dirençliye çevrilebilir (örneğin indüklenabilir klindamisin direnci saptandığı durumlarda duyarlı olarak saptanan klindamisin duyarlılık sonucunun duyarlıdan dirençliye çevrilmesi). Yorumlama kurallarını gerektiği gibi kullanabilmek için bazen klinik kullanımı olmayan antibiyotikleri test etmek gerekebilir.

Yorumlama kurallarının dayanağını oluşturan kanıtlar bazen kesin değildir ve gerçekleştirilmesi gereken en uygun klinik eylemin ne olduğu hakkında görüş ayrılıkları bulunabilmektedir. Bu kurallar mevcut yayınlarda belirtilen kanıtlara dayanmaktadır ve kanıtların kalitesinin değerlendirilmesi ve her bir kural için geçerli istisnai durumların tanımlanması gerekmektedir. EUCAST yorumlama kuralları tablolarında (Tablo 8-13)⁽¹⁾ kuralların kanıt düzeyleri aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

- A. Test sonucunun duyarlı olarak bildiriminin klinik başarısızlığa yol açacağı yönünde güçlü klinik kanıt mevcuttur.
- B. Klinik kanıt zayıftır ve sadece birkaç olgu bildirimine veya deneysel modellere dayanmaktadır. Test sonucunun duyarlı olarak bildirilmesinin klinik başarısızlığa yol açabileceği düşünülmektedir.
- C. Klinik kanıt mevcut değildir ama mikrobiyolojik veriler antibiyotiğin klinik kullanımından kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

Kurallar kullanılarak çıkarsama yapılan direnç mekanizması uyarınca sonuçlar duyarlıdan orta-duyarlıya/dirençliye veya orta-duyarlıdan dirençliye değiştirilebilir ama kurallar hiçbir zaman orta-duyarlı veya dirençli sonucu duyarlıya veya dirençli bir sonucu orta-duyarlıya çevirmeyi önermez. Bunun nedeni, henüz direnç saptanmamış olsa da daha önce tanımlanmamış yeni bir direnç mekanizmasının gelişmesinin

söz konusu olabilmesi ve buna bağlı tedavi başarısızlığı gözlenebilmesidir. Sonuç raporuna gerçekleştirilen eylemi açıklamak için yorum ya da özel epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları için uyarılar eklenebilir. Yapılması uygun olabilecek ileri testler için veya tanımlama ve duyarlılık testlerinin kontrolü için bakterinin referans laboratuvarına gönderilmesi için önerilerde bulunulabilir.

EUCAST uzman kurallarının uygulanabilmesi için klinik laboratuvarların bazı test gereksinimlerini karşılamaları gerekmektedir. Çoğu kuralın uygulanabilmesi için klinik gereksinim olmasa da bakterinin tür düzeyinde tanımlanması gerekmektedir. Yorumlama kuralları klinik kullanımı olmayan antibiyotiklerin de test edilmesini gerektirebildiğinden test edilen antibiyotiklerin çeşitliliği sağlanmalıdır. Bu kadar fazla sayıdaki kuralı akılda tutup, gerekli tüm durumlarda kullanmak bireyler için çok güç olduğundan her zaman uzman kurallara erişim sağlanabilmelidir. Bunu sağlamak üzere kurallar mümkünse laboratuvar bilgi sistemine dahil edilmelidir. Çoğu otomatize duyarlılık sistemi ve zon okuma sistemi bu kuralları yazılımı içerisinde bulundurmaktadır^(8,9).

“EUCAST Uzman Kurallar” dokümanı, Avrupa ulusal duyarlılık sınır değer komiteleri, EUCAST ulusal temsilcileri, eczacılık ve duyarlılık cihazları üretici firmaları, tanınmış uzmanlar ve diğerlerinin danışmanlığında bir uzman alt komite tarafından, EUCAST web sitesi üzerinden, açık danışma yoluyla hazırlanmıştır. Kuralların EUCAST MİK sınır değerleri ile çelişmemesi gerekmektedir ancak uzman kuralların kullanımı ile elde edilen deneyimin ışığında ve yıllar içerisinde yeni direnç mekanizmalarının gelişmesine bağlı olarak uzman kuralların değiştirileceği beklenmelidir.

Beta-laktam antibiyotikler için yorumlama kuralları: Peptidoglikan sentezinde görevli

Tablo 8. β-laktam antibiyotikler ve Gram pozitif koklar için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
8.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Oksasilin, sefoksitin (disk difüzyon) veya <i>mecA</i> geni veya PBP2a saptanması	Tüm β-laktamlar	EĞER (oksasilin, sefoksitin veya <i>mecA</i> geni veya PBP2a saptanmasıyla belirlenen) izoksazolil penisilinlere dirençli ise O ZAMAN PBP2a'ya düşük afinite göstermelerine bağlı olarak metisiline dirençli stafilocok tedavisi için özel kullanım izni bulunmayanlar dışında tüm β-laktamlara dirençli olarak bildir	(<i>mecA</i> geni tarafından kodlanan) PBP2a üretimi seftobiprol ve seftarolin dışındaki β-laktamlara karşı çapraz dirence yol açar.	A	[10, 11]
8.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Benzilpenisilin ve β-laktamaz saptanması)	İzoksazolil penisilinler ve β-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar dışındaki penisilinler	EĞER benzilpenisiline dirençli ise veya EĞER β-laktamaz üretimi saptandı ise O ZAMAN izoksazolil penisilinler ve β-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar dışındaki tüm penisilinlere, MİK değeri ne olursa olsun, dirençli olarak bildir	β-laktamaz üretiminin test edilmesi önerilmemektedir; çoğu ülkede β-laktamaz üreten suşların sıklığı >%90'dır ve β-laktamaz üretiminin test edilmesinin teknik sorunları bulunmaktadır. Bu durumda tüm suşların benzilpenisilin, ampicilin ve amoksisiline dirençli olarak bildirilmeleri uygun olarak değerlendirilebilir.	C	[43]
8.3	β-hemolitik streptokoklar (grup A, B, C, G)	Benzilpenisilin	Aminopenisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler	EĞER benzilpenisiline duyarlı ise O ZAMAN aminopenisilinlere, sefalosporinlere ve karbapenemlere duyarlı olarak bildir	Nadiren grup B streptokok izolatlarında penisilinlere azalmış duyarlılık bulunabilir. Grup B streptokoklar dışında β-laktamlara direnç bildirilmemiştir (benzilpenisilin MİK değeri ≤1 mg/L).	C	[13, 44, 45]
8.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Oksasilin (disk difüzyon)	Benzilpenisilin, aminopenisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler	EĞER oksasilin disk tarama testi ile dirençli ise O ZAMAN benzilpenisilin ve diğer ilgili β-laktamlar için MİK değeri belirle	Mozaik PBP'lerin üretimi çeşitli β-laktam direnci örneklerine neden olur. Her ilacın sonucu değerlendirildiği gibi bildirilmelidir.	B	[15, 46]
8.5	Viridans grup streptokoklar	Benzilpenisilin	Aminopenisilinler ve sefotaksim veya seftriakson	EĞER benzilpenisiline dirençli ise O ZAMAN ampicilin (veya amoksisilin) ve sefotaksim (veya seftriakson) için MİK değeri belirle ve sonuçlar benzilpenisilin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenemeyeceğinden her antibiyotik için sonucu bulduğun gibi bildir	Mozaik PBP'lerin üretimi çeşitli β-laktam direnci örneklerine neden olur.	C	[47, 48]
8.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Ampicilin	Üreidopenisilinler ve karbapenemler	EĞER ampiciline dirençli ise O ZAMAN üreidopenisilinler ve karbapenemlere dirençli olarak bildir	PBP5 değişiklikleri β-laktamlara azalmış afiniteye neden olur. Bir kaç ülkeden β-laktamaz üreten suşlar bildirilmiştir.	C	[49, 50]

PBP, penisilin bağlayan protein.

enzimler olan penisilin bağlayan proteinlerle (PBP) etkileşerek etki gösteren beta-laktam antibiyotikler için en sık rastlanan direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir. Ayrıca, antibiyotığın hedef bölgesinde (PBP) meydana gelen değişiklikler, porin değişiklikleri ve dışa atım pompaları da dirence neden olabilir.

Stafilokoklar. Stafilokoklarda penisilinaza dayanıksız penisilin türevlerine karşı dirence yol açan beta-laktamaz (penisilnaz) üretimi çok sıktır (> %90). Stafilokoklar *mecA* geni tarafından kodlanan PBP2a ile penisilinaza dayanıklı penisilinlere ve diğer beta-laktamlara da direnç geliştirebilirler⁽¹⁰⁾. Bu sebeple, metisilin, oksasi-

Tablo 9. β -laktam antibiyotikler ve *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
9.1	<i>Enterobacteriaceae</i>	Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefepim, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam	Amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam	EĞER üçüncü kuşak (seftotaksim, seftriakson, seftazidim) veya dördüncü kuşak (sefepim) oksimino-sefalosporinlerden herhangi birine orta-duyarlı veya dirençli VE amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktama duyarlı ise O ZAMAN test sonucunu olduğu gibi bildir ve üriner sistem enfeksiyonları dışındaki enfeksiyonlar için tedavi sonucunun belirsizliğine ilişkin bir uyarı notu ekle	Bir penisilinin bir β -laktamaz inhibitörü ile kombinasyonu ESBL üreten suşlar için genellikle duyarlı olarak kategorize edilir. İdrar yolu enfeksiyonları ve bunlara sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları hariç bu kombinasyonların ESBL üreten suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılması üzerinde tartışmalar devam etmektedir ve dikkatle değerlendirilmelidir. Tikarsilin-klavulanat için yayımlanmış bir kanıt bulunmamaktadır.	B	[51, 52]
9.2	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> spp. ve <i>Morganella morganii</i>	Sefotaksim, seftriakson ve seftazidim	Sefotaksim, seftriakson ve seftazidim	EĞER seftotaksim, seftriakson veya seftazidim <i>in vitro</i> duyarlı ise O ZAMAN dirençli suşların seçilmesi riski bulunduğundan tedavide seftotaksim, seftriakson veya seftazidimin tek başına kullanılmasından kaçınılması gerektiği notu sonuca eklenmeli veya bu antibiyotikler için duyarlılık testi sonuçları bildirilmemelidir	AmpC-dereprese, sefalosporin dirençli mutantlar tedavi sırasında seçilebilir. Bir üçüncü kuşak sefalosporinin bir aminoglikozitle kombine kullanımı da dirençli mutantların seçilmesine bağlı olarak tedavi başarısızlığına neden olabilir. Ancak kinolonlarla kombinasyonun koruyucu olduğu belirlenmiştir. Seçilme riski sefepim ve sepirom için yoktur veya çok azalmıştır.	A (<i>Enterobacter</i>), B (diğerleri)	[22, 23]
9.3	<i>Enterobacteriaceae</i> (ağırlıklı olarak <i>Klebsiella</i> spp. ve <i>Escherichia coli</i>)	Tikarsilin, piperasilin	Piperasilin	EĞER tikarsiline dirençli ama piperasiline duyarlı ise O ZAMAN piperasilin dirençli olarak değiştirilmelidir	Tikarsilini hidrolize eden β -laktamaz piperasilini de parçalar ama ifade düşük düzeyde ise direnç belirgin olmayabilir. Bu penisilinleri içeren inhibitör kombinasyonları için geçerli değildir.	C	[53, 54]

ESBL, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz.

lin ve/veya sefoksitine dirençli bulunan suşlar ile *mecA* veya PBP2a için pozitif olduğu septan suşlar - anti-MRSA etkili ilaçlar hariç - tüm beta-laktam antibiyotikler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları için dirençli olarak bildirilirler⁽¹¹⁾. Nadiren penisilinazın aşırı üretimi oksasiline sınırda dirence yol açabilir,

mecA geni negatif olan bu suşlarda sefoksitine duyarlılık korunmaktadır⁽¹²⁾.

Streptokoklar. Beta-hemolitik streptokokların beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıklarını korudukları kabul edilse de, B grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisiline azalmış duyarlılık

Tablo 10. β -laktam antibiyotikler ve diğer Gram negatif bakteriler için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
10.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampisilin veya amoksisilin (ve β -laktamaz üretiminin saptanması)	Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin	EĞER β -laktamaz pozitif ise O ZAMAN ampisilin, amoksisilin ve piperasilini dirençli olarak bildir	Ampisilin amoksisilin için sınıf temsilcisidir. β -laktamaz üretimine bağlı ampisilin direnci disk difüzyon yöntemi ile tanımlanamayabilir. β -laktamaz üretimi kromojenik bir testle incelenmelidir.	A	[55, 56]
10.2	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampisilin veya amoksisilin (ve β -laktamaz üretiminin saptanması)	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefuroksim, sefuroksim-aksetil, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam	EĞER β -laktamaz negatif ama ampisiline dirençli (BLNAR) ise O ZAMAN ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, sefaklor, sefuroksim ve sefuroksim aksetili dirençli olarak bildir	BLNAR suşlarda PBP'ler β -laktamlar için düşük afiniteye sahiptir. Piperasilin ve piperasilin-tazobaktam PBP-ilişkili direnç mekanizmalarından az etkilenir gibi gözükse de klinik etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır.	C	[24, 25, 57]
10.3	<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksisilin-klavulanat (ve β -laktamaz üretiminin saptanması)	Ampisilin-sulbaktam, sefaklor, sefuroksim, sefuroksim-aksetil, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam	EĞER β -laktamaz pozitif ve amoksisilin-klavulanat dirençli (BLPACR) ise O ZAMAN ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefaklor, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, sefuroksim ve sefuroksim aksetili dirençli olarak bildir	BLPACR suşlar β -laktamaz üretir ve PBP'ler β -laktamlar için düşük afiniteye sahiptir. Piperasilin ve piperasilin-tazobaktam PBP-ilişkili direnç mekanizmalarından az etkilenir gibi gözükse de klinik etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır.	C	[24, 57]
10.4	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Benzilpenisilin, ampisilin veya amoksisilin (ve β -laktamaz üretiminin saptanması)	Benzilpenisilin, ampisilin ve amoksisilin	EĞER β -laktamaz üretimi pozitif ise O ZAMAN benzilpenisilin, ampisilin ve amoksisilini dirençli olarak bildir	Penisilin direnci plazmid tarafından kodlanan (TEM-1) β -laktamaz üretimi ile ilişkili olabilir. PBP'lere afiniteyi etkileyen kromozomal mutasyonlar, azalmış geçirgenlik veya eflüks de β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı dirence neden olabilir. β -laktamaz negatif suşlarda penisilin duyarlılığı sınır değerler uyarınca belirlenir.	A	[58–60]

PBP, penisilin bağlayan protein.

bildirilmiştir⁽¹³⁾. *Streptococcus pneumoniae*'de ise değişmiş PBP üretimine bağlı olarak penisilin direnci yaygındır⁽¹⁴⁾. *S. pneumoniae* suşlarında oksasiline diski benzilpenisiline duyarlılığı taramak için kullanılmaktadır ancak oksasiline dirençli suşlar penisiline duyarlı olabileceğinden yararı sınırlıdır.

Enterokoklar. Tüm enterokoklar sefalosporinlere karşı doğal dirençlidir. Enterokoklarda enzimatik direnç (beta-laktamaz üretimi) oldukça nadirdir, baskın mekanizma değişmiş PBP üretimidir. PBP5'teki değişikliklere bağlı olarak *Enterococcus faecium* suşlarının çoğu ampisiline dirençlidir⁽¹⁵⁾.

Tablo 11. Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
11.1	Tüm	Eritromisin	Azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin	EĞER eritromisine duyarlı, orta-duyarlı veya dirençli ise O ZAMAN azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin için de aynı duyarlılık sonucunu bildir	Eritromisin 14-üyel ve 15-üyel halkasal makrolidler için sınıf temsilcisidir. Eritromisin direnci genellikle <i>erm</i> genleri tarafından kodlanan ve makrolid–linkozamid–strep togramin B (MLS _B) fenotipine yol açan ribozomal metilaz enzimi üretimine veya bir efluks pompasının üretilmesine bağlıdır. Her iki durumda da eritromisin ve diğer 14-üyel ve 15-üyel halkasal makrolidler arasında çapraz direnç vardır.	C	[28]
11.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Eritromisin ve klindamisin	Klindamisin	EĞER eritromisine dirençli ama klindamisine duyarlı ise O ZAMAN indüklenebilir MLS _B direnci için test yapılmalıdır. EĞER negatif ise O ZAMAN klindamisine duyarlı olarak bildirilmelidir. EĞER pozitif ise O ZAMAN klindamisine dirençli olarak bildir veya klindamisinle tedavi esnasında yapısal dirençli mutantların seçilmesine bağlı olarak klinik yantısızlık görülebileceği ve ciddi enfeksiyonlarda klindamisin kullanımından kaçınılmasının daha iyi olacağına ilişkin bir uyarı eşliğinde duyarlı olarak bildir	Makrolidlere dirençli ama klindamisine duyarlı stafilocoklarda indüklenebilir MLS _B fenotipine yol açan <i>erm</i> ribozomal metilaz üretimi veya efluks pompası ifadesi bulunmaktadır. İndüklenebilir MLS _B direnci durumunda klindamisinle yapısal dirençli mutantlar seçilebilir. Efluks bağlı direnç durumunda klindamisine dirençli mutantların seçilmesi olasılığı eritromisine duyarlı suşlar için olan riskten daha fazla değildir. MLS _B direncine sahip stafilocoklarda klindamisin kullanımı ile hem klinik başarısızlık hem de başarı bildirilmiştir. Disk difüzyon testinde eritromisin diskine bakan klindamisin zonunda düzleşme ile indüklenebilir MLS _B fenotipi tanımlanabilir.	B	[28, 29]
11.3	<i>Streptococcus</i> spp.	Eritromisin ve klindamisin	Klindamisin	EĞER eritromisine dirençli ama klindamisine duyarlı ise O ZAMAN indüklenebilir MLS _B direnci için test yapılmalıdır. EĞER pozitifse tedavi sırasında direnç gelişebileceğine ilişkin bir uyarı eşliğinde klindamisini duyarlı olarak bildir	Streptokoklarda makrolid direnci MLS _B fenotipine yol açan <i>erm</i> ribozomal metilaz üretimine veya <i>mef(A)</i> sınıfı genlerce kodlanan atım pompası üretimine bağlı olabilir. İndüklenebilir MLS _B direnci durumunda klindamisin <i>erm</i> geni ifadesinin özelliğine göre etkinliğini koruyabilir ya da korumayabilir. Atıma bağlı direnç durumunda klindamisine dirençli mutantların seçilmesi olasılığı eritromisine duyarlı suşlar için olan riskten daha fazla değildir. Disk difüzyon testinde eritromisin diskine bakan klindamisin zonunda düzleşme ile indüklenebilir MLS _B fenotipi tanımlanabilir. Ancak tedavi başarısızlığına ilişkin klinik kanıt bulunmasına karşın ciddi enfeksiyonların tedavisinde klindamisin kullanımından kaçınılmalıdır.	C	[28]
11.4	<i>Peptostreptococcus</i> spp. ve <i>Bacteroides</i> spp.	Eritromisin ve klindamisin	Klindamisin	EĞER eritromisin MİK değeri <i>Peptostreptococcus</i> spp. için >8 mg/L veya <i>Bacteroides</i> spp. için >32 mg/L ama klindamisin duyarlı ise O ZAMAN klindamisini dirençli olarak bildir	<i>Peptostreptococcus</i> spp. ve <i>Bacteroides</i> spp.'de makrolidlere direnç genellikle MLS _B fenotipine yol açan ribozomal <i>erm</i> metilaz üretimine bağlıdır. İndüklenebilir MLS _B direnci durumunda klindamisin direncinin <i>in vitro</i> ifadesi zayıftır ve bu antibiyotikler etkili kabul edilmemelidir.	C	[61, 62]
11.5	<i>Staphylococcus</i> spp.	Klindamisin	Kinupristin-dalfopristin	EĞER klindamisine dirençli ise O ZAMAN kinupristin-dalfopristinin bakterisidal etkinliğinin azaldığına ilişkin bir uyarıda bulun	(Eritromisin direncine eşlik eden) klindamisin direnci yapısal MLS _B direnci fenotipinin göstergesidir. Streptogramin B-tip faktörüne olan çapraz direnç, kinupristin-dalfopristin kombinasyonunun bakterisidal aktivitesinde azalmaya neden olur. Stafilocok endokarditi deneysel modellerinde yapısal MLS _B dirençli suşlarla enfekte hayvanların tedavisi için kinupristin-dalfopristinin <i>in vivo</i> etkinliği hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.	C	[30, 63, 64]

Tablo 12. Aminoglikozidler için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
12.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Kanamisin	Amikasin	EĞER kanamisin MİK değeri >8 mg/L ise O ZAMAN amikasinini dirençli olarak bildir	Kanamisine direnç genellikle APH(3'')-I-3, ANT(4'')(4'')-I veya çift fonksiyonlu APH(2'')-AAC(6) enzimlerinin üretilmesine bağlıdır ve bu MİK değerlerinden bağımsız olarak kanamisin ve amikasinin, β-laktamlar ve glikopeptidlerle sinerjistik etkilerinin kaybı anlamına gelir	C	[65, 66]
12.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Tobramisin	Kanamisin ve amikasin	EĞER tobramisine dirençli ise O ZAMAN kanamisin ve amikasinini dirençli olarak bildir	Tobramisine direnç genellikle ANT(4'')(4'')-I veya çift fonksiyonlu APH(2'')-AAC(6) enzimlerinin üretilmesine bağlıdır ve bu MİK değerlerinden bağımsız olarak kanamisin, tobramisin ve amikasinin, β-laktamlar ve glikopeptidlerle sinerjistik etkilerinin kaybı anlamına gelir	C	[67]
12.3	<i>Staphylococcus</i> spp.	Gentamisin	Tüm aminoglikozidler	EĞER gentamisine dirençli ise O ZAMAN tüm aminoglikozidlere dirençli olarak bildir	Gentamisine direnç genellikle çift fonksiyonlu APH(2'')-AAC(6) enziminin üretilmesine bağlıdır ve bu MİK değerlerinden bağımsız olarak (streptomisin ve arbekasin hariç) tüm aminoglikozidlerin, β-laktamlar ve glikopeptidlerle sinerjistik etkilerinin kaybı anlamına gelir	B	[67, 68]
12.4	<i>Enterococcus</i> spp. ve <i>Streptococcus</i> spp.	Streptomisin	Streptomisin	EĞER streptomisine yüksek düzey direnç (MİK >512 mg/L) saptandı ise O ZAMAN streptomisine yüksek düzey dirençli olarak bildir	Yüksek düzey direnç ANT(6) veya diğer enzimlerin üretilmesi veya ribozomal mutasyonlar varlığına işaret eder. Streptomisine yüksek düzey dirençli enterokoklarda streptomisin ve β-laktamlar arasında sinerjistik etki bulunmamaktadır	A (<i>Enterococcus</i>), C (<i>Streptococcus</i>)	[69]
12.5	<i>Enterococcus</i> spp. ve <i>Streptococcus</i> spp.	Kanamisin	Amikasin	EĞER kanamisine yüksek düzey direnç (MİK >512 mg/L) saptandı ise O ZAMAN amikasinine yüksek düzey dirençli olarak bildir	Kanamisine yüksek düzey direnç genellikle APH(3'')-I-3 veya çift işlevli APH(2'')-AAC(6) enzimlerinin üretilmesine bağlıdır ve bu MİK değerlerinden bağımsız olarak kanamisin ve amikasinin, β-laktamlar ve glikopeptidlerle sinerjistik etkilerinin kaybı anlamına gelir	B (<i>Enterococcus</i>), C (<i>Streptococcus</i>)	[70, 71]
12.6	<i>Enterococcus</i> spp. ve <i>Streptococcus</i> spp.	Gentamisin	Streptomisin hariç tüm aminoglikozidler	EĞER gentamisine yüksek düzey direnç (MİK >128 mg/L) saptandı ise O ZAMAN streptomisin hariç tüm aminoglikozidlere yüksek düzey dirençli olarak bildir	Gentamisine yüksek düzey direnç genellikle çift fonksiyonlu APH(2'')-AAC(6) enziminin üretilmesine bağlıdır ve bu MİK değerlerinden bağımsız olarak (streptomisin ve arbekasin hariç) tüm aminoglikozidlerin, β-laktamlar ve glikopeptidlerle sinerjistik etkilerinin kaybı anlamına gelir	A (<i>Enterococcus</i>), C (<i>Streptococcus</i>)	[69, 72]
12.7	Tüm <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter baumannii</i>	Tobramisin, gentamisin ve amikasin	Amikasin	EĞER tobramisine orta-duyarlı veya dirençli ve gentamisin ve amikasinine duyarlı ise O ZAMAN amikasinini <i>Enterobacteriaceae</i> için orta-duyarlı, <i>Pseudomonas</i> spp. ve <i>Acinetobacter</i> spp. için dirençli olarak bildir	Kazanılmış AAC(6'')-I enziminin üretilmesi amikasinini değişikliğe uğratsa da fenotipik dirence yol açmayabilir	C	[73–77]
12.8	Tüm <i>Enterobacteriaceae</i>	Gentamisin ve diğer aminoglikozidler	Gentamisin	EĞER gentamisine orta-duyarlı ve diğer aminoglikozidlere duyarlı ise O ZAMAN gentamisine dirençli olarak bildir	AAC(3)-I enziminin ifadesi düşük olabilir ve suşlarda gentamisine azalmış duyarlılık bulunabilir	C	[36, 78]
12.9	Tüm <i>Enterobacteriaceae</i>	Tobramisin, gentamisin ve amikasin	Tobramisin	EĞER tobramisine orta-duyarlı, gentamisine dirençli ve amikasinine duyarlı ise O ZAMAN tobramisini dirençli olarak bildir	ANT(2'') enziminin ifadesi düşük olabilir ve suşlarda tobramisine azalmış duyarlılık bulunabilir	C	[36, 79]
12.10	Tüm <i>Enterobacteriaceae</i>	Netilmisin ve gentamisin	Netilmisin	EĞER netilmisine orta-duyarlı ve gentamisin ve tobramisine orta-duyarlı veya dirençli ise O ZAMAN netilmisini dirençli olarak bildir	AAC(3'')-II veya AAC(3'')-IV enziminin ifadesi düşük olabilir ve suşlarda netilmisine azalmış duyarlılık gözlenebilir	C	[36, 74]

Tablo 13. Kinolonlar için yorumlama kuralları.

Kural no	Bakteriler	Test edilen antibiyotikler	Etkilenen antibiyotikler	Kural	İstisnalar, bilimsel dayanak ve yorumlar	Kanıt düzeyi	Kaynaklar
13.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER ofloksasin veya siprofloksasine dirençli ama levofloksasin veya moksifloksasine dirençli değil ise O ZAMAN kinolonlarla tedavi sırasında direnç gelişebileceğine ilişkin uyarıda bulun	<i>griA</i> geninde en az bir hedef mutasyonu kazanılması	C	[37, 80]
13.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Levofloksasin ve moksifloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER levofloksasin veya moksifloksasine dirençli ise O ZAMAN tüm florokinolonlara dirençli olarak bildir	<i>griA</i> ve <i>gyrA</i> genlerinde kombine mutasyonların kazanılması tüm florokinolonlara karşı tam veya kısmi çapraz direnç neden olur	C	[80–82]
13.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER ofloksasin veya siprofloksasine dirençli ama levofloksasin veya moksifloksasine dirençli değil ise O ZAMAN birinci basamak mutasyon kazanılmasının diğer kinolonlarla tedavi sırasında direnç gelişmesine neden olabileceğine ilişkin uyarıda bulun	En az bir hedef mutasyonu kazanılması, örneğin <i>parC</i> (<i>parE</i>) geninde. İlk basamak mutasyonlar norfloksasinin test edilmesiyle daha güvenilir bir biçimde saptanabilir	C	[83–86]
13.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Levofloksasin ve moksifloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER levofloksasin veya moksifloksasine dirençli ise O ZAMAN tüm florokinolonlara dirençli olarak bildir	Kombine mutasyonların kazanılması, örneğin <i>parC</i> ve <i>gyrA</i> genlerinde, tüm florokinolonlara karşı tam veya kısmi çapraz direnç neden olur	B	[87]
13.5	<i>Enterobacteriaceae</i>	Siprofloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER siprofloksasine dirençli ise O ZAMAN tüm florokinolonlara dirençli olarak bildir	En az iki hedef mutasyonu kazanımı; sadece <i>gyrA</i> geninde veya <i>gyrA</i> genine ek olarak <i>parC</i> geninde. İstisnai olarak AAC(6')-Ib-cr enziminin üretilmesi siprofloksasini etkileyebilir ama levofloksasini etkilemez.	B	[88]
13.6	<i>Salmonella</i> spp.	Siprofloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER siprofloksasin MİK değeri >0.06 mg/L ise O ZAMAN tüm florokinolonlara dirençli olarak bildir	<i>gyrA</i> geninde en az bir hedef mutasyonu kazanılmasına bağlı olarak gelişen direnç olgularında florokinolonlarla tedavinin klinik başarısızlık ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulunmaktadır	A (<i>Salmonella typhi</i>), B (diğer <i>Salmonella</i> spp.)	[89–91]
13.7	<i>Haemophilus influenzae</i>	Nalidiksik asit	Tüm florokinolonlar	EĞER nalidiksik asit disk difüzyon tarama testinde dirençli ise O ZAMAN tedavide kullanılacak florokinolonun (ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin veya moksifloksasin) MİK değerini belirle	<i>H. influenzae</i> 'de hedef topoizomeras mutasyonlarına bağlı gelişen florokinolonlara azalmış duyarlılık nalidiksik asit testi ile daha güvenilir olarak belirlenebilir. Bu organizmada yüksek düzey florokinolon direnci nadiren tanımlanmıştır. Bu suşların klinik önemine ilişkin kanıt oluşturma dek bunlar dirençli olarak bildirilmelidir	C	[92, 93]
13.8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Siprofloksasin ve ofloksasin	Tüm florokinolonlar	EĞER siprofloksasin veya ofloksasine dirençli ise O ZAMAN tüm florokinolonlara dirençli olarak bildir	En az iki hedef mutasyonu kazanılması; ya sadece <i>gyrA</i> geninde ya da <i>gyrA</i> genine ek olarak <i>parC</i> geninde	C	[94]

Enterobacteriaceae. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten suşlar için tanımlanan “ESBL üreten suşlar tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençlidir” kuralı, 2010 yılında CLSI tarafından sefalosporin sınır değerlerinin değiştirilmesi (düşürülmesi) ve gerçekleştirilen farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar sayesinde terk edilmiştir. EUCAST da aynı görüşte hareket etmiştir. ESBL üreten suşların uzun bir süre sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmelerinin aşırı karbapenem ve florokinolon tüketimine, dolayısıyla artan karbapenem direncine yol açtığı belirtilmektedir⁽¹⁶⁻²¹⁾. Sefalosporinlere benzer şekilde karbapenemler için de sınır değerleri CLSI tarafından 2010 yılında aşağı çekilmiş, bu sayede karbapenemaz üreten suşlar da dâhil olmak üzere, duyarlılık sonuçlarında herhangi bir değişiklik yapmadan bildirmek mümkün olmuştur. Kromozomal *ampC* geni taşıyan *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp. ve *Morganella morganii* suşlarında 3. kuşak sefalosporinlerin (sefotaksim, seftriakson, seftazidim gibi) tedavide tek başlarına kullanılmaları AmpC enziminin üretimini indükleyerek, enzimi aşırı üreten dereprese suşların oluşumuna yol açacağından kısıtlanmalıdır⁽²²⁾. Eğer tedavide 3. kuşak sefalosporin kullanılacaksa, direnç gelişme olasılığını düşürmek için tedaviye bir florokinolonun da eklenmesi önerilmelidir⁽²³⁾. Sefepim ve sefpirom ise AmpC enziminden etkilenmediğinden, dirençli suşların seçilmesine neden olmazlar.

Diğer Gram negatif bakteriler. *Haemophilus influenzae*’de ampisilin direnci sıklıkla TEM-1 beta-laktamaz üretimine bağlıdır ve bu suşlar ampisilin ve amoksisiline dirençli kabul edilmelidir⁽²⁴⁾. Beta-laktamaz üretmeyen suşlarda ampisilin direnci beta-laktamlara düşük afiniteli PBP üretimine neden olan *ftsI* genindeki mutasyonlara bağlıdır⁽²⁵⁾. Bu suşlar aminopenisilin/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına (amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbak-

tam ve piperasilin/tazobaktam), birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere dirençli kabul edilir^(26,27). *Neisseria gonorrhoeae* suşlarında β-laktamaz üreten suşlar benzilpenisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli kabul edilir.

Makrolid, linkozamid ve streptograminler için yorumlama kuralları: Her ne kadar bu antibiyotikler farklı moleküler yapılaraya sahip olsalar da, etki mekanizmaları benzer olduğundan ortak direnç mekanizmalarından etkilenirler. Eritromisin, 14 üyeli (klaritromisin) ve 15 üyeli (azitromisin) makrolidler için sınıf temsilcisidir. Direnç genellikle *erm* genleri tarafından kodlanan ve yapısal veya indüklenebilir makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) fenotipine yol açan ribozomal metilaz enzimleri veya dışa atım pompası (eritromisin direncine sebep olan ama klindamisin ve/veya streptogramin direncine yol açmayan M fenotipi) kaynaklıdır. Eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı stafilokok ve streptokok suşları indüklenebilir MLS_B direnci açısından incelenmelidir⁽²⁸⁾. Bu amaçla kullanılan D zon testinde pozitif sonuç (klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan tarafında zon çapında düzleşme) *erm* genine bağlı indüklenebilir MLS_B direncini gösterir, negatif sonuç (klindamisin diski çevresindeki zon çapının daireselliğini koruması) eritromisin direncinin *mef* geni ile ilişkili dışa atım pompasına bağlı olduğunu gösterir. İndüklenebilir MLS_B direnci saptanan suşların tedavisinde klindamisin veya linkomisin kullanımından kaçınılmalıdır, bu bir not ile klinisyene bildirilebilir veya sonuçlar dirençliye çevrilebilir⁽²⁹⁾. Eritromisin ve klindamisine dirençli stafilokok suşlarının kinupristin-dalfopristin kombinasyonuna da duyarlılığının azaldığı kabul edilir⁽³⁰⁾.

Aminoglikozitler için yorumlama kuralları: Aminoglikozitler 30S bakteri ribozomunda yer alan 16S rRNA alt birimine bağlanarak protein sentezini engellerler. Aminoglikozitlere dirence yol açan birçok farklı mekanizma bulunmakta-

dır; 1) azalmış geçirgenlik ve/veya pasif difüzyon, veya aktif transportu etkileyecek mutasyonlara bağlı olarak aminoglikozidlerin hücre dışında birikmesi, porin ve/veya lipopolisakkarid değişiklikleri; 2) ribozomal proteinlerde mutasyonlara ve üretilen yeni metilazların etkisine bağlı olarak hedef bölgede (ribozom) değişiklikler; 3) asetiltransferazlar (AAC grubu), fosfotransferazlar (APH grubu) ve nükleotidiltransferazlar (veya adeniltransferazlar) (ANT grubu) gibi aminoglikozidleri değiştiren enzimlerin üretimi⁽³¹⁻³⁵⁾. Azalmış geçirgenlik ve/veya dışa atım pompaları genellikle tüm aminoglikozidleri etkileyen düşük düzey direnç neden olur. Ribozomal mutasyonlar son derece nadirdir ve yüksek düzey direnç yol açmazlar. Aksine 16S rRNA metilasyonu yüksek düzey direnç yol açar ve genel olarak kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin etkiler⁽³⁶⁾. Aminoglikozidleri değiştiren enzimler direncin en sık rastlanan sebepleridir. Aminoglikozid değiştiren enzimlerin özelliklerine dayanarak oluşturulan yorumlama kuralları arasında; gentamisine dirençli bulunan stafilokok suşlarının tüm aminoglikozidlere dirençli kabul edilmesi ve gentamisine yüksek düzey dirençli (minimal inhibitör konsantrasyon >128 mg/L) bulunan enterokokların streptomisin dışında tüm aminoglikozidlere dirençli kabul edilmesi gösterilebilir.

Gram negatif bakteriler için kullanılan kurallar ise oldukça karışıktır ve güvenilirlik seviyeleri düşüktür (klinik kanıt yoktur ancak mikrobiyolojik veriler antibiyotiklerin klinik kullanımını engellemeyi önermektedir). Örneğin EUCAST tüm *Enterobacteriaceae* suşlarında gentamisinin orta-duyarlı, test edilen diğer aminoglikozidlerin duyarlı bulunduğu durumlarda, gentamisinin dirençli bildirilmesini önermektedir. Bu kuralın temeli olarak, suşun AAC(3)-I enzimi ürettiği olabileceği ve bu suşların gentamisine azalmış duyarlılık gösterdiği belirtilmektedir.

Florokinolonlar için yorumlama kuralları:

Florokinolonlar *gyrA* ve *gyrB* tarafından kodlanan DNA giraz (tip II topoizomeraaz) ve *parC* ve *parE* (stafilokoklarda *grlA* ve *grlB*) tarafından kodlanan topoizomeraaz IV ile etkileşirler. Topoizomeraaz mutasyonları (*gyrA* ve *parC*'de), porin değişikliği ve dışa atım pompası, florokinolonlara direnç gelişmesine neden olan kromozomal direnç mekanizmalarıdır. Topoizomeraaz mutasyonları basamak şeklinde birbirine eklenen mutasyonlar sonucu yüksek düzey direnç neden olmaktadır⁽³⁷⁾. Gram negatif bakterilerde plazmid geçişli kinolon direnci son yıllarda ortaya çıkmış ve sık gözlenmeye başlanmıştır. Tümünde direnç düşük düzeydedir ve tüm florokinolonları etkilemeyebilir. Plazmid geçişli direnç mekanizmalarından ilk tanımlanan *Qnr* proteinleridir. Çoğu *Enterobacteriaceae*'de olmak üzere bu proteine ait birçok aile tanımlanmıştır⁽³⁸⁾. Ayrıca, mutasyona uğrayan bir aminoglikozid değiştiren enzimin kinolonlara karşı da direnç yol açtığı belirlenmiştir⁽³⁹⁾. Bu enzim (AAC(6')-Ib-cr) siprofloksasin ve norfloksasine karşı direnç gelişmesine neden olmakta, ancak levofloksasin enzimden etkilenmemektedir⁽⁴⁰⁾. Ayrıca son dönemde tanımlanan plazmid geçişli QepA ve OqxAB dışa atım pompaları ile florokinolonlar için yorumlama kuralı geliştirmek daha da karmaşık bir hale gelmiştir^(41,42). Stafilokok türleri ve *S. pneumoniae* gibi Gram pozitif bakterilerde yaklaşım; düşük etkili florokinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin) dirençli, yüksek etkili florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) duyarlı saptandığında, florokinolonlarla tedavi sırasında direnç gelişebileceği uyarısının yapılması, yüksek etkili florokinolonlar da dirençli bulunduğu tüm florokinolonların dirençli olarak bildirilmesi yönündedir. EUCAST, *S. pneumoniae*'de birinci basamak mutasyonların saptanmasında norfloksasinin daha etkili olduğunu belirtmektedir. *Enterobacteriaceae* için siprofloksasine dirençli bulunan suşların tüm florokinolonlar

için dirençli olarak bildirilmesi önerilmekle birlikte, siprofloksasin direncine levofloksasini etkilemeyen AAC(6')-Ib-cr enziminin de yol açabileceği bilgisi eklenmektedir. Geçtiğimiz yıllarda *Enterobacteriaceae*'de florokinolon direnci için bir belirteç olarak kullanılan nalidiksik asit düşük duyarlılığı ile *qnr* ve diğer plazmid geçişli kinolon direnci mekanizmalarını saptayamadığı için terk edilmiş, onun yerine siprofloksasin sınır değerlerinde değişikliğe gidilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak; uzman kurallar ADT test sonuçlarını altta yatan direnç mekanizmasını açığa çıkarmak ve klinik gereklilik durumlarında sonuçlar üzerinde değişiklik yapmak için geliştirilmiştir. ADT sonuçlarının uzman kurallar ekseninde değerlendirilmesinin bir diğer önemli katkısı ise, yorumlayarak okumanın ADT için kalite kontrol anlamı da içeriyor olmasıdır. Uzman kurallar ayrıca, belirlenen direnç mekanizmaları sayesinde direnç epidemiyolojisinin izlenmesinde de yararlıdır. ADT sonuçlarında değişiklik yapılmasının gerektiği durumlar mevcut sınır değerlerinin tüm direnç mekanizmalarını saptamakta yetersiz kalmasından kaynaklanmaktadır. Sınır değerler sürekli geliştirilmektedir, bu sebeple bazı uzman kuralların zaman içerisinde değiştirileceği ya da gerekliliğini yitirecek olması kaçınılmazdır. Her ne kadar direnç mekanizmalarındaki çeşitlilik gün geçtikçe artsa da, klinik mikrobiyologlar güncel bilgileri yakından takip etmeli ve yorumlayarak okuma pratiğini klinik bir gereklilik olarak kabul ederek, mikrobiyoloji laboratuvarının günlük işleyişi içerisine dâhil etmelidir. Bu sayede hastalara uygulanan antibiyotik tedavisinin başarı şansı arttırılacağı gibi, antibiyotiklere direnç gelişmesinin azaltılacağı da öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:141-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes, Expert Rules Version 3.1, 2016. <http://www.eucast.org>.
3. Winstanley T, Courvalin P. Expert systems in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:515-56. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00061-10>
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.
5. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (Suppl 1): S26-34. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.1996.tb00872.x>
6. Courvalin P. Interpretive reading of antimicrobial susceptibility tests. *ASM News* 1992; 58:368-75.
7. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl 1): S87-102. http://dx.doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.87
8. Vedel G, Peyret M, Gayral JP, Millot P. Evaluation of an expert system linked to a rapid antibiotic susceptibility testing system for the detection of β -lactam resistance phenotypes. *Res Microbiol* 1996; 147:297-309. [http://dx.doi.org/10.1016/0923-2508\(96\)81390-8](http://dx.doi.org/10.1016/0923-2508(96)81390-8)
9. Livermore DL, Struelens, M, Amorim J, et al. Multicentre evaluation of the VITEK 2 advanced expert system for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:289-300. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/49.2.289>
10. Page MG. Anti-MRSA β -lactams in development. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 5:480-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2006.06.002>
11. Chambers HF, Sachdeva M, Kennedy S. Binding affinity for penicillin-binding protein 2a correlates with in vivo activity of β -lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1990; 162:705-10. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/162.3.705>
12. Montanari MP, Massidda O, Mingoia M, Varaldo PE. Borderline susceptibility to methicillin in *Staphylococcus aureus*: a new mechanism of resistance? *Microb Drug Resist* 1996; 2:257-60. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.1996.2.257>
13. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2890-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00185-08>
14. File TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): S31-41.

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01395.x>
15. **Fontana R, Ligozzi M, Pittaluga F, Satta G.** Intrinsic penicillin resistance in enterococci. *Microb Drug Resist* 1996; 2:209-13.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.1996.2.209>
 16. **Bin C, Hui W, Renyuan Z et al.** Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:351-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.015>
 17. **Endimiani A, Paterson DL.** Optimizing therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:646-55.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-996411>
 18. **Maglio D, Ong C, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP.** Determination of the in vivo pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1941-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.6.1941-1947.2004>
 19. **Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, et al.** Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis* 2002; 34:135-46.
<http://dx.doi.org/10.1086/324742>
 20. **Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.** Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206-12.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.6.2206-2212.2001>
 21. **Bhavnani SM, Ambrose PG, Craig WA, Dudley MN, Jones RN, SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.** Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54:231-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.09.011>
 22. **Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al.** *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:585-90.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-115-8-585>
 23. **Schwaber MJ, Graham CS, Sands BE, Gold HS, Carmeli Y.** Treatment with a broad-spectrum cephalosporin versus piperacillin-tazobactam and the risk for isolation of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1882-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.6.1882-1886.2003>
 24. **Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:368-89.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00040-06>
 25. **Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, et al.** Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1693-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.6.1693-1699.2001>
 26. **Morikawa Y, Kitazato M, Mitsuyama J, Mizunaga S, Minami S, Watanabe Y.** In vitro activities of piperacillin against β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1229-34.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.4.1229-1234.2004>
 27. **Kubota T, Higa F, Kusano N, et al.** Genetic analyses of β -lactamase negative ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* isolated in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59:36-41.
 28. **Leclercq R.** Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-92.
<http://dx.doi.org/10.1086/324626>
 29. **Lewis JS, Jorgensen JH.** Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40:280-5.
<http://dx.doi.org/10.1086/426894>
 30. **Batard E, Jacqueline C, Boutoille D, et al.** Combination of quinupristin-dalfopristin and gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: experimental rabbit endocarditis study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2174-78.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.7.2174-2178.2002>
 31. **Kotra LP, Haddad J, Mobashery S.** Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3249-56.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.12.3249-3256.2000>
 32. **Jana S, Deb JK.** Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006; 70:140-50.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00253-005-0279-0>
 33. **Vakulenko SB, Mobashery S.** Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:430-50.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.3.430-450.2003>
 34. **Doi Y, Arakawa Y.** 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 2007; 45:88-94.
<http://dx.doi.org/10.1086/518605>
 35. **Bonomo RA, Szabo D.** Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2): S49-56.
<http://dx.doi.org/10.1086/504477>
 36. **Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH.** Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57:138-63.
 37. **Jacoby GA.** Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 2): S120-6.
<http://dx.doi.org/10.1086/428052>
 38. **Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC.** The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:629-40.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70599-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70599-0)
 39. **Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA.**

- Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07322-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07322-4)
40. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006; 12:83-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm1347>
 41. Martínez-Martínez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodríguez-Martínez J, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6:685-711.
<http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.5.685>
 42. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *J Infect Chemother* 2011; 17:149-82.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2>
 43. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993; 6:866-94.
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199345060-00002>
 44. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 11:1526-34.
<http://dx.doi.org/10.1086/392496>
 45. Karlowsky JA, Jones ME, Mayfield DC, Thornsberry C, Sahm DF. Ceftriaxone activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated in US clinical microbiology laboratories from 1996 to 2000: results from The Surveillance Network (TSN) Database-USA. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 5:413-26.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00010-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00010-9)
 46. Nagai K, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of amino acid alterations in penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP affinities of penicillin, ampicillin, amoxicillin, cefditoren, cefuroxime, cefprozil, and cefaclor in 18 clinical isolates of penicillin-susceptible, -intermediate, and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 5:1273-80.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.5.1273-1280.2002>
 47. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 β -lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 5:285-9.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-302X.2002.170504.x>
 48. Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, Sahm DF, Bradley JS. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:3.
<http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-3-3>
 49. Weinstein MP, Mirrett S, Kannangara S, et al. Multicenter evaluation of use of penicillin and ampicillin as surrogates for in vitro testing of susceptibility of enterococci to imipenem. *J Clin Microbiol* 2004; 8:3747-51.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.8.3747-3751.2004>
 50. Ono S, Muratani T, Matsumoto T. Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 7:2954-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.7.2954-2958.2005>
 51. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2244-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00381-05>
 52. Rodríguez-Ba-o J, Navarro MD, Romero L, et al. Bacteremia due to extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1407-14.
<http://dx.doi.org/10.1086/508877>
 53. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10:867-78.
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/10.4.867>
 54. Jarlier V, Soussy CJ, Chanal M, et al. In vitro effect of piperacillin on aerobic bacteria. Variations according to the phenotypes of resistance to β -lactam antibiotics. *Press Med* 1986; 15:2272-8.
 55. Thomas WJ, McReynolds JW, Mock CR, Bailey DW. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis. *Lancet* 1974; 7852: 313.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)92617-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92617-8)
 56. Medeiros AA, O'Brien TF. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type B possessing a TEM-type β -lactamase but little permeability barrier to ampicillin. *Lancet* 1975; 7909:716-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)91630-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91630-X)
 57. Kim IS, Ki CS, Kim S, et al. Diversity of ampicillin resistance genes and antimicrobial susceptibility patterns in *Haemophilus influenzae* strains isolated in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:453-60.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00960-06>
 58. Dillon JA, Yeung KH. β -Lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 (Suppl): S125-33.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.2.Suppl.S125>
 59. Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. Mutations in *ponA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:769-77.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.3.769-777.2002>
 60. Olesky M, Zhao S, Rosenberg RL, Nicholas RA. Porin-mediated antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: ion, solute, and antibiotic permeation through PIB proteins with *penB* mutations. *J Bacteriol* 2006; 188:2300-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/JB.188.7.2300-2308.2006>
 61. Reig M, Fernández MC, Ballesta JP, Baquero F. Inducible expression of ribosomal clindamycin resistance in *Bacteroides vulgatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:639-42.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.36.3.639>
 62. Reig M, Moreno A, Baquero F. Resistance of

- Peptostreptococcus* spp. to macrolides and lincosamides: inducible and constitutive phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:662-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.36.3.662>
63. **Entenza JM, Drugeon H, Glauser MP, Moreillon P.** Treatment of experimental endocarditis due to erythromycin-susceptible or -resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with RP 59500. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1419-24.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.7.1419>
 64. **Fantin B, Leclercq R, Garry L, Carbon C.** Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinupristin-dalfopristin in vitro and in rabbits with experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:931-5.
 65. **Courvalin P, Davies J.** Plasmid-mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylates amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:619-24.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.11.4.619>
 66. **Le Goffic F, Baca B, Soussy CJ, Dublanchet A, Duval J.** ANT(4')I: a new aminoglycoside nucleotidyltransferase found in *Staphylococcus aureus*. *Ann Microbiol (Paris)* 1976; 127:391-9.
 67. **Martel A, Moreau N, Capmau ML, Soussy CJ, Duval J.** 2''-O-phosphorylation of gentamicin components by a *Staphylococcus aureus* strain carrying a plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12:26-30.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.12.1.26>
 68. **Asseray N, Caillon J, Roux N, et al.** Different aminoglycoside-resistant phenotypes in a rabbit *Staphylococcus aureus* endocarditis infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1591-3.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.5.1591-1593.2002>
 69. **Chow JW.** Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000; 31:586-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/313949>
 70. **Thauvin C, Eliopoulos GM, Wennersten C, Moellering RC Jr.** Antagonistic effect of penicillin-amikacin combinations against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:78-83.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.28.1.78>
 71. **Courvalin P, Davies J.** Plasmid-mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylates amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:619-24.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.11.4.619>
 72. **Mederski-Samoraj BD, Murray BE.** High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. *J Infect Dis* 1983; 147:751-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/147.4.751>
 73. **Benveniste R, Davies J.** Enzymatic acetylation of aminoglycoside antibiotics by *Escherichia coli* carrying an R factor. *Biochemistry* 1971; 10:1787-96.
<http://dx.doi.org/10.1021/bi00786a009>
 74. **Le Goffic F, Martel A, Witchitz J.** 3-N enzymatic acetylation of gentamicin, tobramycin, and kanamycin by *Escherichia coli* carrying an R factor. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6:680-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.6.6.680>
 75. **Martin P, Jullien E, Courvalin P.** Nucleotide sequence of *Acinetobacter baumannii* aphA-6 gene: evolutionary and functional implications of sequence homologies with nucleotide-binding proteins, kinases and other aminoglycoside-modifying enzymes. *Mol Microbiol* 1988; 2:615-25.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.1988.tb00070.x>
 76. **Shaw KJ, Hare RS, Sabatelli FJ, et al.** Correlation between aminoglycoside resistance profiles and DNA hybridization of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2253-61.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.35.11.2253>
 77. **Galimand M, Lambert T, Gerbaud G, Courvalin P.** Characterization of the *aac(6')-Ib* gene encoding an aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase in *Pseudomonas aeruginosa* BM2656. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 7:1456-62.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.37.7.1456>
 78. **Witchitz JL.** Plasmid-mediated gentamicin resistance not associated with kanamycin resistance in *Enterobacteriaceae*. *J Antibiot* 1972; 25:622-4.
<http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.25.622>
 79. **Benveniste R, Davies J.** R-factor mediated gentamicin resistance: a new enzyme which modifies aminoglycoside antibiotics. *FEBS Lett* 1971; 14:293-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(71\)80282-X](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(71)80282-X)
 80. **Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ.** Comparative activities of ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:421-3.
 81. **Stein GE, Schooley S, Tyrrell KL, Citron DM, Goldstein EJC.** Bactericidal activities of methoxyfluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against aerobic and anaerobic respiratory pathogens in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1308-12.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.4.1308-1312.2003>
 82. **Santos Sanches I, Mato R, de Lencastre H, Tomasz A, CEM/NET Collaborators and the International Collaborators.** Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistant hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998. *Microb Drug Resist* 2000; 6:199-211.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2000.6.199>
 83. **Montanari MP, Tili E, Cochetti I, Mingoia M, Manzin A, Varaldo PE.** Molecular characterization of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones emerging in Italy. *Microb Drug Resist* 2004; 10:209-17.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2004.10.209>
 84. **Perez-Trallero E, Marimon JM, Gonzalez A, Ercibengoa M, Larruskain J.** In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41:560-4.
<http://dx.doi.org/10.1086/432062>
 85. **Urban C, Rahman N, Zhao X, et al.** Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis* 2001; 184:794-8.

- <http://dx.doi.org/10.1086/323086>
86. **Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L, Groupe des Observatoires de la Resistance du Pneumocoque.** Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:572-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.2.572-579.2006>
 87. **Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al.** Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:747-50.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012122>
 88. **Komp Lindgren P, Karlsson A, Hughes D.** Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3222-32.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.10.3222-3232.2003>
 89. **Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K.** Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:490-5.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0805.010267>
 90. **Kadhiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A.** Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis* 2005; 5:37.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-5-37>
 91. **Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, et al.** Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infect Dis* 2004; 4:36.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-4-36>
 92. **Rodríguez-Martínez JM, López L, García I, Pascual A.** Characterization of a clinical isolate of *Haemophilus influenzae* with a high level of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Chemother* 2006; 57:577-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki488>
 93. **Pérez-Vázquez M, Román F, Aracil B, Cantón R, Campos J.** Laboratory detection of *Haemophilus influenzae* with decreased susceptibility to nalidixic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin due to *gyrA* and *parC* mutations. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1185-91.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.3.1185-1191.2004>
 94. **Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL.** Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 1997; 3:33-9.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0301.970104>

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi

MİK ve zon çaplarının değerlendirilmesi için sınır değer tabloları

Sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Bu doküman kaynak gösterilirken aşağıdaki ifade kullanılmalıdır

"The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>."

İçerik	Sayfa	Ek bilgi
Nollar	58	-
EUCAST sınır değer tabloları kullanım kılavuzu	59	-
Değişiklikler	60	-
Enterobacteriaceae	62	-
Pseudomonas spp.	66	-
Stenotrophomonas maltophilia	70	Stenotrophomonas maltophilia için kılavuz doküman bağlantısı
Burkholderia cepacia	-	Burkholderia cepacia grup için kılavuz doküman bağlantısı
Acinetobacter spp.	71	-
Staphylococcus spp.	75	-
Enterococcus spp.	80	-
Streptococcus grup A, B, C ve G	85	-
Streptococcus pneumoniae	89	-
Viridans grup streptokoklar	94	-
Haemophilus influenzae	98	-
Moraxella catarrhalis	103	-
Neisseria gonorrhoeae	107	-
Neisseria meningitidis	111	-
Gram pozitif anaeroplara	115	-
Clostridium difficile	119	-
Gram negatif anaeroplara	120	-
Helicobacter pylori	124	-
Listeria monocytogenes	125	-
Pasteurella multocida	126	-
Campylobacter jejuni ve coli	127	-
Corynebacterium spp.	128	-
Mycobacterium tuberculosis	130	-
FK/ID (türle ilişkiz) sınır değerler	131	-
Dozajlar	135	-
Uzman Kurallar	-	EUCAST Uzman Kurallar Dokümanı İçin Bağlantı
Direnç Mekanizmalarının Saptanması	-	EUCAST Direnç Mekanizmalarının Saptanması İçin Bağlantı
Antimikrobik Maddelerin Topikal Kullanımı İçin Sınır Değerler	-	Topikal Maddeler Kılavuz Dokümanı İçin Bağlantı

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi

MİK ve zon çaplarının değerlendirilmesi için sınır değer tabloları

Sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Notlar

1. EUCAST klinik sınır değer tabloları (2002-2015 döneminde belirlenen veya gözden geçirilen) klinik MİK sınır değerlerini ve ilişkili inhibisyon zon çaplarını içerirler. EUCAST sınır değer tablosu sürüm 6.0 düzeltilmiş yazım hataları, açıklamalar, yeni antimikrobik maddeler ve/veya organizmalar için sınır değerleri, gözden geçirilmiş MİK sınır değerleri ve gözden geçirilmiş ve yeni belirlenen zon çapı sınır değerlerini içermektedir. Değişiklik içeren hücreler sarı renkte olduğundan en iyi bilgisayar ekranında veya renkli çıktı üzerinde görülebilir. Yeni veya değiştirilen yorumlar altı çizili olarak belirtilmektedir. Çıkarılan yorumlar üzeri çizili olarak gösterilmektedir.
 2. FK/FD (türle ilişkisiz) sınır değerleri ayrı olarak listelenmiştir.
 3. Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
 4. Mavi renkli antimikrobik isimleri EUCAST gerekçe dokümanlarına bağlantı içerirler. Mavi renkli MİK ve zon çapı sınır değerleri sırasıyla, EUCAST MİK ve zon çapı dağılımlarına bağlantı içerirler.
 5. Bu doküman ekran üzerinde görüntülenmeye uygun Excel® dosyası ve yazdırılmaya uygun Acrobat® pdf dosyası olarak yayınlanır. Excel® dosyasındaki tüm özelliklerin kullanılabilmesi için sadece orijinal Microsoft™ programları kullanılmalıdır. Excel® dosyası kullanıcıların yerel olarak test ettikleri antimikrobiklere uygun olabilmesi için antimikrobik madde listesini değiştirme olanağı sağlar. Hücrelerin içeriği değiştirilemez. Satır saklamak için satır numarasına sağ tıklayın ve "sakla" seçilir. Sütunu saklamak için sütun harfine sağ tıklayın ve "sakla" seçilir.
 6. Zon çapı sınır değeri "S $\geq$ 50 mm" sokak tipi kökenlerin orta-duyarlı olarak sınıflandırıldığı (yani tamamen duyarlı kökenlerin bulunmadığı) MİK sınır değerlerine karşılık gelen rastgele belirlenmiş "ölçüm aralığı dışı" zon çapı sınır değeridir.
 7. EUCAST tablolarını basitleştirmek amacıyla orta-duyarlı kategorisi listelenmemektedir. Orta-duyarlı kategorisi S ve R sınır değerleri arasında kalan değerlerdir. Örneğin, S $\leq$ 1 mg/L ve R > 8 mg/L olarak belirlenen MİK sınır değerleri için orta-duyarlı kategorisi 2-8 (teknik olarak >1-8) mg/L ve S $\geq$ 22 mm ve R < 18 mm olarak belirlenen zon çapı sınır değerleri için orta-duyarlı kategorisi 18-21 mm'dir.
 8. *Stenotrophomonas maltophilia* ve trimetoprim-sülfametoksazol, *Staphylococcus aureus* ve benzilpenisilin ve enterokoklar ve vankomisin için disk difüzyon testi sonuçlarının doğru değerlendirilmesi için özel değerlendirme talimatlarına uyulması çok önemlidir. Bunun için resimli değerlendirme örnekleri ilişkili sınır değer tablosunun sonunda yer almaktadır. Genel ve diğer özel değerlendirme talimatları için lütfen EUCAST Değerlendirme Kılavuzu'nu inceleyin.
 9. Sefuroksim ve fosfomisin için intravenöz ve oral uygulama sınır değerleri bulunmaktadır.
 10. Uluslararası yerleşik gelenekler uyarınca MİK dilüsyon serileri 1 mg/L'den aşağıya ve yukarıya doğru olmak üzere iki kat dilüsyonlarla gerçekleştirilir. Bu yaklaşım 0.25 mg/L'nin altındaki dilüsyonlarda birçok ondalık basamak içeren konsantrasyonlara neden olur. Tablo ve dokümanlarda bunların kullanımını engellemek için EUCAST şu kısaltmaları (koyu renkli) kullanmaya karar vermiştir: 0.125→**0.125**, 0.0625→**0.06**, 0.03125→**0.03**, 0.015625→**0.016**, 0.0078125→**0.008**, 0.00390625→**0.004** and 0.001953125→**0.002** mg/L.
- "-" Bu ilaçla tedavi için türün kötü bir hedef olması sebebiyle duyarlılık testinin önerilmediğini belirtir. Kökenler test edilmeden R olarak bildirilebilir.
- "YK" Bu ilaçla tedavi için söz konusu türün iyi bir hedef olduğuna ilişkin yetersiz kanıt bulunduğunu belirtir. S, I veya R kategorileri belirtilmeden, bir yorum eşliğinde MİK değeri bildirilebilir.
- UD = Uygun Değil
- HA = Hazırlık Aşamasında

Orta-duyarlı kategorisi listelenmemektedir ama S ve R sınır değerleri arasındaki değerler olarak kabul edilir. Eğer S ve R sınır değerleri aynı ise orta-duyarlı kategorisi bulunmamaktadır.

Tür adı içeren sınır değerler sadece belirtilen tür için kullanılır (bu örnekte *S. aureus*)

Madde A: Orta-duyarlı kategorisi yok
Madde B: Orta-duyarlı kategorisi: 4 mg/L, 23-25 mm
Madde G: Orta-duyarlı kategorisi: 1-2 mg/L, 24-29 mm

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)

Besiyeri:
Inokulum:
Değerlendirme:
Kalite kontrol:

Disk difüzyon yöntemi ile antimikrobik duyarlılık testi için EUCAST yöntemi ve kalite kontrol önerileri

Antimikrobik madde	MIK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Antimikrobik madde A	1 ¹	1 ¹	X	20 ⁶	20 ⁶	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Antimikrobik madde B, <i>S. aureus</i>	2 ²	4	Y	26	23	
Antimikrobik madde C	YK	YK		YK	YK	1. MIK sınır değerlerine ilişkin yorum 2. Yeni yorum
Antimikrobik madde D	-	-		-	-	A. Disk difüzyona ilişkin yorum
Antimikrobik madde E	HA	HA		HA	HA	
Antimikrobik madde F (tarama)	UD	UD	Y	25	25	
Antimikrobik madde G	0.5	2	Z	30	24	

Direnç mekanizmasına sahip olan ve olmayan kökenleri birbirinden ayırmak için tarama sınır değeri

Mavi renkli MIK sınır değerleri MIK dağılımına bağlantı içerir

Mavi renkli antimikrobik isimleri EUCAST gerekçe dokümanlarına bağlantı içerir

Söz konusu türün bu antibiyotik ile tedavi için iyi bir hedef olmasına ilişkin yetersiz kanıt

Uygun Değil

Hazırlık Aşamasında

Sınır değer yok. Duyarlılığın test edilmesi önerilmemektedir

Mavi renkli zon çapı sınır değerleri zon çapı dağılımlarına bağlantı içerir

Bir önceki sürümden farklılıklar sarı renk ile belirtilir

Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi

MİK ve zon çaplarının değerlendirilmesi için sınır değer tabloları

Sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Sürüm 6.0, 01.01.2016	Sürüm 5.0'dan farklılık (değişiklik, silinme veya ekleme içeren hücreler) sarı renk ile belirtilmektedir. Değiştirilen yorumlar altı çizili olarak belirtilmektedir. Çıkarılan yorumlar üzeri çizili olarak gösterilmektedir.
Tüm tablolar	- Nadir veya henüz bildirilmemiş direnç ilişkin yorumlar MİK sınır değerinden antimikrobik maddenin ismine taşındı. - Dozajlara ait yorumlar MİK sınır değerinden antimikrobik maddenin ismine taşındı. - Özel türler için geçerli sınır değerlerine ilişkin yorumlar yorum bölümünden antimikrobik maddenin ismine taşındı. - Beta-laktam inhibitör kombinasyonu diskleri için kalite kontrol önerileri eklendi. - Yeni antimikrobik maddeler: Seftolozan-tazobaktam, dalbavansin, oritavansin ve tedizolid. - Glikopeptid başlığı: Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler olarak değiştirildi. - Oksazolidinonlar (linezolid ve tedizolid) için yeni bölüm oluşturuldu (linezolid çeşitli antimikrobik maddelerden taşındı).
Notlar	Not 3 ve 5 değiştirildi.
<i>Enterobacteriaceae</i>	- Yeni sınır değerler: Seftobiprol (zon çapı) ve seftolozan-tazobaktam (MİK ve zon çapı). - Yeni yorum: Sefalosporinler 3. - Değişen yorumlar: Sefalosporinler 1 ve 4 (dozaj eklendi), karbapenemler 1, monobaktamlar 1 ve çeşitli antimikrobik maddeler 1.
<i>Pseudomonas</i> spp.	- Yeni sınır değerler: Seftolozan-tazobaktam (MİK). - Değişen sınır değerler: Seftazidim (zon çapı). - Yeni yorum: Sefalosporinler 3. - Değişen yorumlar: Penisilinler 3, sefalosporinler 1 ve 2 (dozajlar eklendi) ve karbapenemler 1 ve 2 (dozajlar eklendi).
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Değişen yorumlar: Çeşitli antimikrobik maddeler 2 (dozaj eklendi) .
<i>Acinetobacter</i> spp.	Değişen yorumlar: Karbapenemler 1 ve 2 (dozajlar eklendi).
<i>Staphylococcus</i> spp.	- Yeni sınır değerler: Seftobiprol (zon çapı), dalbavansin, oritavansin ve tedizolid (MİK). - Yeni yorumlar: Glikopeptidler 2, 3 ve 4 ve oksazolidinonlar 1 ve B. - Değişen yorumlar: Penisilinler 4, sefalosporinler 1/A (seftolozan-tazobaktam eklendi), sefalosporinler 2 (dozaj eklendi), sefalosporinler 3 (mecC eklendi), florokinolonlar 2 ve 3 (dozajlar eklendi), aminoglikozidler 1 ve 2 (kanamisin için tarama zon çapı sınır değeri eklendi), tetrasiklinler 2 ve çeşitli antimikrobik maddeler 1, 2 ve 3.
<i>Enterococcus</i> spp.	- Yeni sınır değerler: Siprofloksasin ve levofloksasin (zon çapı). - Yeni yorumlar: Çeşitli antimikrobik maddeler 1. - Değişen yorumlar: Aminoglikozidler 3/B (zon çapı tarama sınır değeri değiştirildi), glikopeptidler A, tetrasiklinler 1 ve vankomisin test edilmesine ilişkin resimlere ait şekil açıklaması.
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	- Yeni sınır değerler: Dalbavansin, oritavansin ve tedizolid (MİK). - Yeni yorumlar: Glikopeptidler 1, 2, 3 ve A ve oksazolidinonlar 1, 2 ve A. - Değişen yorumlar: Penisilinler 2, makrolidler 2, tetrasiklinler 2 ve çeşitli antimikrobik maddeler 1 ve 2. - Çıkarılan yorumlar: Glikopeptidler B.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- Değişen yorumlar: Florokinolonlar 2 (dozaj eklendi) ve glikopeptidler 1. - Çıkarılan yorumlar: Sefalosporinler 1, karbapenemler 2 ve glikopeptidler A.

Viridans grup streptokoklar	• Viridans grup streptokoklar tablosuna dahil olan türler hakkındaki bilgi eklendi. • Yeni sınır değerler: Dalbavansin, oritavansin ve tedizolid (MLK). • Yeni yorumlar: Glikopeptidler 1, 2, 3 ve A ve oksazolidinonlar A. • Çıkarılan yorumlar: Karbapenemler 1 ve glikopeptidler B.
Haemophilus influenzae	• Genel bilgide <i>H. parainfluenzae</i> için <i>H. influenzae</i> sınır değerlerinin kullanımı açıklandı. • <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468 kalite kontrol önerilerinden çıkarıldı. • Çıkarılan yorumlar: Sefalosporinler 1, karbapenemler 2 ve florokinolonlar 2. • Ek tablo güncellendi (sefaklor çıkarıldı).
Moraxella catarrhalis	• <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468 kalite kontrol önerilerinden çıkarıldı. • Değişen sınır değerler: Siprofloksasin ve levofloksasin (zon çapı). • Değişen yorumlar: Karbapenemler 1.
Neisseria gonorrhoeae	• Yeni yorumlar: Makrolidler 1. • Değişen yorumlar: Penisilinler 1 benzilpenisilin S sınır değerine eklendi.
Neisseria meningitidis	• Değişen yorumlar: Sefalosporinler 1 ve karbapenemler 2.
Gram pozitif anaeroplara	• Genel bilgi inkübasyon önerileri ile güncellendi.
Clostridium difficile	• Değişen yorumlar: Çeşitli antimikrobikler 1.
Gram negatif anaeroplara	• Genel bilgi inkübasyon önerileri ile güncellendi.
Pasteurella multocida	• <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468 kalite kontrol önerilerinden çıkarıldı.
Corynebacterium spp.	• Tabloya dahil edilen türler hakkındaki bilgi güncellendi (<i>Corynebacterium diphtheriae</i> tabloya dahil edildi). • Disk difüzyon için uzatılmış inkübasyon 40-44 saat olarak düzeltildi (yazım hatası).
FK/ID (türle ilişkisiz) sınır değerler	• Genel bilgi güncellendi. • Test koşullarına ilişkin bilgi eklendi. • Yeni sınır değerler: Seflozan-tazobaktam, dalbavansin, oritavansin ve tedizolid.
Dozajlar	• Gerekçe Dokümanları'ndaki (Bölüm 8) dozajlar ile yeni sayfa. Çeşitli antimikrobik maddeler için dozajlar eklendi.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi) Besiyeri: Mueller-Hinton agar İnkübasyon: McFarland 0.5 Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir. Kalite kontrol: <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922. Beta-laktam inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için <i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 veya <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 kullanılmalıdır.

Penisilinler ¹	Mik sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzilpenisilin	-	-	-	-	-	1A. Sokak tipi <i>Enterobacteriaceae</i> kökenli aminopenisilinlere duyarlıdır. Bazı ükeler <i>E. coli</i> ve <i>P. mirabilis</i> sokak tipi kökenlerini orta-duyarlı olarak sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda MİK sınır değeri olarak S ≤ 0.5 mg/L ve karşılık gelen zon çapı sınır değeri olarak S ≥ 50 mm kullanılmalıdır. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 6D-Meslinam (ptivmeslinam) sınır değerleri sadece <i>E.-coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>P.-mirabilis</i> içindir. B. Bazı Mueller-Hinton agar serilerinde ince iç zon gibi görülebilen üreme ihmal edilmelidir. C. Duyarlılık ampisilin duyarlılık sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenir. D. <i>E. coli</i> için inhibisyon zonu içerisindeki izole koloniler ihmal edilmelidir.
Ampisilin	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B	
Ampisilin-sulbaktam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B	
Amoksisilin	8 ¹	8	-	Not ^C	Not ^C	
Amoksisilin-klavulanik asit	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	
Amoksisilin-klavulanik asit (sadece komplike olmayan İYE)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B	
Piperasilin	8	16	30	20	17	
Piperasilin-tazobaktam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	
Tikarsilin	8	16	75	23	23	
Tikarsilin-klavulanik asit	8 ³	16 ³	75-10	23	23	
Fenoksimetilpenisilin	-	-	-	-	-	
Oksasilin	-	-	-	-	-	
Kloksasilin	-	-	-	-	-	
Dikloksasilin	-	-	-	-	-	
Flukloksasilin	-	-	-	-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>P. mirabilis</i>	8	8	10	15 ^D	15 ^D	

Sefalosporinler

	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Sefalor	-	-	-	-	-	1. <i>Enterobacteriaceae</i> için belirlenen sefalosporin sınırları (GSBL ve plazmid aracılı AmpC dahil olmak üzere) klinik önemi olan tüm direnç mekanizmalarını saplayacaktır. Beta-laktamaz üreten bazı kökenler bu sınırları 3. veya 4. kuşak sefalosporinlere duyarlı veya orta-duyarlıdır ve saplandıkları gibi bildirilmelidir, yani GSBL'nin varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başına etkilememektedir. GSBL saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir. 2. AmpC üreten <i>Enterobacteriaceae</i> kökenlerinin tanısı için sefoksitin ECOFF (8 mg/L) yüksek duyarlılığa sahiptir ama bu antibiyotik geçirmeyen kökenlerden ve bazı karbapenemazlardan da elektirilmiş olabilir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 4. Sınırları yüksek dozla tedaviye (1.5 g x 3) dayanmaktadır, ve sadece <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. ve <i>P. mirabilis</i> içindir.
Sefadroksil (sadece komple olmayan İYE)	16	16	30	12	12	
Sefalekssin (sadece komple olmayan İYE)	16	16	30	14	14	
Sefazolin	-	-	-	-	-	
Sefepim	1	4	30	24	21	
Sefiksım (sadece komple olmayan İYE)	1	1	5	17	17	
Sefotaksim	1	2	5	20	17	
Sefoksitin (tarama) ²	UD	UD	30	19	19	
Sefpodoksim (sadece komple olmayan İYE)	1	1	10	21	21	
Sefarolin	0.5	0.5	5	23	23	
Sefazidim	1	4	10	22	19	
Sefibuten (sadece İYE)	1	1	30	23	23	
Sefotiprol	0.25	0.25	5	23	23	
Seflozan-tazobaktam	1 ³	1 ³	30-10	23	23	
Sefriakson	1	2	30	23	20	
Sefuroksim iv ¹ , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. ve <i>P. mirabilis</i>	8	8	30	18	18	
Sefuroksim oral (sadece komple olmayan İYE)	8	8	30	18	18	

Karbapenemler¹

	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripenem	1	2	10	24	21	1. <i>Enterobacteriaceae</i> için belirlenen karbapenem sınırları (karbapenemazların çoğu dahil olmak üzere) klinik önemi olan tüm direnç mekanizmalarını saplayacaktır. Karbapenemaz üreten bazı kökenler bu sınırları 3. veya 4. kuşak sefalosporinlere duyarlı veya orta-duyarlıdır ve saplandıkları gibi bildirilmelidir, yani karbapenemazın varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başına etkilememektedir. Karbapenemaz saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir. 2. Düşük düzey direnç <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. ve <i>Providencia</i> spp. 'de yaygındır.
Ertapenem	0.5	1	10	25	22	
Imipenem ²	2	8	10	22	16	
Meropenem	2	8	10	22	16	

Monobaktamlar

	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Aztreonam ¹	1	4	30	24	21	Sayı ile belirlenen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınırları ile ilişkilidir. Harf ile belirlenen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. <i>Enterobacteriaceae</i> için belirlenen aztreonam sınırları (GSBL dahil olmak üzere) klinik önemi olan direnç mekanizmalarını saplayacaktır. Beta-laktamaz üreten bazı kökenler bu sınırları 3. veya 4. kuşak sefalosporinlere duyarlı veya orta-duyarlıdır ve saplandıkları gibi bildirilmelidir, yani GSBL'nin varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başına etkilememektedir. GSBL saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir.

Florokinolonlar		MİK	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
		S ≤	R >	S ≥	R <
Siprofloksasin		0.5	1	22	19
Siprofloksasin, Salmonella spp. ¹		0.06	0.06	Not ^A	Not ^A
Pefloksasin (tarama), Salmonella spp. ¹		UD	UD	5	24 ^B
Levofloksasin		1	2	5	22
Moksifloksasin		0.5	1	5	20
Nalidiksik asit (tarama)		UD	UD	UD	UD
Norfloksasin		0.5	1	10	22
Ofloksasin		0.5	1	5	22
Aminoglikozidler ¹		MİK	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
		S ≤	R >	S ≥	R <
Amikasin		8	16	18	15
Gentamisin		2	4	17	14
Netilmisin		2	4	15	12
Tobramisin		2	4	17	14
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler		MİK	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
		S ≤	R >	S ≥	R <
Dalbavansin		-	-	-	-
Oritavansin		-	-	-	-
Telikoplanin		-	-	-	-
Telavansin		-	-	-	-
Vankomisin		-	-	-	-
Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler		MİK	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
		S ≤	R >	S ≥	R <
Aztromisin ¹		-	-	-	-
Klaritromisin		-	-	-	-
Eritromisin		-	-	-	-
Roksitromisin		-	-	-	-
Telitromisin		-	-	-	-
Klindamisin		-	-	-	-
Kinupristin-dalfopristin		-	-	-	-

Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

1. Düşük-düzey siprofloksasin direncine sahip (MİK >0.06 mg/L) *Salmonella* spp.'nin sebep olduğu sistemik enfeksiyonlarda siprofloksasine yanıtın zayıf olduğuna ilişkin klinik kanıt mevcuttur. Mevcut veriler genel olarak *Salmonella* Typhi ile ilişkilidir ama diğer *Salmonella* türleri ile de zayıf yanıt alındığına dair olgu bildirimleri bulunmaktadır.

A. 5 µg siprofloksasin diski ile yapılan testler *Salmonella* spp.'de düşük-düzey direnci güvenilir bir şekilde sepmaz. *Salmonella* spp.'de siprofloksasin direncini taramak için 5 µg pefloksasin diski kullanılmaktadır.

B. *Salmonella* spp.'nin siprofloksasine duyarlılığı, pefloksasin disk difüzyon duyarlılık testi sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenebilir.

Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

1. Aminoglikozid sınır değerleri yüksek aminoglikozid dozunun günde bir kez uygulanmasına dayanmaktadır. Aminoglikozidler sıklıkla beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılırlar.

Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

1. Azitromisin *Salmonella* Typhi (sokak tipi kökenler için MİK ≤16 mg/L) ve *Shigella* spp. enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Doksisisiklin	-	-	-	-	1. Tigesiklin <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. ve <i>Providencia</i> spp. için zayıf etkinliğe sahiptir. 2. Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlemesi testinde besiyeri kullanılabacağı gün taze hazırlanmalıdır A. Zon çapı sınır değerleri sadece <i>E. coli</i> için geçerlidir. Diğer <i>Enterobacteriaceae</i> için MİK yöntemi kullanımlıdır.
Minosiklin	-	-	-	-	
Tetrasiklin	-	-	-	-	
Tigesiklin ¹	1 ²	2 ²	18 ^A	15 ^A	

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Linezolid	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	-	-	-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Kloramfenikol	8	30	17	17	1. Fosfomisin MİK değerleri (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları takip edilmelidir. 2. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir. 2/19-Sınır değerler sadece <i>E. coli</i> içindir. A. MİK yöntemi kullanımlıdır.
Kolistin	2		Not ^A	Not ^A	
Daptomisin	-		-	-	
Fosfomisin İv	32 ¹		HA	HA	
Fosfomisin oral (sadece komplike olmayan İYE)	32 ¹		HA	HA	1. Fosfomisin MİK değerleri (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları takip edilmelidir. 2. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir. 2/19-Sınır değerler sadece <i>E. coli</i> içindir. A. MİK yöntemi kullanımlıdır.
Fusidik asit	-		-	-	
Metronidazol	-		-	-	
Mupirosin	-		-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE), <i>E. coli</i>	64	100	11	11	
Rifampisin	-		-	-	
Spektinomisin	-		-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	2	5	18	15	
Trimetoprim-sülfametoksazol ²	2	1.25-23.75	16	13	

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar
İnkülatum: McFarland 0.5
İnkübasyon: Normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, Beta-laktam inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için <i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 veya <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 kullanılmaktadır.

Penisilinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Benzilpenisilin	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Sınır değerler tazobaktam içeren veya içermeyen, 4 g x 4 yüksek dozla tedaviye dayanmaktadır. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3. Sınır değerler klavulanik asit içeren veya içermeyen, en az 3 g x 4 doz uygulamasına dayanmaktadır. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Ampisilin	-	-	-	-	
Ampisilin-sulbaktam	-	-	-	-	
Amoksisilin	-	-	-	-	
Amoksisilin-klavulanik asit	-	-	-	-	
Piperasilin¹	16	16	18	18	
Piperasilin-tazobaktam¹	16 ²	30-6	18	18	
Tikarsilin³	16	16	18	18	
Tikarsilin-klavulanik asit³	16 ⁴	75-10	18	18	
Fenoksimetilpenisilin	-	-	-	-	
Oksasilin	-	-	-	-	
Kloksasilin	-	-	-	-	
Dikloksasilin	-	-	-	-	
Flukloksasilin	-	-	-	-	
Mesilinanam (sadece komplike olmayan IYE)	-	-	-	-	

Sefalosporinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Sefaklor	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (2 g x 3) dayanmaktadır. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (2 g x 3) dayanmaktadır. 3. Duvarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Sefadroksil	-	-	-	-	
Sefalekssin	-	-	-	-	
Sefazolin	-	-	-	-	
Sefepim ¹	8	8	19	19	
Sefiksım	-	-	-	-	
Sefotaksim	-	-	-	-	
Sefoksitin	UD	UD	UD	UD	
Sefpodoksım	-	-	-	-	
Sefarolin	-	-	-	-	
Sefazidim²	8	8	17	17	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (4 saatte uygulanan 1 g x 3) dayanmaktadır. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (1 g x 4) dayanmaktadır.
Seftibuten	-	-	-	-	
Seftobiprol	YK	YK	YK	YK	
Seflozan-tazobaktam, P. aeruginosa	4 ³	4 ³	HA	HA	
Sefriakson	-	-	-	-	
Sefuroksim iv	-	-	-	-	
Sefuroksim oral	-	-	-	-	

Karbapenemler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Doripenem¹	1	2	25	22	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (4 saatte uygulanan 1 g x 3) dayanmaktadır. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (1 g x 4) dayanmaktadır.
Ertapenem	-	-	-	-	
Imipenem²	4	8	20	17	
Meropenem	2	8	24	18	

Monobaktamlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Aztreonam	1	16	50	16	-

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Siprofloksasin	0.5	5	25	22	
Levofloksasin	1	5	20	17	
Moksifloksasin	-		-	-	
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	UD	UD	
Norfloksasin	-		-	-	
Ofloksasin	-		-	-	

Aminoglikozidler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Amikasin	8	30	18	15	1. Aminoglikozid sınır değerleri yüksek aminoglikozid dozunun günde bir kez uygulanmasına dayanmaktadır. Aminoglikozidler sıklıkla beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılırlar.
Gentamisin	4	10	15	15	
Netilmisin	4	10	12	12	
Tobramisin	4	10	16	16	

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Dalbavansin	-		-	-	
Oritavansin	-		-	-	
Teikoplanin	-		-	-	
Telavansin	-		-	-	
Vanikomisin	-		-	-	

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Azitromisin	-		-	-	
Klaritromisin	-		-	-	
Eritromisin	-		-	-	
Roksitromisin	-		-	-	
Telitromisin	-		-	-	
Klindamisin	-		-	-	
Kinupristin-dalfopristin	-		-	-	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Doksisisiklin	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Minosiklin	-	-	-	-	
Tetrasiklin	-	-	-	-	
Tigesiklin	-	-	-	-	

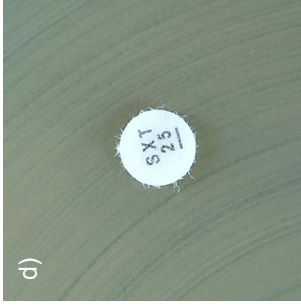
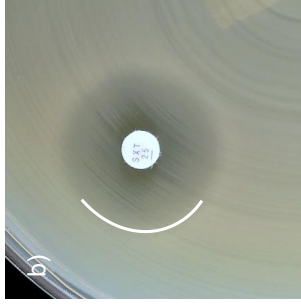
Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Linezolid	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	-	-	-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Kloramfenikol	-	-	-	-	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Sokak tipi kökenlere (ECOFF 128 mg/L) bağlı enfeksiyonlar fosfomisin ve diğer antimikrobiklerin kombine kullanımı ile tedavi edilmektedir. A. MİK yöntemi kullanılmamıştır.
Kolistin	4	4	Not ^A	Not ^A	
Deptomisin	-	-	-	-	
Fosfomisin iv ¹	-	-	-	-	
Fosfomisin oral ¹	-	-	-	-	
Fusidik asit	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	-	
Mupirosin	-	-	-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Rifampisin	-	-	-	-	
Spektinomisin	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	-	-	-	

Günümüzde EUCAST sınır değerine sahip tek antimikrobik trimetoprim-sülfametoksazol'dur. İlave bilgi için www.eucast.org adresindeki kılavuz dokümana bakınız.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar
Inokulum: McFarland 0.5
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: *Escherichia coli*/ATCC 25922

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Trimetoprim-sülfametoksazol ^{1,2}	4	4	1.25-23.75	16 ^a	16 ^a	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedavide (en az günde iki kez birlikte uygulanan 240 mg trimetoprim ve 1.2 g sülfametoksazol) dayanmaktadır. A. İnhibisyon zonu içerisindeki belli belirsiz veya ince üreme ihmal edilmelidir (aşağıdaki resimlere bakınız).



Stenotrophomonas maltophilia ve trimetoprim-sülfametoksazol için inhibisyon zonu örnekleri.

a-c) Dış zon görülebilmektedir. Zon çapı ≥ 16 mm ise duyarlı olarak bildirilir.

d) Diske kadar üreme var ve inhibisyon zonu görülmüyor. Dirençli olarak bildirilir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)					
Besiyeri: Mueller-Hinton agar İnokulum: McFarland 0.5 Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir. Kalite kontrol: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853					
Penisilinler ¹	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Benzilpenisilin	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. <i>Acinetobacter</i> spp.'nin penisilinler için duyarlılığının test edilmesi güvenilir değildir. <i>Acinetobacter</i> spp. çoğu durumda penisilinlere dirençlidir.
Ampisilin	-	-	-	-	
Ampisilin-sulbaktam	YK	YK	YK	YK	
Amoksisilin	-	-	-	-	
Amoksisilin-klavulanik asit	-	-	-	-	
Piperasilin	YK	YK	YK	YK	
Piperasilin-tazobaktam	YK	YK	YK	YK	
Tikarsilin	YK	YK	YK	YK	
Tikarsilin-klavulanik asit	YK	YK	YK	YK	
Fenoksimetilpenisilin	-	-	-	-	
Oksasilin	-	-	-	-	
Kloksasilin	-	-	-	-	
Dikloksasilin	-	-	-	-	
Flukloksasilin	-	-	-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan IYE)	-	-	-	-	

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	1	1	5	21	21	
Siprofloksasin	1	2	5	21	18	
Levofloksasin	-	-	-	-	-	
Moksifloksasin	UD	UD	-	UD	UD	
Nalidiksik asit (tarama)	-	-	-	-	-	
Norfloksasin	-	-	-	-	-	
Ofloksasin	-	-	-	-	-	

Aminoglikozidler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	8	16	30	18	15	
Amikasin	4	4	10	17	17	
Gentamisin	4	4	10	16	16	
Netilmisin	4	4	10	17	17	
Tobramisin	4	4	10	17	17	

1. Aminoglikozid sınır değerleri yüksek aminoglikozid dozunun günde bir kez uygulanmasına dayanmaktadır. Aminoglikozidler sıklıkla beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılırlar.

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	-	-	-	-	-	
Dalbavansin	-	-	-	-	-	
Oritavansin	-	-	-	-	-	
Teikoplanin	-	-	-	-	-	
Telavansin	-	-	-	-	-	
Vankomisin	-	-	-	-	-	

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	-	-	-	-	-	
Azitromisin	-	-	-	-	-	
Klaritromisin	-	-	-	-	-	
Eritromisin	-	-	-	-	-	
Roksitromisin	-	-	-	-	-	
Telitromisin	-	-	-	-	-	
Klindamisin	-	-	-	-	-	
Kinupristin-daifopristin	-	-	-	-	-	

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Siprofloksasin	1	5	21	21	
Levofloksasin	1	5	21	18	
Moksifloksasin	-		-	-	
Nalidiksik asit (tarama)	UD		UD	UD	
Norfloksasin	-		-	-	
Ofloksasin	-		-	-	
Aminoglikozidler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Aminoglikozid sınır değerleri yüksek aminoglikozid dozunun günde bir kez uygulanmasına dayanmaktadır. Aminoglikozidler sıklıkla beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılırlar.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Amikasin	8	30	18	15	
Gentamisin	4	10	17	17	
Netilmisin	4	10	16	16	
Tobramisin	4	10	17	17	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Dalbavansin	-		-	-	
Oritavansin	-		-	-	
Teikoplanin	-		-	-	
Telavansin	-		-	-	
Vancomisin	-		-	-	
Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Azitromisin	-		-	-	
Klaritromisin	-		-	-	
Eritromisin	-		-	-	
Roksitromisin	-		-	-	
Telitromisin	-		-	-	
Klindamisin	-		-	-	
Kinupristin-dalfopristin	-		-	-	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Doksisiklin	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Minosiklin	YK	YK	YK	YK	
Tetrasiklin	-	-	-	-	
Tigesiklin	YK	YK	YK	YK	

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Linezolid	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	-	-	-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Kloramfenikol	-	-	-	-	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir. A. MİK yöntemi kullanılmamıştır.
Kolistin	2	2	Not ^a	Not ^a	
Daptomisin	-	-	-	-	
Fosfomisin İv	-	-	-	-	
Fosfomisin oral	-	-	-	-	
Fusidik asit	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	-	
Mupirosin	-	-	-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Rifampisin	-	-	-	-	
Spektinomisin	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol	2	4	16	13	

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)	
Besiyeri: Mueller-Hinton agar	
Inokulum: McFarland 0.5	
İnkübasyon: Normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat	
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış sıyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir (benzilpenisilin ve linezolid için aşağıya bakınız).	
Kalite kontrol: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	

Penisilinler ¹	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Benzilpenisilin, S. aureus	0.125 ¹	0.125 ¹	26 ^{A,B}	26 ^{A,B}	1/A. Staflokokların çoğu penisilnaz üretir ve benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline dirençlidir. Penisilnaz negatif ve metisiline duyarlı olan kökenler bu antimikrobikler içi duyarlı olarak bildirilebilir. Penisilnaz pozitif ve metisiline duyarlı olan kökenler beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ve izoksazolidinonlara (oksasiline, kloksasiline, dikloksasiline ve flukloksasiline) duyarlıdır. Metisiline dirençli kökenler, birkaç istisna ile, tüm beta-laktam antimikrobiklere dirençlidir. 2/C. Koagülaz-negatif staflokoklarda penisilnaz üretimi mevcut hiçbir yöntemle güvenilir olarak saptanamamaktadır. 3/D. Ampisiline duyarlı, <i>S. saprophyticus</i> kökenleri <i>mecA</i> geni negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasilin (beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen) duyarlıdır. 4. Oksasilin MIK değerleri >2 mg/L olan <i>S. aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i> ve <i>S. saprophyticus</i> kökenleri genellikle <i>mecA</i> veya <i>mecC</i> geninin varlığına bağlı olarak metisiline dirençlidir. <i>S. lugdunensis</i> ve <i>S. saprophyticus</i> dışındaki koagülaz-negatif staflokoklar için karşılık gelen oksasilin MIK değeri >0.25 mg/L'dir. B. <i>S. aureus</i> için, penisilnaz üreten kökenlerin saptanmasında zon çapının ölçülmesi VE zon sınırlarının yakından dikkatlice incelenmesi durumunda disk difüzyon testi MIK belirlemesine göre daha güvenlidir (aşağıdaki resimlere bakınız). Eğer zon çapı <26 mm ise dirençli olarak bildirilir. Eğer zon çapı ≥26 mm VE zon sınırları keskin ise dirençli olarak bildirilir. Eğer keskin değilse duyarlı olarak bildirilir, emin olmayan durumlarında dirençli olarak bildirilmelidir. Kromojenik sefalosporin temelli beta-laktamaz testleri staflokok penisilnazını güvenilir bir şekilde saptanamamaktadır.
Benzilpenisilin, S. lugdunensis	0.125 ¹	0.125 ¹	26 ^A	26 ^A	
Benzilpenisilin, Koagülaz-negatif staflokoklar	- ²	- ²	Not ^{A,B}	Not ^C	
Ampisilin, S. saprophyticus	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	18 ^{A,B}	18 ^{A,B}	
Ampisilin-sulbaktam	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Amoksisilin	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Amoksisilin-klavulanik asit	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Piperasilin	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Piperasilin-tazobaktam	Not ^{1,3}	Not ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Tikarsilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Tikarsilin-klavulanik asit	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	B. <i>S. aureus</i> için, penisilnaz üreten kökenlerin saptanmasında zon çapının ölçülmesi VE zon sınırlarının yakından dikkatlice incelenmesi durumunda disk difüzyon testi MIK belirlemesine göre daha güvenlidir (aşağıdaki resimlere bakınız). Eğer zon çapı <26 mm ise dirençli olarak bildirilir. Eğer zon çapı ≥26 mm VE zon sınırları keskin ise dirençli olarak bildirilir. Eğer keskin değilse duyarlı olarak bildirilir, emin olmayan durumlarında dirençli olarak bildirilmelidir. Kromojenik sefalosporin temelli beta-laktamaz testleri staflokok penisilnazını güvenilir bir şekilde saptanamamaktadır.
Fenoksimetilpenisilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Oksasilin⁴	Not ^{1,4}	Not ^{1,4}	Not ^A	Not ^A	
Kloksasilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Dikloksasilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Flukloksasilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Mesilinum (sadece komplike olmayan [YE])	-	-	-	-	

Sefalosporinler	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)	
		S ≤	R >		S ≥	R <
		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefaklor ²	1/A. Staflokokların sefalosporinlere duyarlılığı, sınır değeri belirlenmemiş ve staflokok enfeksiyonlarında kullanılmamaları gereken sefiksim, seftazidim, seftibuten ve seftolozan-lazobaktam dışındaki sefalosporinler için sefoksitin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenir. Bazı metisiline dirençli <i>S. aureus</i> kökenlen seftarolin ve seftobiprole duyarlıdır. Bakınız Not 5/B ve 6/C. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedavide (500 mg x 2) dayanmaktadır. 3. Sefoksitin MİK değerleri >4 mg/L olan <i>S. aureus</i> ve <i>S. lugdunensis</i> kökenleri ve sefoksitin MİK değeri >8 mg/L olan <i>S. saprophyticus</i> kökenleri genellikle <i>mezcA</i> veya <i>mecc</i> geninin varlığına bağlı olarak metisiline dirençlidirler. Disk difüzyon ile metisilin direnci güvenilir olarak öngörülebilir. 4. <i>S. aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i> ve <i>S. saprophyticus</i> dışındaki staflokoklar için sefoksitin MİK değeri disk difüzyo testine kıyasla metisilin direnci açısından daha zayıf bir öngörü sağlar. 5/B. Metisiline duyarlı kökenler başka bir test yapmadan seftaroline duyarlı olarak bildirilebilir. 6/C. Metisiline duyarlı kökenler başka bir test yapmadan seftobiprole duyarlı olarak bildirilebilirler.	Not ¹	Not ¹	30	22 ^A	22 ^A
Sefadrokasil		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefaleksim		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefazolin		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefepim		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefiksım		-	-		-	-
Sefotaksim		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefoksitin (tarama), <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> ve <i>S. saprophyticus</i>		Not ²	Not ²	30	22 ^A	22 ^A
Sefoksitin (tarama), <i>S. lugdunensis</i> ve <i>S. saprophyticus</i> dışındaki diğer koagülaz-negatif staflokoklar		Not ²	Not ²	30	25 ^A	25 ^A
Sefoksitin (tarama), <i>S. pseudintermedius</i>		Not ²	Not ²	30	35 ^A	35 ^A
Sefipodoksım		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Seftarolin, <i>S. aureus</i>		1 ⁵	1 ⁵	5	20 ⁵	20 ⁵
Seftazidim		-	-		-	-
Sefibuten		-	-		-	-
Sefbiprol, <i>S. aureus</i>		2 ⁶	2 ⁶	5	17 ⁶	17 ⁶
Seflozan-lazobaktam		-	-		-	-
Seftriakson		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefuroksım IV		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Sefuroksım oral		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Karbapenemler ¹	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	
		S ≤	R >		S ≥	R <
		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Doripenem	1/A. Staflokokların karbapenemlere duyarlılığı sefoksitin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenir.	Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Ertapenem		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
İmipenem		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Meropenem		Not ¹	Not ¹		Not ¹	Not ¹
Monobaktamlar	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)	
		S ≤	R >		S ≥	R <
		-	-		-	-
Aztreonam		-	-		-	-

Florokinolonlar		MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
		S ≤	R >		S ≥	R <	
Siprofloksasin ¹		1	1	5	20 ^A	20 ^A	1. Diğer florokinolonların (örneğin pefloksasin ve enoksasin) sınır değerleri için ulusal sınır değer komiteleri tarafından belirlenmiş sınır değerleri kullanın. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (oral 750 mg x 2, iv 400 mg x 3) dayanmaktadır. 3. Sınır değerler yüksek dozla tedaviye (400 mg x 2) dayanmaktadır.
Levofloksasin		1	2	5	22 ^A	19 ^A	
Moksifloksasin		0.5	1	5	24 ^A	21 ^A	
Nalidiksik asit (tarama)		UD	UD		UD	UD	A. Norfloksasin disk difüzyon testi florokinolon direncinin taranması için kullanılabilir. Bakınız Not B. B. Norfloksasine duyarlı kökenler siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasine duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenlerde florokinolon direnci bulunabilir ve her bir florokinolonun duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.
Norfloksasin (tarama)		UD	UD	10	17 ^B	Not ^C	
Ofloksasin ³		1	1	5	20 ^A	20 ^A	
Aminoglikozidler ¹		MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
		S ≤	R >		S ≥	R <	
Amikasin ² , S. aureus		8	16	30	18	16	1. Aminoglikozid sınır değerleri yüksek aminoglikozid dozuna aminoglikozidin günde bir doz uygulanmasına dayanmaktadır. Aminoglikozidler sültam-beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılır. 2. Amikasin direnci en güvenilir olarak kanamisinin (MİK >8 mg/L) test edilmesi ile belirlenir. S. aureus için karşılık gelen zon çapı <18 mm'dir.
Amikasin ² , Koagülaz-negatif stafylokoklar		8	16	30	22	19	
Gentamisin, S. aureus		1	1	10	18	18	
Gentamisin, Koagülaz-negatif stafylokoklar		1	1	10	22	22	
Netilmisin, S. aureus		1	1	10	18	18	
Netilmisin, Koagülaz-negatif stafylokoklar		1	1	10	22	22	
Tobramisin, S. aureus		1	1	10	18	18	
Tobramisin, Koagülaz-negatif stafylokoklar		1	1	10	22	22	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler ¹		MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
		S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavansin ²		0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Not ^A	Not ^A	1. Glikopeptid MİK'leri yöntemle bağlıdır ve sıvı mikrodilüsyon ile belirlenmelidir (kaynak ISO 20776). Vankomisin MİK değerleri 2 mg/L olan S. aureus kökenleri sokak tipi MİK dağılımının sınırındadır ve klinik yanıtta azalma görülebilir. "GISA" kökenlerine bağlı ciddi enfeksiyonlar vankomisin veya teikoplaninin artırılmış dozlarıyla tedavi edilemediği için direnç sınır değeri 2 mg/L'ye düşürülmüş ve böylece "GISA" kökenlerinin orta-duyarlı olarak bildirilmeleri engellenmiştir. 2. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 3. MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde %0.002 polisorbat-80 varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır. 4. Vankomisine duyarlı S. aureus kökenleri dalbavansin ve ofitavansine duyarlı olarak bildirilebilir. 5. Vankomisine duyarlı MRSA kökenleri telavansine duyarlı olarak bildirilebilir.
Ofitavansin, S. aureus ²		0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Not ^A	Not ^A	
Teikoplanin, S. aureus ²		2	2		Not ^A	Not ^A	
Teikoplanin, Koagülaz-negatif stafylokoklar ²		4	4		Not ^A	Not ^A	
Telavansin, MRSA ²		0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Not ^A	Not ^A	
Vankomisin, S. aureus ²		2	2		Not ^A	Not ^A	A. Disk difüzyon testi güvenilir değildir ve sokak tipi kökenler ile vanA dışı nedenlere bağlı direnç sahip kökenleri birbirinden ayıramaz.
Vankomisin, Koagülaz-negatif stafylokoklar ²		4	4		Not ^A	Not ^A	

Makrolidler, linozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Azitromisin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	1/A. Azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin duyarlılığının belirlenmesi amacıyla eritromisin kullanılabilir. 2. İndükenebilir klindamisin direnci bir makrolidin klindamisin etkisi üzerinde oluşturduğu antagonist etkiyle saplanabilir. Eğer saplanmazsa, duyarlı olarak bildirilmelidir. Eğer saplanırsa, dirençli olarak bildirilmeli ve sonuçta şu yorum eklenmelidir: "Klindamisin ciddi olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının kısa-süreli tedavisinde kullanılabilir çünkü bu tür tedavi sırasında tam dirençli gelişmesi olası değildir".
Klaritromisin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	
Eritromisin	1 ¹	2 ¹	21 ^A	18 ^A	
Roksitromisin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	
Telitromisin	YK	YK	YK	YK	B. Eritromisin ve klindamisin diskleri 12-20 mm mesafe (kenardan kenara) ile yerleştirilmeli ve antagonizma varlığı incelenmelidir (D fenomeni).
Klindamisin ²	0.25	0.5	22 ^B	19 ^B	C. Disk difüzyon yöntemi ile duyarlı bulunmayan kökenler MİK yöntemi ile doğrulanmalıdır.
Kinupristin-dalfopristin	1	2	21	18 ^C	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Doksisiklin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	1/A. Tetrasikline duyarlı olan kökenler doksiklin ve minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline veya doksisikline duyarlı olabilir. Gerekti durumlarda tetrasikline dirençli kökenlerin doksiklin duyarlılığını belirlemek üzere bir MİK yöntemi kullanılmalıdır. 2. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 3. Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.
Minosiklin	0.5 ¹	1 ¹	23 ^A	20 ^A	
Tetrasiklin	1 ¹	2 ¹	22 ^A	19 ^A	
Tigesiklin ²	0.5 ³	0.5 ³	18	18	

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
Linezolid	4	4	19 ^A	19 ^A	1. Linezolidde duyarlı kökenler tedizolide duyarlı olarak bildirilebilirler. A. Zon sınırlarının belirlenmesi için plak arkadan gelen bir ışık ile (plak ışığa doğru tutularak) incelenmelidir. B. Linezolidde duyarlı kökenler tedizolide duyarlı olarak bildirilebilirler. Linezolidde dirençli kökenler için bir MİK yöntemi kullanılmalıdır.
Tedizolid	0.5 ¹	0.5	Not ^B	Not ^B	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MIK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Kloramfenikol	8	8	30	18	18	1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Kolistin	-	-	-	-	-	2. Daptomisin için MIK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 50 mg/L) Ca ²⁺ varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.
Daptomisin ¹	1 ²	1 ²	-	Not ^A	Not ^A	3. Fosfomisin için MIK belirlenmesi testi (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında gerçekleştirilmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.
Fosfomisin iv	32 ²	32 ²	-	Not ^A	Not ^A	4/B. Sınır değerler <i>S. aureus</i> 'un nazal dekolonizasyonu içindir. Orta-duyarlı kökenlerde kısa süreli baskılamı sağlanabilir (ameliyat öncesi yararı) ama duyarlı kökenlerin aksine, uzun süreli eradikasyon oranları düşüküdü
Fosfomisin oral	-	-	-	-	-	6/D. Sınır değeri sadece <i>S. saprophyticus</i> içindir.
Fusidik asit	1	1	10	24	24	5. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.
Metronidazol	-	-	200	-	-	A. MIK yöntemi kullanılmamalıdır.
Mupirosin	1 ⁴	256 ⁴	100	30 ⁵	18 ⁴	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan IYE), <i>S. saprophyticus</i>	64	64	100	13	13	
Rifampisin	0.06	0.5	5	26	23	
Spektinomisin	-	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan IYE)	2	4	5	17	14	
Trimetoprim-sülfametoksazol ⁶	2	4	1.25-23.75	17	14	



Staphylococcus aureus ve **benzilpenisilin** için inhibisyon zonu örnekleri.

a) Belirsiz zon sınırı ve zon çapı ≥ 26 mm. Duyarlı olarak bildirilir.

b) Keskin zon sınırı ve zon çapı ≥ 26 mm. Dirençli olarak bildirilir.

Endokarditte <i>Enterococcus</i> spp. sınır değerleri için ulusal veya uluslararası endokardit kılavuzlarına başvurun.		Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi) Besiyeri: Mueller-Hinton agar İnokulum: McFarland 0.5 Değerlendirme: Normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat (glikopeptidler için 24 saat) Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir (vankomisin için aşağıya bakınız). Kalite kontrol: <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212				
Penisilinler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)	Sınır	Notlar	
						S ≤
Benzilpenisilin	-	-	-	-	1. Penisiline dirençli <i>E. faecium</i> kökenleri karbapenemler dahil olmak üzere diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilebilirler. 2/A. Beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen ampisilin, amoksisilin ve piperasilin için duyarlılık ampisilin duyarlılık sonuçlarından çıkarsama yapılarak belirlenir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.	
Ampisilin	4	8	10	8		
Ampisilin-sulbaktam ²	4 ³	8 ³	Not ⁴	Not ⁴		
Amoksisilin ³	4	8	Not ⁴	Not ⁴		
Amoksisilin-klavulanik asit ²	4 ⁴	8 ⁴	Not ⁴	Not ⁴		
Piperasilin ²	Not ²	Not ²	Not ⁴	Not ⁴		
Piperasilin-tazobaktam ²	Not ²	Not ²	Not ⁴	Not ⁴		
Tikarsilin	-	-	-	-		
Tikarsilin-klavulanik asit	-	-	-	-		
Fenoksimetilpenisilin	-	-	-	-		
Oksasilin	-	-	-	-		
Kloksasilin	-	-	-	-		
Dikloksasilin	-	-	-	-		
Flukloksasilin	-	-	-	-		
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-		

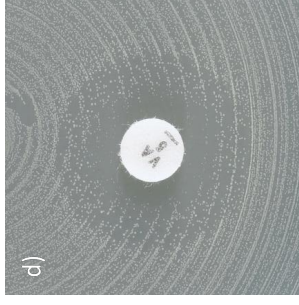
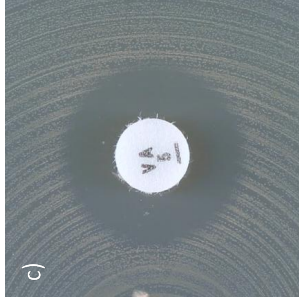
Setalesporimler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
Sefaklor	-		-	-	
Sefadroksil	-		-	-	
Sefaleksim	-		-	-	
Sefazolin	-		-	-	
Sefepim	-		-	-	
Sefiksım	-		-	-	
Sefotaksim	-		-	-	
Sefoksitin	-		-	-	
Sefpodoksim	-		-	-	
Seftarolin	-		-	-	
Sefazidim	-		-	-	
Sefibuten	-		-	-	
Seftobiprol	-		-	-	
Seftolozan-tazobaktam	-		-	-	
Seftriakson	-		-	-	
Sefuroksim iv	-		-	-	
Sefuroksim oral	-		-	-	
Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
Doripenem	-		-	-	
Ertapenem	-		-	-	
Imipenem	4	10	21	18	
Meropenem	-		-	-	
Monobaktamlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
Aztreonam	-		-	-	

Aminoglikozidler ¹	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınırları		Notlar
	Sınır değeri (mg/L)	Değeri (mm)				
		S ≤		R >	S ≥	
Amikasin	Not ²	Not ²		Not ⁴	Not ⁴	1. Enterokoklar aminoglikozidlere doğal olarak dirençlidirler ve tedavide bir aminoglikozidin tek başına kullanılması eksizdir. Kazanılmış yüksek-düzey direnç yoksa, aminoglikozidler ile penisilinler veya glikopeptidler arasında enterokoklara karşı sinerji sağlanmasa da, bu sebeple test etmenin amacı, doğal direnç ve yüksek-düzey kazanılmış direnç ayrımının yapılmasıdır. 2/A. Gentamisin yüksek-düzey aminoglikozid direncinin (YDAR) tanınması için kullanılabilir. Negatif test: Gentamisin MİK değeri ≤128 mg/L veya zon çapı ≥8 mm olan kökenler. Köken gentamisin için sokak tipidir ve düşük-düzey doğal direnci bulunmazdır. Diğer aminoglikozidler için durum farklı olabilir. Köken penisilin veya glikopeptide duyarlı ise penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji beklenebilir. Pozitif test: Gentamisin MİK değeri >128 mg/L veya zon çapı <8 mm olan kökenler. Köken gentamisin ve streptomisin hariç diğer aminoglikozidlere karşı yüksek-düzey dirence sahiptir. Streptomisin duyarlılığının ayrı olarak test edilmesi gereklidir (Bakınız Not 3/B). Penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji sağlanamaz. 3/B. Gentamisine yüksek-düzey dirençli olan kökenler streptomisine yüksek-düzey dirençli olmayabilir. Negatif test: Streptomisin MİK değeri ≤12 mg/L veya zon çapı ≥14 mm olan kökenler. Köken streptomisin için sokak tipidir ve düşük-düzey doğal direnci bulunmazdır. Köken penisilin veya glikopeptide duyarlı ise penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji beklenebilir. Pozitif test: Streptomisin MİK değeri >12 mg/L veya zon çapı <14 mm olan kökenler. Köken streptomisine yüksek-düzey dirençlidir. Penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji sağlanamaz.
Gentamisin (yüksek-düzey aminoglikozid direnci testi)	Not ²	Not ²	30	Not ⁴	Not ⁴	
Netilmisin	Not ²	Not ²		Not ⁴	Not ⁴	
Streptomisin (yüksek-düzey aminoglikozid direnci testi)	Not ²	Not ³	300	Not ⁵	Not ⁵	
Tobramycin	Not ²	Not ²		Not ⁴	Not ⁴	

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MIK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavansin	YK	YK		YK	YK	A. Vankomisine duyarlı enterokoklar keskin zon sınırı oluşturlar ve inhibisyon zon çapı içerisinde koloniler gözlenmez. Zon sınırlarını plada arkadan gelen bir ışık ile (plak ışığı doğru tutularak) incelemek gerekmektedir. Eğer vankomisin zon sınırları belirsizse, inhibisyon zonu içerisinde koloniler gözleniyorsa veya emin olunamıyorsa, zon çapı ≥ 12 mm olsa dahi PCR ile doğrulama testi yapılmalı veya köken vankomisine dirençli olarak bildirilmelidir. aşağıdaki resimlere bakınız . Kökenler 24 saat inkübasyon süresi dolmadan duyarlı olarak bildirilmemelidir.
Oritavansin	YK	YK		YK	YK	
Tekoplanin	2	2	30	16	16	
Telavansin	YK	YK		YK	YK	
Vankomisin	4	4	5	12 ^A	12 ^A	

Makrolidler, lincosamidler ve streptograminler	MIK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azitromisin	-	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Klaritromisin	-	-		-	-	
Eritromisin	-	-		-	-	
Roksitromisin	-	-		-	-	
Telitromisin	-	-		-	-	
Klindamisin	-	-		-	-	41A- <i>Klinupristin-dalfopristin</i> sınır değerleri sadece <i>E. faecium</i> içindir.
Klinupristin-dalfopristin, <i>E. faecium</i>	1	4	15	22	20	
Tetrasiklinler	MIK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doksisisiklin	-	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 2. Tigesiklin için sıvı mikrodifüzyon ile MIK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılabileceği gün taze hazırlanmalıdır.
Minosiklin	-	-		-	-	
Tetrasiklin	-	-		-	-	
Tigesiklin ¹	0.25 ²	0.5 ²	15	18	15	
Oksazolidinonlar	MIK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	4	4	10	19	19	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	YK	YK		YK	YK	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Kloramfenikol	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Daha fazla bilgi için, bakınız http://www.eucast.org/guidance_documents/ . 2/A- Nitrofurantoin sınır değeri sadece <i>E. faecalis</i> içindir. 2/A. Trimetoprim ve trimetoprim-sülfametoksazolun enterokoklar üzerindeki etkisi belirsizdir, bu sebeple sokak tipi popülasyon orta-duyarlı olarak kategorize edilmiştir. 3. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.
Kolistin	-	-	-	-	
Deptomisin ¹	YK	YK	YK	YK	
Fosfomisin IV	-	-	-	-	
Fosfomisin oral	-	-	-	-	
Fusidik asit	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	-	
Mupirosin	-	-	-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan <i>YE</i>), <i>E. faecalis</i>	64	100	15	15	
Rifampisin	-	-	-	-	
Spektinomisin	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan <i>YE</i>)	0.03 ²	5	50 ^a	21	
Trimetoprim-sülfametoksazol ³	0.03 ²	1.25-23.75	50 ^a	21	



Enterococcus spp. ve vankomisin için inhibisyon zonu örnekleri.

- a) Keskin zon sınırı ve zon çapı ≥ 12 mm. Duyarlı olarak bildirilir.
b-d) Belirsiz zon sınırı veya zon içinde koloniler. Zon çapı ≥ 12 mm olsa dahi PCR ile doğrulama testi yapılmalı veya köken vankomisine dirençli olarak bildirilmelidir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)
İnokulum: McFarland 0.5
Değerlendirme: %5 CO ₂ , 35±1°C, 18±2 saat
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619

Penisilinler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzilpenisilin ²	0.25	0.25	1 unite	18	18	1/A. Grup A, B, C ve G streptokokların penisilinlere duyarlılıkları benzilpenisilin duyarlılık sonuçlarından, istisna olarak grup B streptokoklarda fenoksimetilpenisilin ve izoksazollipenisilinlerin duyarlılık sonuçlarından çıkarsama yapılarak belirlenir.
Ampisilin	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	2. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Ampisilin-sulbaktam ³	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	3. Grup A, B, C ve G streptokoklar beta-laktamaz üretmezler. Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi ek klinik fayda sağlamaz.
Amoksisilin	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	4/B. Sınır değerler sadece grup A, C ve G streptokokları içindir.
Amoksisilin-klavulanik asit ³	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Piperasilin	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Piperasilin-tazobaktam ³	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Tikarsilin	-	-		-	-	
Tikarsilin-klavulanik asit	-	-		-	-	
Fenoksimetilpenisilin Streptococcus grup A, C ve G	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Oksasilin Streptococcus grup A, C ve G	UD	UD		UD	UD	
Kloksasilin Streptococcus grup A, C ve G	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Dikloksasilin Streptococcus grup A, C ve G	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Flukloksasilin Streptococcus grup A, C ve G	Not ¹	Not ¹		Not ^A	Not ^A	
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)	-	-		-	-	

Seratospormier	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
			Not ^a	Not ^a	
Sefaklor	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	1/A. Grup A, B, C ve G streptokokların sefalosporinlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılık sonuçlarından çıkarsama yapılarak belirlenir.
Sefadroksil	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefaleksim	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefazolin	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefepim	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefiksım	-	-	-	-	
Sefotaksim	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefoksitin	UD	UD	UD	UD	
Sefpodoksım	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefarolin	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefazidim	-	-	-	-	
Seftibuten	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefbiprol	YK	YK	YK	YK	
Seflozolan-tazobaktam	YK	YK	YK	YK	
Seftriakson	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefuroksim iv	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Sefuroksim oral	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	

Karbapenemler ¹	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
			Not ^a	Not ^a	
Doripenem	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	1/A. Grup A, B, C ve G streptokokların karbapenemlere duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılık sonuçlarından çıkarsama yapılarak belirlenir.
Ertapenem	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Imipenem	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	
Meropenem	Not ¹	Not ¹	Not ^a	Not ^a	

Monobaktamlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
			-	-	
Aztreonam	-	-	-	-	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Doksiziklin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1/A. Tetrasikline duyarlı olan kökenler doksiziklin ve minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline ve/veya doksizikline duyarlı olabilir. Gerekli durumlarda tetrasikline dirençli kökenlerin doksiziklin duyarlılığını belirlemek üzere bir MİK yöntemi kullanılmalıdır. 2. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 3. Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalı
Minosiklin	0.5 ¹	30	23 ^A	20 ^A	
Tetrasiklin	1 ¹	30	23 ^A	20 ^A	
Tigesiklin ²	0.25 ³	15	19	16	
Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
Linezolid ¹	2	10	19	16	1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 2. Linezolidde duyarlı kökenler tedizolide duyarlı olarak bildirilebilirler. A. Linezolidde duyarlı kökenler tedizolide duyarlı olarak bildirilebilirler. Linezolidde dirençli kökenler için bir MİK yöntemi kullanılmalıdır.
Tedizolid ¹	0.5 ²		Not ^A	Not ^A	
Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
Kloramfenikol	8	30	19	19	1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 2. Daptomisin için MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 50 mg/L) Ca ⁺⁺ varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır. 3. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir. 3/B. Nitrofurantoin sınır değeri sadece <i>S. agalactiae</i> (grup B streptokoklar) içindir. 4. Trimetoprim sınır değeri sadece <i>S. agalactiae</i> (grup B streptokoklar) içindir. A. MİK yöntemi kullanılmalıdır.
Kolistin	-		-	-	
Daptomisin ¹	1 ²		Not ^A	Not ^A	
Fosfomisin iv	-		-	-	
Fosfomisin oral	-		-	-	
Fusidik asit	YK		YK	YK	
Metronidazol	-		-	-	
Mupirosin	-		-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE), <i>S. agalactiae</i> (grup B streptokoklar)	64	100	15	15	
Rifampisin	0.06	5	21	15	
Spektinomisin	-		-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE), <i>S. agalactiae</i> (grup B streptokoklar)	2	5	HA	HA	
Trimetoprim-sülfametoksazol ³	1	1.25-23.75	18	15	

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi) Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defbrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F) İnokulum: Kanlı agardan McFarland 0.5 veya çikolata agardan McFarland 1.0 İnkübasyon: %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir. Kalite kontrol: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
--

Penisilinler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Benzilpenisilin (menenjit dışındaki enfeksiyonlar) ²	0.06 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	1. Benzilpenisilin dışındaki penisilinler için sınır değerleri sadece menenjit dışı kökenler içindir. Benzilpenisiline tamamen duyarlı olan kökenler (MİK ≤0.06 mg/L ve/veya oksasilin disk tarama testi ile duyarlı, bakınız Not C) ("Not" içerikleri dahil olmak üzere) klinik sınır değer belirtilen beta-laktam antimikrobikler için duyarlı olarak bildirilebilirler.
Benzilpenisilin (menenjit)	0.06 ¹	0.06 ¹	Not ^A	Not ^A	
Ampisilin	0.5 ^{1,3}	2 ^{1,3}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Ampisilin-sulbaktam	Not ^{1,4}	Not ^{1,4}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	2. Prömonide , 1.2 g x 4 dozu uygulanıyorsa, MİK ≤0.5 mg/L olan kökenler duyarlı kabul edilmelidir. Prömonide , 2.4 g x 4 veya 1.2 g x 6 dozu uygulanıyorsa, MİK ≤1 mg/L olan kökenler duyarlı kabul edilmelidir.
Amoksisilin	Not ^{1,3,4}	Not ^{1,3,4}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	3. Prömonide , 2.4 g x 6 dozu uygulanıyorsa, MİK ≤2 mg/L olan kökenler duyarlı kabul edilmelidir.
Amoksisilin-klavulanik asit	Not ^{1,3,4}	Not ^{1,3,4}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	3. Ampisilin için orda-duyarlı bulunan kökenlerde ampisilin, amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit ile oral tedaviden kaçınılmalıdır.
Piperasilin	Not ^{1,4}	Not ^{1,4}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	4/B. Duyarlılık ampisilin MİK değerinden çıkarsama yapılarak belirlenir.
Piperasilin-tazobaktam	Not ^{1,4}	Not ^{1,4}	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Tikarsilin	-	-	-	-	
Tikarsilin-klavulanik asit	-	-	-	-	
Fenoksimetilpenisilin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	A. 1 µg oksasilin diski ile beta-laktam direnci taranmalıdır, bakınız Not C . C. Oksasilin disk tarama testinin değerlendirilmesi için aşağıdaki ek tabloya bakınız. Oksasiline duyarlı olmayan kökenler için her zaman benzilpenisilin MİK değeri belirlenmelidir.
Oksasilin	UD	UD	20 ¹	Not ¹	
Kloksasilin	-	-	-	-	
Dikloksasilin	-	-	-	-	
Flukloksasilin	-	-	-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	

Sefalosporinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≥	R <	
	S ≤	R >			
Sefaklor	0.03	0.5	50	28	4- Duyarlılık sınır değeri üzerinde MIK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrultusunda köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MIK değeri güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik ya da araştırma amaçlı sonuçlar değerlendirilerek bildirilmelidir. A. 1 µg oksasilin diski ile beta-laktam direnci taranmalıdır. Penisilinler hakkında Not C'ye ve aşağıdaki ek tabloya bakınız.
Sefadroksil	-	-	-	-	
Sefaleksim	-	-	-	-	
Sefazolin	-	-	-	-	
Sefepim	1	2	Not ^A	Not ^A	
Sefksim	-	-	-	-	
Sefotaksim	0.5	2	Not ^A	Not ^A	
Sefoksitin	UD	UD	UD	UD	
Sefpodosim	0.25	0.5	Not ^A	Not ^A	
Sefarolin	0.25	0.25	Not ^A	Not ^A	
Sefazidim	-	-	-	-	1. Menenjitte kullanılmaz (menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir). 2- Duyarlılık sınır değeri üzerinde MIK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrultusunda köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MIK değeri güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik ya da araştırma amaçlı sonuçlar değerlendirilerek bildirilmelidir. 2. Menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir. A. 1 µg oksasilin diski ile beta-laktam direnci taranmalıdır. Penisilinler hakkında Not C'ye ve aşağıdaki ek tabloya bakınız. B. Menenjitte kullanımı için meropenem MIK değeri belirlenmelidir.
Sefibuten	-	-	-	-	
Sefbiprol	0.5	0.5	Not ^A	Not ^A	
Seflozan-tazobaktam	-	-	-	-	
Sefriakson	0.5	2	Not ^A	Not ^A	
Sefuroksim iv	0.5	1	Not ^A	Not ^A	
Sefuroksim oral	0.25	0.5	Not ^A	Not ^A	

Karbapenemler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤ R >		S ≥ R <	
Doripenem ¹	1	1	Not ^A	1. Menenjitte kullanılmaz (menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir).
Ertapenem ¹	0.5	0.5	Not ^A	2. Duyarlılık sınır değeri üzerinde MIK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrultusunda köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MIK değeri güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik ya da araştırma amaçlı sonuçlar değerlendirilerek bildirilmelidir.
Imipenem ¹	2	2	Not ^A	2. Menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir.
Meropenem ¹ (menenjit dışındaki enfeksiyonlar)	2	2	Not ^A	
Meropenem ² (menenjit)	0.25	1	Not ^{A,B}	A. 1 µg oksasilin diski ile beta-laktam direnci taranmalıdır. Penisilinler hakkında Not C'ye ve aşağıdaki ek tabloya bakınız. B. Menenjitte kullanımı için meropenem MIK değeri belirlenmelidir.
Monobaktamlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤ R >		S ≥ R <	
Aztreonam	-	-	-	

Florokinolonlar	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	sınır değeri (mg/L)			sınır değeri (mm)		
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Siprofloksasin ¹	0.125	2	5	50 ^A	16 ^A	1. Sokak tipi <i>S. pneumoniae</i> kökenlerinin siprofloksasine duyarlı olmadıkları kabul edilir ve bu sebeple orta-duyarlı kategorisinde değerlendirilirler. 2. Sınır değerler yüksek dozla tedavide (500 mg x 2) dayanmaktadır. 3. Sokak tipi <i>S. pneumoniae</i> kökenlerinin ofloksasine duyarlı olmadıkları kabul edilir ve bu sebeple orta-duyarlı kategorisinde değerlendirilirler. A. Norfloksasin disk difüzyon testi florokinolon direncinin taraması için kullanılabilir. Bakınız Not B. B. Norfloksasine duyarlı kökenler levofloksasin ve moksifloksasin duyarlı, siprofloksasin ve ofloksasine orta-duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenlerde her bir florokinolonun duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.
Levofloksasin ²	2	2	5	17 ^A	17 ^A	
Moksifloksasin	0.5	0.5	5	22 ^A	22 ^A	
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD		UD	UD	
Norfloksasin (tarama)	UD	UD	10	12 ^B	Not ^B	
Ofloksasin ³	0.125	4	5	50 ^A	13 ^A	
Aminoglikozidler	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	sınır değeri (mg/L)			sınır değeri (mm)		
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Amikasin	-	-		-	-	
Gentamisin	-	-		-	-	
Netilmisin	-	-		-	-	
Tobramisin	-	-		-	-	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	sınır değeri (mg/L)			sınır değeri (mm)		
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavansin	YK	YK		YK	YK	1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. A. Henüz dirençli kökenler saptanmadığı için zon çapı sınır değerleri sokak tipi kökenlerin değeri olarak dayandırılmaktadır.
Oritavansin	YK	YK		YK	YK	
Teikoplanin ¹	2	2	30	17	17	
Telavansin	YK	YK		YK	YK	
Vankomisin ¹	2	2	5	16	16	
Makrolidler, lincosamidler ve streptograminler	MİK		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	sınır değeri (mg/L)			sınır değeri(mm)		
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azitromisin	0.25 ¹	0.5 ¹		Not ^A	Not ^A	1/A. Azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin duyarlılığının belirlenmesi amacıyla eritromisin kullanılabilir. 2. İndüklebilir klindamisin direnci bir makrolidin klindamisin etkisi üzerinde oluşturduğu antagonist etkiyle saptanabilir. Eğer saptanmazsa, duyarlı olarak bildirilmelidir. Eğer saptanırsa, dirençli olarak bildirilmelidir. B. Eritromisin ve klindamisin diskleri 12-16 mm mesafe (kenardan kenara) ile yerleştirilmeli ve antagonizma varlığı incelenmelidir (D fenomeni).
Klaritromisin	0.25 ¹	0.5 ¹		Not ^A	Not ^A	
Eritromisin	0.25 ¹	0.5 ¹	15	22 ^A	19 ^A	
Roksitromisin	0.5 ¹	1 ¹		Not ^A	Not ^A	
Telitromisin	0.25	0.5	15	23	20	
Klindamisin ²	0.5	0.5	2	19 ^B	19 ^B	
Kinupristin-dalfopristin	-	-		-	-	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Doksisiklin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Minosiklin	0.5 ¹	1 ¹	24 ^A	21 ^A	
Tetrasiklin	1 ¹	2 ¹	25 ^A	22 ^A	
Tigesiklin	YK	YK	YK	YK	

1A. Tetrasikline duyarlı olan kökenler doksisiklin ve minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline ve/veya doksisikline duyarlı olabilir. Gerekli durumlarda tetrasikline dirençli kökenlerin doksisiklin duyarlılığını belirlemek üzere bir MİK yöntemi kullanılmalıdır.

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Linezolid	2	4	22	19	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	YK	YK	YK	YK	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri(mm)		Notlar
			S ≥	R <	
Kloramfenikol	8	30	21	21	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Kolistin	-	-	-	-	
Daptomisin	YK	YK	YK	YK	1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.
Fosfomisin iv	YK	YK	YK	YK	
Fosfomisin oral	-	-	-	-	
Fusidik asit	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	-	
Mupirosin	-	-	-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Rifampisin	0.06	5	22	17	
Spektinomisin	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol ¹	1	1.25-23.75	18	15	

S. pneumoniae'de beta-laktam direncinin tanınması
Ek tablo

Oksasilin 1 µg disk Zon çapı	Antimikrobik madde	İleri test ve/veya değerlendirme
≥ 20 mm	("Not" içerenler dahil olmak üzere) klinik sınır değerleri belirlenmiş tüm beta-laktamlar	Klinik endikasyondan bağımsız olarak (sefaklor dışında) duyarlı olarak bildirilmelidir. Sefaklor, eğer bildirilecekse, orta-duyarlı olarak bildirilmelidir.
< 20 mm*	Benzilpenisilin (menenjit) ve fenoksimetilpenisilin (tüm endikasyonlar)	Dirençli olarak bildirilmelidir.
	Benzilpenisilin (menenjit dışındaki enfeksiyonlar için)	MLK belirlenmeli ve klinik sınır değerler uyarınca değerlendirilmelidir.
	Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin (beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen), sefepim, seftoksim, seftarolin, seftobiprol ve seftriakson	Oksasilin zon çapı ≥ 8 mm: Duyarlı olarak bildirilmelidir. Menenjitte klinik kullanımı için düşünülen antimikrobik için MLK belirlenerek doğrulanmalıdır.
	Diğer beta-laktam antimikrobikler	Oksasilin zon çapı < 8 mm: Klinik kullanımı için düşünülen beta-laktam antimikrobikler için MLK belirlenmelidir ancak (beta-laktamaz inhibitörü içeren ve içermeyen) ampisilin, amoksisilin ve piperasilin için duyarlılık ampisilin MLK değerinden çıkarsama yapılarak belirlenmelidir. Klinik kullanımı için düşünülen antimikrobik için MLK belirlenmeli ve klinik sınır değerler uyarınca değerlendirilmelidir.

*Oksasilin 1 µg < 20 mm: Benzilpenisilin MLK değeri her zaman belirlenmelidir, ancak bildirimde gecikmemek adına yukarıdaki öneri takip edilmelidir.

Viridans grup streptokoklar

EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Endokarditte viridans grup streptokok sınır değerleri için ulusal veya uluslararası endokardit klavuzlarına başvurun.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)
Inokulum: McFarland 0.5
İnkübasyon: %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

Bu bakteri grubu aşağıdaki gibi gruplandırılacak birçok türü içerir:

S. anginosus grup: *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*
S. mitis grup: *S. australis*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. mitis*, *S. oligofermentans*, *S. oralis*, *S. peroris*, *S. pseudopneumoniae*, *S. sinensis*
S. sanguinis grup: *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*
S. bovis grup: *S. equinus*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), *S. infantarius*
S. salivarius grup: *S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*
S. mutans grup: *S. mutans*, *S. sobrinus*

Penisilinler	Mik sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Benzilpenisilin	0.25	2	18	12	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Benzilpenisilin (tarama)	UD	UD	18 ^A	Not ^A	
Ampisilin	0.5	2	21	15	1B. Benzilpenisiline duyarlı kökenler için duyarlılık benzilpenisilin veya ampisilin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenebilir. Benzilpenisiline dirençli kökenler için duyarlılık ampisilin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenir. A. 1 ünite benzilpenisilin diski viridans grup streptokoklarda beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir. Duyarlı bulunan kökenler ("Not" içerenler dahil olmak üzere) klinik sınır değerleri belirlenmiş tüm beta-laktamlar için duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenlerde her bir beta-laktamin duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.
Ampisilin-subaktam	Not ¹	Not ¹	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Amoksisilin	0.5	2	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Amoksisilin-klavulanik asit	Not ¹	Not ¹	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Piperasilin	Not ¹	Not ¹	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Piperasilin-tazobaktam	Not ¹	Not ¹	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Tikarsilin	YK	YK	YK	YK	
Tikarsilin-klavulanik asit	YK	YK	YK	YK	
Fenoksimetilpenisilin	YK	YK	YK	YK	
Oksasilin	-	-	-	-	
Kloksasilin	-	-	-	-	
Dikloksasilin	-	-	-	-	
Flukloksasilin	-	-	-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	

Sefalosporinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Sefaklor	-	-	-	-	A. 1 unite benzilpenisilin diski viridans grup streptokoklarda beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir Bakınız penisilinler hakkında Not A.
Sefadroksil	-	-	-	-	
Sefalekssin	-	-	-	-	
Sefazolin	0.5	30	HA	HA	
Sefepim	0.5	30	25 ^A	25 ^A	
Sefiksım	-	-	-	-	
Sefotaksim	0.5	5	23 ^A	23 ^A	
Sefoksitin	UD	UD	UD	UD	
Sefpodoksım	-	-	-	-	
Sefarolin	-	-	-	-	
Sefiazidim	-	-	-	-	
Sefibuten	-	-	-	-	
Sefbiprol	-	-	-	-	
Seflozan-tazobaktam, S. anginosus grup	YK	YK	YK	YK	
Sefriakson	0.5	30	27 ^A	27 ^A	
Sefuroksım iv	0.5	30	26 ^A	26 ^A	
Sefuroksım oral	-	-	-	-	

Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Doripenem	1	1	Not ^A	Not ^A	4- Duyarlılık sınır değeri üzerinde MİK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrulanırsa köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MİK değer güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik yemta ilişkin kanıt oluşturma dokümanları olarak bildirilmelidir.
Ertapenem	0.5	0.5	Not ^A	Not ^A	
İmipenem	2	2	Not ^A	Not ^A	
Meropenem	2	2	Not ^A	Not ^A	
A. 1 unite benzilpenisilin diski viridans grup streptokoklarda beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir Bakınız penisilinler hakkında Not A.					

Monobaktamlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
			S ≥	R <	
Aztreonam	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

Florokinolonlar		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
		S ≤ R >		S ≥ R <		
Siprofloksasin		-	-	-	-	1. Viridans grup streptokoklar aminoglikozidlere doğal olarak dirençlidirler ve tedavide bir aminoglikozidin tek başına kullanılması etkisizdir. Kazanılmış yüksek-düzey direnç yoksa aminoglikozidler ile penisilinler veya glikopeptidler arasında streptokoklara karşı sinerji sağlanması olasıdır. Bu sebeple test etmenin amacı doğal direnç ve yüksek-düzey kazanılmış direnç ayrımının yapılmasıdır. 2. Gentamisin yüksek-düzey aminoglikozid direncinin (YDAD) taranması için kullanılabilir. Negatif test: Gentamisin MİK değeri ≤128 mg/L olan kökenler. Köken gentamisin için sokak tipidir ve düşük-düzey doğal dirençi bulunmaktadır. Diğer aminoglikozidler için durum farklı olabilir. Köken penisilin veya glikopeptide duyarlı ise penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji beklenebilir. Pozitif test: Gentamisin MİK değeri >128 mg/L olan kökenler. Köken streptomisin dışında gentamisin ve diğer aminoglikozidlere karşı yüksek-düzey dirence sahiptir. Penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji sağlanamaz.
Levofloksasin		-	-	-	-	
Moksifloksasin		-	-	-	-	
Nalidiksik asit (tarama)		UD	UD	UD	UD	
Norfloksasin		-	-	-	-	
Ofloksasin		-	-	-	-	
Aminoglikozidler ¹		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		1. Viridans grup streptokoklar aminoglikozidlere doğal olarak dirençlidirler ve tedavide bir aminoglikozidin tek başına kullanılması etkisizdir. Kazanılmış yüksek-düzey direnç yoksa aminoglikozidler ile penisilinler veya glikopeptidler arasında streptokoklara karşı sinerji sağlanması olasıdır. Bu sebeple test etmenin amacı doğal direnç ve yüksek-düzey kazanılmış direnç ayrımının yapılmasıdır. 2. Gentamisin yüksek-düzey aminoglikozid direncinin (YDAD) taranması için kullanılabilir. Negatif test: Gentamisin MİK değeri ≤128 mg/L olan kökenler. Köken gentamisin için sokak tipidir ve düşük-düzey doğal dirençi bulunmaktadır. Diğer aminoglikozidler için durum farklı olabilir. Köken penisilin veya glikopeptide duyarlı ise penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji beklenebilir. Pozitif test: Gentamisin MİK değeri >128 mg/L olan kökenler. Köken streptomisin dışında gentamisin ve diğer aminoglikozidlere karşı yüksek-düzey dirence sahiptir. Penisilinler veya glikopeptidlerle sinerji sağlanamaz.
		S ≤ R >		S ≥ R <		
Amikasin		Not ²	Not ²	-	-	
Gentamisin		Not ²	Not ²	-	-	
Netilmisin		Not ²	Not ²	-	-	
Tobramisin		Not ²	Not ²	-	-	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. 2. MİK belirlenmesi testi (sıvı difüzyon yöntemlerinde besiyerinde %0.002 polisorbat-80 varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar difüzyon yöntemi henüz bulunmamaktadır)). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır. 3. Vankomisine duyarlı kökenler dalbavansin ve oritavansine duyarlı olarak bildirilebilir. A. Disk difüzyon ölçütleri henüz belirlenmemiştir ve bir MİK yöntemi kullanılmamalıdır. B. Henüz dirençli kökenler saptanmadığı için zon çapı sınır değerleri sokak tipi kökenlerin dağılımına dayanmaktadır.
		S ≤ R >		S ≥ R <		
Dalbavansin, <i>S. anginosus</i> grup ¹		0.125 ^{2,3}	0.125 ²	Not ⁴	Not ⁴	
Oritavansin, <i>S. anginosus</i> grup ¹		0.25 ^{2,3}	0.25 ²	Not ⁴	Not ⁴	
Telikoplanin ¹		2	2	16	16	
Telavansin		YK	YK	YK	YK	
Vankomisin ¹		2	2	15	15	

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azitromisin	YK	YK		YK	YK	1. İndüklebilir klindamisin direnci bir makrolidin klindamisinin etkisi üzerinde oluşturduğu antagonist etkiyle saplanabilir. Eğer saplanmazsa, duyarlı olarak bildirilmelidir. Eğer saplanırsa, dirençli olarak bildirilmelidir. A. Eritromisin ve klindamisin diskleri 12-16 mm mesafe (kenardan kenara) ile yerleştirilmeli ve antagonizma varlığı incelenmelidir (D fenomeni).
Klaritromisin	YK	YK		YK	YK	
Eritromisin	YK	YK	15	YK	YK	
Roksitromisin	YK	YK		YK	YK	
Telitromisin	YK	YK		YK	YK	
Klindamisin ^a	0.5	0.5	2	19 ^a	19 ^a	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Kinupristin-dalfopristin	YK	YK		YK	YK	
Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doksisisiklin	-	-		-	-	
Minosiklin	-	-		-	-	
Tetrasiklin	-	-		-	-	
Tigesiklin	YK	YK		YK	YK	
Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Linezolid	-	-		-	-	A. MİK yöntemi kullanılmalıdır.
Tedizolid, S. anginosus grup	0.25	0.25		Not ^a	Not ^a	
Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Kloramfenikol	-	-		-	-	
Kolistin	-	-		-	-	
Daptomisin	-	-		-	-	
Fosfomisin iv	-	-		-	-	
Fosfomisin oral	-	-		-	-	
Fusidik asit	-	-		-	-	
Metronidazol	-	-		-	-	
Mupirosin	-	-		-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan [YE])	-	-		-	-	
Rifampisin	-	-		-	-	
Spektinomisin	-	-		-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan [YE])	-	-		-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	-		-	-	

EUCAST sınır değerleri sadece *H. influenzae* için tanımlanmıştır. Diğer *Haemophilus* türleri için klinik veri azdır. *H. parainfluenzae*'nin Mik dağılımları *H. influenzae*'ninkilere benzerlik göstermektedir. Özgü sınır değerlerin yokluğunda *H. influenzae*'nin Mik sınır değerleri *H. parainfluenzae* için kullanılabilir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defbrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)
Inkübasyon: McFarland 0.5
İnkübasyon: %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 veya *Haemophilus influenzae* NCITC 8469. Beta-laktam inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşiminin kontrolü için *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kullanılmalıdır.

Penisilinler	MIK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzilpenisilin	YK	YK		YK	YK	1. Sınır değerler intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. İnhibitör içermeyen penisilinler için belirtilen sınır değerler sadece beta-laktamaz negatif kökenler için kullanılmaktadır. Beta-laktamaz pozitif kökenler inhibitör içermeyen penisilinlere dirençli olarak bildirilmelidir. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3/B. Duyarlılık amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenebilir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir. 5/D. Duyarlılık ampisilin veya amoksisilin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenebilir. A. 1 ünite benzilpenisilin diski beta-laktam direncinin taranması için kullanılabilir ama beta-laktamaz üreten kökenlerle PBP mutasyonu olan kökenleri birbirinden ayırmak için kullanılamaz. Benzilpenisilin disk tarama testinin değerlendirilmesi için aşağıdaki ek tabloya bakınız. C. Duyarlılık ampisilin duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenebilir.
Benzilpenisilin (tarama)	UD	UD	1 ünite	12 ^A	Not ^A	
Ampisilin¹	1	1	2	16 ^A	16 ^A	
Ampisilin-sulbaktam¹	1 ^{2,3}	1 ^{2,3}	10-10	Not ^{A,B}	Not ^{A,B}	
Amoksisilin¹	2	2		Not ^{A,C}	Not ^{A,C}	
Amoksisilin-klavulanik asit¹	2 ⁴	2 ⁴	2-1	15 ^A	15 ^A	
Piperasilin¹	Not ⁵	Not ⁵		Not ^{6,7}	Not ^{6,7}	
Piperasilin-tazobaktam¹	Not ³	Not ³		Not ^A	Not ^A	
Tikarsilin	YK	YK		YK	YK	
Tikarsilin-klavulanik asit	YK	YK		YK	YK	
Fenoksimetilpenisilin	YK	YK		YK	YK	
Oksasilin	-	-		-	-	
Kloksasilin	-	-		-	-	
Dikloksasilin	-	-		-	-	
Flukloksasilin	-	-		-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan [YE])	-	-		-	-	

Sefalosporinler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Sefaklor	-	-		-	-	4. Duyarlılık sınır değeri üzerinde MİK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyik duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrulanırsa köken bir referans laboratuvarına gönderilmelidir. MİK değeri güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik yanıtla ilişkin kanıt oluşana dek sonuçlar dirençli olarak bildirilmelidir.
Sefadroksil	-	-		-	-	
Sefaleksim	-	-		-	-	
Sefazolin	-	-		-	-	
Sefepim	0.25	0.25	30	27 ^A	27 ^A	
Sefiksım	0.125	0.125	5	25 ^A	25 ^A	
Sefotaksim	0.125	0.125	5	26 ^A	26 ^A	
Sefoksitin	UD	UD		UD	UD	
Sefpodoksım	0.25	0.5	10	26 ^A	23 ^A	
Sefarolin	0.03	0.03		HA	HA	
Seftezidim	-	-		-	-	A. Beta-laktam direncinin taranması için 1 ünite benzilpenisilin diski kullanılabilir. Penisilinler bölümünde Nc A'ya ve aşağıdaki ek tabloya bakınız.
Sefibuten	1	1	30	25 ^A	25 ^A	
Seftobiprol	YK	YK		YK	YK	
Seflozan-tazobaktam	YK	YK		YK	YK	
Seftriakson	0.125	0.125	30	30 ^A	30 ^A	
Sefuroksim iv	1	2	30	26 ^A	25 ^A	
Sefuroksim oral	125	1	30	50	26	

Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤ R >			S ≥ R <		
	1	1		10	20 ^a	
Doripenem ¹			10	20 ^a	1. Menenjitte kullanılmaz (menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir). 2. Duyarlılık sınır değeri üzerinde MİK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık testleri tekrar edilmeli ve sonuç doğrulanırsa köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MİK değeri güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan doğrulanmış kökenler için klinik yanıtla ilişkin kanıt oluşana dek sonuçlar dirençli olarak bildirilmelidir. 2. Menenjitte kullanımı olan tek karbapenem meropenemdir. A. Beta-laktam direncinin taranması için 1 ünite benzilpenisilin diski kullanılabilir. Penisilinler bölümünde Nc A'ya ve aşağıdaki ek tabloya bakınız. B. Menenjitte kullanımı için meropenem MİK değeri belirlenmemelidir.	
Ertapenem ¹	0.5	0.5	10	20 ^a		
Imipenem ¹	2	2	10	20 ^a		
Meropenem ¹ (menenjit dışındaki enfeksiyonlar)	2	2	10	20 ^a		
Meropenem ² (menenjit)	0.25	1		Not ^a		

Monobaktamlar	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	YK	YK		YK	YK	
Aztreonam						

Florokinolonlar ¹	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Siprofloksasin	0.5	0.5	5	26 ^A	26 ^A	1. Düşük düzey florokinolon direnci (siprofloksasin MİK değeri 0.125-0.5 mg/L) gözlemlenmektedir ancak <i>H. influenzae</i> 'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında bu direncin klinik olarak önemli olduğunu gösterir kanıt bulunmamaktadır. 2- Duyarlılık sınır değeri üzerinde MİK değerlerine sahip kökenler çok azdır veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tek tek edilmeli ve sonuç doğrultusunda köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir. MİK değer güncel direnç sınır değerinin üzerinde olan değerlerin kökenler için klinik yanıt ilişkinin kanıt oluşturma tek sonuçlar dikkate alınarak bildirilmelidir.
Levofloksasin	1	1	5	26 ^A	26 ^A	
Moksifloksasin	0.5	0.5	5	25 ^A	25 ^A	
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	30	23 ^B	Not ^B	
Norfloksasin	-	-	-	-	-	
Ofloksasin	0.5	0.5	5	23 ^A	23 ^A	A. Nalidiksik asit disk difüzyon testi florokinolon direncinin taranması için kullanılabilir. Bakınız Not B. B. Nalidiksik aside duyarlı kökenler siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasine duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenlerde florokinolon direnci bulunabilir ve her bir florokinolonun duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.
Aminoglikozidler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Amikasin	YK	YK		YK	YK	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Gentamisin	YK	YK		YK	YK	
Netilmisin	YK	YK		YK	YK	
Tobramisin	YK	YK		YK	YK	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Dalbavansin	-	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Oritavansin	-	-		-	-	
Teikoplanin	-	-		-	-	
Telavansin	-	-		-	-	
Vankomisin	-	-		-	-	
Makrolidler ¹ , linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azitromisin	0.125 ¹	4 ²		Not ^A	Not ^A	1. <i>H. influenzae</i> de makrolid MİK'leri ve klinik sonuç arasındaki ilişki zayıftır. Bu sebeple makrolidler ve benzeri antibiyotikler için sınır değerler sokak tipi <i>H. influenzae</i> kökenlerini orta-duyarlı olarak kategorize edecek şekilde belirlenmiştir. 2/A. Azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin duyarlılığının belirlenmesi amacıyla eritromisin kullanılabilir.
Klaritromisin	1 ²	32 ²		Not ^A	Not ^A	
Eritromisin	0.5	16	15	50	10	
Roksitromisin	1 ²	16 ²		Not ^A	Not ^A	
Telitromisin	0.125	8	15	50	12	
Klindamisin	-	-		-	-	
Kinupristin-dalfopristin	-	-		-	-	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doksisiklin	1 ¹	2 ¹		Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Minosiklin	1 ¹	2 ¹	30	24 ^A	21 ^A	
Tetrasiklin	1 ¹	2 ¹	30	25 ^A	22 ^A	
Tigesiklin	YK	YK		YK	YK	
						1/A. Tetrasikline duyarlı olan kökenler doksisiklin ve minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline ve/veya doksisikline duyarlı olabilir. Gerekli durumlarda tetrasikline dirençli kökenlerin doksisiklin duyarlılığını belirlemek üzere bir MİK yöntemi kullanılmalıdır.

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Linezolid	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	-		-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon capı sınır değeri (mm)		Notlar
			S ≤	R >	
Kloramfenikol	2	30	28	28	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Kolistin	-		-	-	
Daptomisin	-		-	-	1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.
Fosfomisin iv	YK	5	YK	YK	
Fosfomisin oral	-		-	-	
Fusidik asit	-		-	-	
Metronidazol	-		-	-	
Mupirosin	-		-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-		-	-	
Rifampisin	1	5	18	18	
Spektinomisin	-		-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-		-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol ¹	0.5	1.25-23.75	23	20	

**H. influenzae'de beta-laktam direncinin
tanınması
Ek tablo**

Benzilpenisilin 1 ünite disk Zon çapı	Beta-laktamaz	İleri test ve/veya değerlendirme
≥ 12 mm	Test edilmesine gerek yok	("No" içerenler dahil olmak üzere) klinik sınır değerleri belirlenmiş tüm beta-laktam antimikrobikler dıyartlı olarak bildirilmelidir.
< 12 mm	Beta-laktamaz negatif	Beta-laktamaz üretimi dışında farklı bir direnç mekanizması mevcuttur. Her bir beta-laktam antimikrobığının etkililmesi farklılık gösterdiğinden klinik kullanım için düşünülen beta-laktam antimikrobik için duyarlılık belirlenmelidir.
	Beta-laktamaz pozitif	Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin dirençli olarak bildirilmelidir.
		Tarama testi ile diğer direnç mekanizmaları dışlanamayacağından klinik kullanım için düşünülen diğer beta-laktam antimikrobikler için duyarlılık belirlenmelidir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defbrine at kani ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)
Inokulum: McFarland 0.5
İnkübasyon: %5 CO ₂ , 35±1°C, 18±2 saat
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. veya <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC-8468. Beta-laktam inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 kullanılmalıdır.

Penisilinler	Mik sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzilpenisilin	-	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1. <i>In vitro</i> testlerde beta-laktamaz üretimi yavaş olsa ve zayıf sonuçlar verse de çoğu <i>M. catarrhalis</i> kökeni beta-laktamaz üretir. Beta-laktamaz üreten kökenler inhibitör içermeyen penisilin ve aminopenisilinlere direnç olarak bildirilmelidir. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3/A. Duyarlılık amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığından çıkarsama yapılarak belirlenebilir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Ampisilin	- ¹	- ¹		-	-	
Ampisilin-sulbaktam	1 ^{2,3}	1 ^{2,3}		Not ⁴	Not ⁴	
Amoksisilin	- ¹	- ¹		-	-	
Amoksisilin-klavulanik asit	1 ⁴	1 ⁴	2-1	19	19	
Piperasilin	- ¹	- ¹		-	-	
Piperasilin-tazobaktam	Not ³	Not ³		Not ⁴	Not ⁴	
Tikarsilin	YK	YK		YK	YK	
Tikarsilin-klavulanik asit	YK	YK		YK	YK	
Fenoksimetilpenisilin	-	-		-	-	
Oksasilin	-	-		-	-	
Kloksasilin	-	-		-	-	
Dikloksasilin	-	-		-	-	
Flukloksasilin	-	-		-	-	
Meslinam (sadece komplike olmayan [YE])	-	-		-	-	

Sefalosporinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Seflör	-	-	-	-	
Sefadroksil	-	-	-	-	
Sefaleksim	-	-	-	-	
Sefazolin	-	-	-	-	
Sefepim	4	4	20	20	
Sefiksim	0.5	1	21	18	
Sefotaksim	1	2	20	17	
Sefoksitin	UD	UD	UD	UD	
Sefpodoksim	HA	HA	HA	HA	
Sefarolin	YK	YK	YK	YK	
Sefazidim	-	-	-	-	
Sefibuten	YK	YK	YK	YK	
Sefbiprol	YK	YK	YK	YK	
Seflozan-tazobaktam	YK	YK	YK	YK	
Sefriakson	1	2	24	21	
Sefuroksim iv	4	8	21	18	
Sefuroksim oral	0.125	4	50	21	

Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Doripenem ¹	1	1	30	30	1. Duvarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Ertapenem ¹	0.5	0.5	29	29	
Imipenem ¹	2	2	29	29	
Meropenem ¹	2	2	33	33	

Monobaktamlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Aztreonam	YK	YK	YK	YK	

Florokinolonlar									
	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar			
	S ≤	R >		S ≥	R <				
Siprofloksasin	0.5	0.5	5	26 ^A	26 ^A	A. Nalidiksik asit disk difüzyon testi florokinolon direncinin taranması için kullanılabilir. Bakınız Not B. B. Nalidiksik aside duyarlı kökenler siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasine duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenlerde florokinolon direnci bulunabilir ve her bir florokinolonun duyarlılığı test edilerek belirlenmelidir.			
Levofloksasin	1	1	5	26 ^A	26 ^A				
Moksifloksasin	0.5	0.5	5	23 ^A	23 ^A				
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	30	23 ^B	Not ^B				
Norfloksasin	-	-	-	-	-				
Ofloksasin	0.5	0.5	5	25 ^A	25 ^A				
Aminoglikozidler									
	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar			
	S ≤	R >		S ≥	R <				
Amikasin	YK	YK		YK	YK	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.			
Gentamisin	YK	YK		YK	YK				
Netilmisin	YK	YK		YK	YK				
Tobramisin	YK	YK		YK	YK				
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler									
	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar			
	S ≤	R >		S ≥	R <				
Dalbavansin	-	-		-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.			
Oritavansin	-	-		-	-				
Teikoplanin	-	-		-	-				
Telavansin	-	-		-	-				
Vancomisin	-	-		-	-				
Makrolidler, lincosamidler ve streptograminler									
	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar			
	S ≤	R >		S ≥	R <				
Azitromisin	0.25 ¹	0.5 ¹		Not ^A	Not ^A	1/A. Azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin duyarlılığının belirlenmesi amacıyla eritromisin kullanılabilir.			
Klaritromisin	0.25 ¹	0.5 ¹		Not ^A	Not ^A				
Eritromisin	0.25	0.5	15	23 ^A	20 ^A				
Roksitromisin	0.5 ¹	1 ¹		Not ^A	Not ^A				
Telitromisin	0.25	0.5	15	23	20				
Klindamisin	-	-		-	-				
Kinupristin-dalfopristin	-	-		-	-				

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Doksisiklin	1 ¹	2 ¹	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1/A. Tetrasikline duyarlı olan kökenler doksisiklin ve minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline ve/veya doksisikline duyarlı olabilir. Gerekli durumlarda tetrasikline dirençli kökenlerin doksisiklin duyarlılığını belirlemek üzere bir MİK yöntemi kullanılmalıdır.
Minosiklin	1 ¹	2 ¹	25 ^A	22 ^A	
Tetrasiklin	1 ¹	2 ¹	28 ^A	25 ^A	
Tigesiklin	YK	YK	YK	YK	

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Linezolid	-	-	-	-	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tedizolid	-	-	-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk content (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Kloramfenikol	2 ¹	2 ¹	30 ^A	30 ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1/A. Sınır değerler kloramfenikolün topikal kullanımı içindir. 2. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.
Kolistin	-	-	-	-	
Daptomisin	-	-	-	-	
Fosfomisin iv	YK	YK	YK	YK	
Fosfomisin oral	-	-	-	-	
Fusidik asit	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	-	
Mupirosin	-	-	-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Rifampisin	-	-	-	-	
Spektinomisin	-	-	-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol ²	0.5	1	18	15	

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 'nin antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MK yöntemi kullanılmamalıdır. Eğer ticari bir MK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.			
Penisilinler ¹	MK sınır değeri (mg/L)	S ≤ R >	
		S ≤	R >
Benzilpenisilin	0.06 ¹	1	
Ampisilin ¹	Not ¹	Not ¹	
Ampisilin-subaktam	YK	YK	
Amoksisilin ¹	Not ¹	Not ¹	
Amoksisilin-klavulanik asit	Not ¹	Not ¹	
Piperasilin	-	-	
Piperasilin-tazobaktam	-	-	
Tikarsilin	-	-	
Tikarsilin-klavulanik asit	-	-	
Fenoksimetilpenisilin	-	-	
Oksasilin	-	-	
Kloksasilin	-	-	
Dikloksasilin	-	-	
Flukloksasilin	-	-	
Mesilinan (sadece komplike olmayan İYE)	-	-	
Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MK sınır değerleri ile ilişkilidir. 1. Beta-laktamaz üretimi her zaman test edilmelidir. Eğer pozitifse, benzilpenisilin, ampisilin ve amoksisilin dirençli olarak bildirilir. Beta-laktamaz negatif kökenlerde ampisilin ve amoksisilin için duyarlılık benzilpenisilin duyarlılık sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenir.			

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Sefalosporinler	Mik sınır değeri (mg/L)	Notlar
Sefaklor	-	-
Sefadroksil	-	-
Sefaleksim	-	-
Sefazolin	-	-
Sefepim	-	-
Sefksim	0.125	0.125
Sefotaksim	0.125	0.125
Sefoksitin	-	-
Sefpodoksim	-	-
Sefarolin	-	-
Sefazidim	-	-
Sefibuten	-	-
Sefobiprol	-	-
Seflozan-tazobaktam	-	-
Sefriakson	0.125	0.125
Sefuroksim iv	-	-
Sefuroksim oral	-	-

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Karbapenemler	Mik sınır değeri (mg/L)	Notlar
Doripenem	YK	YK
Ertapenem	YK	YK
Imipenem	YK	YK
Meropenem	YK	YK

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Monobaktamlar	Mik sınır değeri (mg/L)	Notlar
Aztreonam	YK	YK

Florokinolonlar		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.	
	Mik sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >
Siprofloksasin	0.03	0.06	
Levofloksasin	YK	YK	
Moksifloksasin	YK	YK	
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	
Norfloksasin	YK	YK	
Ofloksasin	0.125	0.25	
Aminoglikozidler		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.	
	Mik sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >
Amikasin	-	-	
Gentamisin	-	-	
Netilmisin	-	-	
Tobramisin	-	-	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.	
	Mik sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >
Dalbavansin	-	-	
Oritavansin	-	-	
Teikoplanin	-	-	
Telavansin	-	-	
Vankomisin	-	-	
Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.	
	Mik sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >
Azitromisin ¹	0.25	0.5	
Klaritromisin	-	-	
Eritromisin	-	-	
Roksitromisin	-	-	
Telitromisin	-	-	
Klindamisin	-	-	
Kinupristin-dalfopristin	-	-	

1. Sınır değerler tekli tedavide 2 g tek doz uygulamasına dayanmaktadır.

Tetrasiklinler ¹	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Doksiziklin	S ≤ IE R > IE	1. Tetrasikline duyarlı olan kökenler minosikline de duyarlıdır ama tetrasikline dirençli olan bazı kökenler minosikline duyarlı olabilir.
Minosiklin	IE IE	
Tetrasiklin	0.5 1	
Tigesiklin	IE IE	

Oksazolidinonlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Linezolid	S ≤ - R > -	
Tedizolid	- -	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Kloramfenikol	- -	
Kolistin	- -	
Daptomisin	- -	
Fosfomisin iv	- -	
Fosfomisin oral	- -	
Fusidik asit	- -	
Metronidazol	- -	
Mupirosin	- -	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan IYE)	- -	
Rifampisin	- -	
Spektinomisin	64 64	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan IYE)	- -	
Trimetoprim-sülfametoksazol	- -	

Neisseria meningitidis'in antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MİK yöntemi kullanılmamıştır. Eğer ticari bir MİK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.			
Penisilinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Benzilpenisilin	0.06	0.25	
Ampisilin	0.125	1	
Ampisilin-sulbaktam	YK	YK	
Amoksisilin	0.125	1	
Amoksisilin-klavulanik asit	-	-	
Piperasilin	-	-	
Piperasilin-azobaktam	-	-	
Tikarsilin	-	-	
Tikarsilin-klavulanik asit	-	-	
Fenoksimetilpenisilin	-	-	
Oksasilin	-	-	
Kloksasilin	-	-	
Dikloksasilin	-	-	
Flukloksasilin	-	-	
Mesililnam (sadece komplike olmayan [YE])	-	-	

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Sefalosporinler	Mik sınır değeri (mg/L)	S ≤	R >	
Sefaklor	-	-	-	1. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Sefadroksil	-	-	-	
Sefalekssin	-	-	-	
Sefazolin	-	-	-	
Sefepim	-	-	-	
Sefiksım	-	-	-	
Sefotaksim ¹	0.125	0.125	0.125	
Sefoksitin	-	-	-	
Sefpodoksım	-	-	-	
Sefarolin	-	-	-	
Sefazidim	-	-	-	
Sefibuten	-	-	-	
Seftobiprol	-	-	-	
Seflozan-tazobaktam	-	-	-	
Sefriakson ¹	0.125	0.125	0.125	
Sefuroksım iv	-	-	-	
Sefuroksım oral	-	-	-	

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Karbapenemler	Mik sınır değeri (mg/L)	S ≤	R >	
Doripenem	-	YK	YK	1. Sınır değerler sadece menenjit içindir. 2. Duyarlı olmayan kökenler çok nadirdir veya henüz hiç bildirilmemiştir. Bu tip kökenler için tanımlama ve antimikrobik duyarlılık test sonuçları doğrulanmalı ve köken bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Ertapenem	-	-	-	
Imipenem	-	-	-	
Meropenem ^{1,2}	0.25	0.25	0.25	

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Monobaktamlar	Mik sınır değeri (mg/L)	S ≤	R >	
Aztreonam	-	-	-	

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Siprofloksasin	S ≤ 0.03 ¹ R > 0.03 ¹	1. Sınır değerler sadece meningokok hastalığının profilaksisinde kullanımı içindir.
Levofloksasin	YK YK	
Moksifloksasin	YK YK	
Nalidiksik asit (tarama)	UD UD	
Norfloksasin	- -	
Ofloksasin	YK YK	
Aminoglikozidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Amikasin	S ≤ - R > -	
Gentamisin	- -	
Netilmisin	- -	
Tobramisin	- -	
Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Dalbavansin	- -	
Oritavansin	- -	
Telikoplanin	- -	
Telavansin	- -	
Vankomisin	- -	
Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Aztromisin	- -	
Klaritromisin	- -	
Eritromisin	- -	
Roksitromisin	- -	
Telitromisin	- -	
Klindamisin	- -	
Kinupristin-dalfopristin	- -	

Tetrasiklinler	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >	
Doksisiklin		-	-	
Minosiklin		1'	2'	
Tetrasiklin		1'	2'	
Tigesiklin		YK	YK	

1. *N. meningitidis* enfeksiyonu profilaksisinde kullanılmak üzere minosiklin duyarlılığını ön görmek için tetrasiklin kullanılabilir.

Oksazolidinonlar	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >	
Linezolid		-	-	
Tedizolid		-	-	

Çeşitli antimikrobik maddeler	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	MİK sınır değeri (mg/L)		
		S ≤	R >	
Kloramfenikol		2	4	
Kolistin		-	-	
Daptomisin		-	-	
Fosfomisin iv		-	-	
Fosfomisin oral		-	-	
Fusidik asit		-	-	
Metronidazol		-	-	
Mupirosin		-	-	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)		-	-	
Rifampisin ¹		0.25	0.25	
Spektinomisin		-	-	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)		-	-	
Trimetoprim-sülfametoksazol		-	-	

1. Sadece menenjit profilaksisi için (ulusal kılavuzlara başvurun).

Gram pozitif anaeroplara

Clostridium difficile hariç

EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Anaeroplara antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MKK yöntemi kullanılmamalıdır. Eğer ticari bir MKK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.			
Bu bakteri grubu birçok cinsi içermektedir. En sık izole edilen gram pozitif anaeroplara şunlardır: <i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ve anaerop gram pozitif koklar. Anaeroplara en sık olarak CO ₂ ile zenginleştirilmiş atmosferde inkübe edilen kültür plaklarında üreme olmaması ile tanımlanır ama <i>Actinomyces</i> spp., çoğu <i>P. acnes</i> ve bazı <i>Bifidobacterium</i> spp. gibi birçok gram pozitif, spor oluşturmaya basit CO ₂ 'de inkübe edildiklerinde üreyebilirler ve normal atmosferde zayıf üreyebilecek kadar toleranslı olabilirler ama yine de anaerop bakteriler olarak kabul edilirler. <i>Clostridium carnis</i> , <i>C. histolyticum</i> ve <i>C. tertium</i> da dahil olmak üzere birkaç <i>Clostridium</i> türü normal atmosferde üreyebilir ama sporlanma göstermez. Tüm bu türler için duyarlılık testleri anaerop ortamda gerçekleştirilmelidir.			
Penisilinler	MKK sınır değeri (mg/L)	MKK	
		S ≤	R >
Benzilpenisilin¹		0.25	0.5
Ampisilin ¹		4	8
Ampisilin-sulbaktam		4 ²	8 ²
Amoksisilin ¹		4	8
Amoksisilin-klavulanik asit		4 ²	8 ²
Piperasilin ¹		8	16
Piperasilin-tazobaktam		8 ²	16 ²
Tikarsilin ¹		8	16
Tikarsilin-klavulanik asit		8 ²	16 ²
Fenoksimetilpenisilin		YK	YK
Oksasilin		-	-
Kloksasilin		-	-
Dikloksasilin		-	-
Flukloksasilin		-	-
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)		-	-

Notlar
Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MKK sınır değerleri ile ilişkilidir.
1. Ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılık sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenebilir.
2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.
4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Sefalosporinler	Mik . sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Sefaklor	-	-
Sefadroksil	-	-
Sefaleksil	-	-
Sefazolin	-	-
Sefepim	-	-
Sefiksım	-	-
Sefotaksim	-	-
Sefoksitin	YK YK	YK
Sefpodoksim	-	-
Sefarolin	-	-
Sefazidim	-	-
Seftibuten	-	-
Sefobiprol	-	-
Seftozolan-tazobaktam	YK YK	YK
Seftriakson	-	-
Sefuroksim iv	-	-
Sefuroksim oral	-	-

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Karbapenemler	Mik sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Doripenem	1 1	
Ertapenem	1 1	
Imipenem	2 8	
Meropenem	2 8	

Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya Mik sınır değerleri ile ilişkilidir.

Monobaktamlar	Mik sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Aztreonam	-	-

Florokinoionlar **Notlar** Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

	MİK sınır değeri (mg/L)	S ≤ R >	
Siprofloksasin	-	-	
Levofloksasin	-	-	
Moksifloksasin	YK	YK	
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	
Norfloksasin	-	-	
Ofloksasin	-	-	

Aminoglikozidler **Notlar** Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

	MİK sınır değeri (mg/L)	S ≤ R >	
Amikasin	-	-	
Gentamisin	-	-	
Netilmisin	-	-	
Tobramisin	-	-	

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler **Notlar** Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

	MİK sınır değeri (mg/L)	S ≤ R >	
Dalbavansin	YK	YK	
Oritavansin	YK	YK	
Teikoplanin	YK	YK	
Telavansin	YK	YK	
Vankomisin	2	2	

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler **Notlar** Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.

	MİK sınır değeri (mg/L)	S ≤ R >	
Azitromisin	-	-	
Klaritromisin	-	-	
Eritromisin	YK	YK	
Roksitromisin	-	-	
Telitromisin	-	-	
Klindamisin	4	4	
Kinupristin-dalfopristin	-	-	

Tetrasiklinler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Doksisiklin	Not ¹	Not ¹
Minosiklin	Not ¹	Not ¹
Tetrasiklin	Not ¹	Not ¹
Tigesiklin	Not ¹	Not ¹

1. Anaerob bakteriler için karışık tipte intraabdominal enfeksiyonlarda etkinlik açısından klinik kanıt mevcuttur ama MİK değerleri, FK/FD verileri ve klinik sonuç arasında ilişki yoktur. Bu sebeple duyarlılık testi için sınır değerler belirtilmemiştir.

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Linezolid	-	-
Tedizolid	-	-

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Kloramfenikol	8	8
Kolistin	-	-
Daptomisin	-	-
Fosfomisin iv	-	-
Fosfomisin oral	-	-
Fusidik asit	-	-
Metronidazol	4	4
Mupirosin	-	-
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	-	-
Rifampisin	-	-
Spektinomisin	-	-
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	-	-
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	-

Clostridium difficile 'nin antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MİK yöntemi kullanılmamıştır. Eğer ticari bir MİK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.			
Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	
		S ≤	R >
		- ¹	- ¹
Moksifloksasin			1. Klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece epidemiyolojik amaçlarla test edilebilir (ECOFF 4 mg/L).
Glikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	
		S ≤	R >
		2 ¹	2 ¹
Vankomisin			1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.
Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	
		S ≤	R >
		- ^{1,2}	- ^{1,2}
Tigesiklin			1. Tigesiklin için sıvı mikrodifüzyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır. 2. Klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece epidemiyolojik amaçlarla test edilebilir (ECOFF 0.25 mg/L).
Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.	
		S ≤	R >
		- ^{1,2}	- ^{1,2}
Daptomisin			1. Daptomisin için MİK belirlenmesi testi (sıvı difüzyon yöntemlerinde besiyerinde 60 mg/L Ca ²⁺ varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar difüzyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.
Fusidik asit			2. Klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece epidemiyolojik amaçlarla test edilebilir (ECOFF 4 mg/L).
Fidaksomisin		YK⁴	3. Klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece epidemiyolojik amaçlarla test edilebilir (ECOFF 2 mg/L).
Metronidazol		2⁵	4. Fidaksomisin sınır değerleri ve ECOFF değeri mevcut veriler çalışmalar arasında belirlenmiş MİK dağılımı farklılığı gösterdiğinden belirlenmemiştir.
Rifampisin		6⁶	5. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır. 6. Klinik olarak kullanılmamaktadır. Sadece epidemiyolojik amaçlarla test edilebilir (ECOFF 0.004 mg/L).

Gram negatif anaeroplara

EUCAST Klinik Sınır Sınır Değer Tablosu sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Anaeroplara antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MİK yöntemi kullanılmamıştır. Eğer ticari bir MİK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.

Bu bakteri grubu birçok cinsi içermektedir. En sık izole edilen gram negatif anaeroplara şunlardır: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila* ve *Mobiluncus*. Anaeroplara en sık olarak CO₂ ile zenginleştirilmiş atmosferde inkübe edilen kültür plaklarında üreme olmaması ile tanımlanırlar. Tüm bu türler için duyarlılık testleri anaerop ortamda gerçekleştirilmelidir.

Penisilinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Benzilpenisilin¹	S ≤ 0.25 R > 0.5	1. Ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin duyarlılığı benzilpenisilin duyarlılık sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenebilir. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir. 4. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Ampisilin ¹	0.5 2	
Ampisilin-sulbaktam	4 ² 8 ²	
Amoksisilin ¹	0.5 2	
Amoksisilin-klavulanik asit	4 ³ 8 ³	
Piperasilin ¹	16 16	
Piperasilin-tazobaktam	8 ² 16 ²	
Tikarsilin ¹	16 16	
Tikarsilin-klavulanik asit	8 ³ 16 ³	
Fenoksimetilpenisilin	YK YK	
Oksasilin	- -	
Kloksasilin	- -	
Dikloksasilin	- -	
Flukloksasilin	- -	
Meslinam (sadece komplike olmayan İYE)	- -	

Sefalosporinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Sefaktlor	S ≤ R >	-
Sefadroksil	-	-
Sefalekssin	-	-
Sefazolin	-	-
Sefepim	-	-
Sefiksım	-	-
Sefotaksim	-	-
Sefoksitin	YK YK	YK
Sefpodoksim	-	-
Seftarolin	-	-
Seftazidim	-	-
Seftibuten	-	-
Seftobiprol	-	-
Sefotlozan-tazobaktam	YK YK	YK
Seftriakson	-	-
Sefuroksim iv	-	-
Sefuroksim oral	-	-

Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Doripenem	S ≤ R >	1 1
Ertapenem	1 1	1
Imipenem	2 8	8
Meropenem	2 8	8

Monobaktamlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Aztreonam	S ≤ R >	-

Florokinolonlar

	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Siprofloksasin	-	-
Levofloksasin	-	-
Moksifloksasin	YK	YK
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD
Norfloksasin	-	-
Ofloksasin	-	-

Aminoglikozidler

	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Amikasin	-	-
Gentamisin	-	-
Netilmisin	-	-
Tobramisin	-	-

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler

	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Dalbavansin	-	-
Oritavansin	-	-
Teikoplanin	-	-
Telavansin	-	-
Vankomisin	-	-

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler

	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
	S ≤ R >	
Azitromisin	-	-
Klaritromisin	-	-
Eritromisin	YK	YK
Roksitromisin	-	-
Telitromisin	-	-
Klindamisin	4	4
Kinupristin-dalfopristin	-	-

Tetrasiklinler ¹	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Doksisiklin	S ≤ Not ¹ R > Not ¹	1. Anaerob bakteriler için karışık tipte intraabdominal enfeksiyonlarda etkinlik açısından klinik kanıt mevcut ama MİK değerleri, FK/FD verileri ve klinik sonuç arasında ilişki yoktur. Bu sebeple duyarlılık testi için sınır değerler belirtilmemiştir.
Minosiklin	Not ¹ Not ¹	
Tetrasiklin	Not ¹ Not ¹	
Tigesiklin	Not ¹ Not ¹	
Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Linezolid	S ≤ - R > -	
Tedizolid	- -	
Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Kloramfenikol	S ≤ 8 R > 8	
Kolistin	- -	
Daptomisin	- -	
Fosfomisin iv	- -	
Fosfomisin oral	- -	
Fusidik asit	- -	
Metronidazol	4 - 4	
Mupirosin	- -	
Nitrofurantoin (sadece komplike olmayan İYE)	- -	
Rifampisin	- -	
Spektinomisin	- -	
Trimetoprim (sadece komplike olmayan İYE)	- -	
Trimetoprim-sülfametoksazol	- -	

Helicobacter pylori'nin antimikrobik duyarlılık testi için disk difüzyon ölçütleri henüz tanımlanmamıştır ve bir MK yöntemi kullanılmaktadır. Eğer ticari bir MK yöntemi kullanılıyorsa üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.

Penisilinler	MK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Amoksisilin	0.125 ¹	0.125 ¹	

1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.

Florokinolonlar	MK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Levofloksasin	1 ¹	1 ¹	

1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.

Makrolidler	MK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Klaritromisin	0.25 ¹	0.5 ¹	

1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.

Tetrasiklinler	MK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Tetrasiklin	1 ¹	1 ¹	

1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.

Çeşitli antimikrobik maddeler	MK sınır değeri (mg/L)	Notlar	
		S ≤	R >
Metronidazol	8 ¹	8 ¹	
Rifampisin	1 ¹	1 ¹	

1. Sınır değerler sokak tipi kökenleri azalmış duyarlılığa sahip kökenlerden ayrıran epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) dayanmaktadır.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi) Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F) inokulum: McFarland 0.5 Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir. Kalite kontrol: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619					
Penisilinler		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
	Benzilpenisilin	1	1	1	
Karbapenemler		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
	Meropenem	0.25	0.25	10	
Makrolidler		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
	Eritromisin	1	1	15	
Çeşitli antimikrobik maddeler		MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
			S ≤	R >	
	Trimetoprim-sülfametoksazol¹	0.06	0.06	1.25-23.75	1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)	
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)	
Inokulum: McFarland 0.5	
Inkübasyon: %5 CO ₂ , 35±1°C, 18±2 saat	
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.	
Kalite kontrol: <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 veya <i>Haemophilus influenzae</i> NCITC-8468, <i>Beta-lakta</i> inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 kullanılmaktadır.	

Penisilinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Benzilpenisilin	0.5	0.5	17	17	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Ampisilin	1	1	17	17	1. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Amoksisilin	1	1	Not ^A	Not ^A	A. Duyarlılık ampisiilin duyarlılık sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenir.
Amoksisilin-klavulanik asit	1 ¹	1 ¹	15	15	

Sefalosporinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Sefotaksim	0.03	0.03	26	26	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Siprofloksasin	0.06	0.06	27 ^A	27 ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Levofloksasin	0.06	0.06	27 ^A	27 ^A	A. Nalidiksik asit disk difüzyon testi florokinolon direncinin taranması için kullanılabilir. Bakınız Not B.
Nalidiksik asit (tarama)	UD	UD	23 ^B	Not ^B	B. Nalidiksik aside duyarlı bulunan kökenler siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı olarak bildirilebilir. Duyarlı bulunmayan kökenler florokinolon direncine sahip olabilir ve uygun antimikrobikler için test edilmelidir.

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Doksisisiklin	1	1	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tetrasiklin (tarama)	UD	UD	24 ^A	24 ^A	A. Duyarlılık tetrasiklin tarama testi sonucundan çıkarsama yapılarak belirlenir.

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Trimetoprim-sülfametoksazol ¹	0.25	0.25	23	23	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Trimetoprim-sülfametoksazol	0.25	1.25-23.75	23	23	1. Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. Sınır değerler trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)

Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F). MH-F plakları bakterinin yayılmasını azaltmak için inkübasyon öncesinde kurutulmalıdır (20-25°C'de gece boyunca veya 35°C'de plâgın kapağı açık olarak 15 dakika).

Inokulum: McFarland 0.5

Inkübasyon: Mikroaerob ortam, 41±1°C, 24 saat. 24 saatlik inkübasyon sonunda yetersiz üreme gösteren kökenler hemen tekrar inkübe edilir ve inhibisyon zonları toplam 40-48 saatlik inkübasyonun ardından değerlendirilir.

Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plâğa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Kalite kontrol: Campylobacter jejuni ATCC 33560

Florokinolonlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Siprofloksasin	0.5	0.5	26	26	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.

Makrolidler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Azitromisin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir. 1/A. Azitromisin ve klaritromisin duyarlılığının belirlenmesi için eritromisin kullanılabilir.
Klaritromisin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	
Eritromisin, C. jejuni	4 ¹	4 ¹	20 ^A	20 ^A	
Eritromisin, C. coli	8 ¹	8 ¹	24 ^A	24 ^A	

Tetrasiklinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <	
Doksisiklin	Not ¹	Not ¹	Not ^A	Not ^A	Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
Tetrasiklin	2 ¹	2 ¹	30 ^A	30 ^A	

Disk difüzyon (EUCAST standart disk difüzyon yöntemi)
Besiyeri: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β-NAD (MH-F)
Inokulum: McFarland 0.5
İnkübasyon: %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat. 16-20 saatlik inkübasyon sonunda yetersiz üreme gösteren kökenler hemen tekrar inkübe edilir ve inhibisyon zonları toplam 40-44 saatlik inkübasyonun ardından değerlendirilir.
Değerlendirme: İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.
Kalite kontrol: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Penisilinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <
Benzilpenisilin	0.125	0.125	29	29

Florokinolonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <
Siprofloksasin	1	1	25	25
Moksifloksasin	0.5	0.5	25	25

Aminoglikozidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <
Gentamisin	1	1	23	23

Glikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	Notlar
	S ≤	R >	S ≥	R <
Vankomisin	2	2	17	17

Linkozamidler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri(mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	0.5	0.5		20	20	
Klindamisin			2			

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	2	2		24	24	
Tetrasiklin			30			

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)		Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MİK sınır değerleri ile ilişkilidir. Harf ile belirtilen notlar disk difüzyon yöntemi ile ilişkilidir.
	S ≤	R >		S ≥	R <	
	2	2		25	25	
Linezolid			10			
Rifampisin	0.06	0.5	5	30	25	

Listelenen sınır değerler EMA tarafından pazarlama yetkisi ile birlikte belirlenmiştir. Diğer antimikrobikler için sınır değerler henüz belirlenmemiştir.

Mikobakteriler için önerilen antimikrobik duyarlılık test yöntemleri günümüzde henüz tartışılmaktadır.

	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar Sayı ile belirtilen notlar genel yorumlar ve/veya MIK sınır değerleri ile ilişkilidir.
Delamanid	S ≤ 0.06 R > 0.25	
Bedaktilin		

FK/FD (türle ilişkisiz) sınır değerler

EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

Bu sınır değerler sadece türe ait tabloda tür için özel sınır değerler veya diğer öneriler ("-" işareti veya not) bulunmuyorsa kullanılmalıdır.

Penisilinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Benzilpenisilin	0.25 2	1. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir. 2. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Ampisilin	2 8	
Ampisilin-sulbaktam	2 ¹ 8 ¹	
Amoksisilin	2 8	
Amoksisilin-klavulanik asit	2 ² 8 ²	
Piperasilin	4 16	
Piperasilin-tazobaktam	4 ³ 16 ³	
Tikarsilin	8 16	
Tikarsilin-klavulanik asit	8 ² 16 ²	
Fenoksimetilpenisilin	YK YK	
Oksasilin	YK YK	
Kloksasilin	YK YK	
Dikloksasilin	YK YK	
Flukloksasilin	YK YK	
Mesililnam	YK YK	

Setalosporinler	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Sefaklor	YK YK	1. Gram negatif organizmalar için belirlenmiş FK/FD hedefine dayanmaktadır. 2. Sınır değerler seftalozana ait verilere dayanmaktadır. 3. Duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.
Sefadroksil	YK YK	
Sefalekssin	YK YK	
Sefazolin	1 2	
Sefepim	4 8	
Sefksim	YK YK	
Sefotaksim	1 2	
Sefoksitin	YK YK	
Sefpodsimsim	YK YK	
Sefarolin	0.5 ¹ 0.5 ¹	
Seftazidim	4 8	
Seftibuten	YK YK	
Seftobiprol	4 4	
Seftozan-tazobaktam	4 ^{2,3} 4 ^{2,3}	
Seftriakson	1 2	
Sefuroksim iv	4 8	
Sefuroksim oral	YK YK	

Karbapenemler	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Doripenem	1 2	
Ertapenem	0.5 1	
Imipenem	2 8	
Meropenem	2 8	

Monobaktamlar	MIK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Aztreonam	4 8	

Florokinolonlar	MIK sınır değeri (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
Siprofloksasin	0.5	1	
Levofloksasin	1	2	
Moksifloksasin	0.5	1	
Nalidiksik asit	YK	YK	
Norfloksasin	0.5	1	
Ofloksasin	0.5	1	

Aminoglikozidler	MIK sınır değeri (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
Amikasin	YK	YK	=
Gentamisin	YK	YK	
Netilmisin	YK	YK	
Tobramisin	YK	YK	

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	MIK sınır değeri (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
Dalbavansin	0.25 ¹	0.25 ¹	1. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MIK belirlenmesi testinde besiyerine son konsantrasyon %0.002 olacak şekilde polisorbit-80 eklenmelidir.
Oritavansin	0.125 ^{1,2}	0.125 ^{1,2}	2. FK/FD sınır değerleri <i>S. aureus</i> a dayanmaktadır. <i>S. pyogenes</i> için FK/FD hedefleri açısından belirsizlik bulunmaktadır. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MIK belirlenmesi testinde besiyerine son konsantrasyon %0.002 olacak şekilde polisorbit-80 eklenmelidir.
Teikoplanin	YK	YK	
Telavansin	YK	YK	
Vankomisin	YK	YK	

Makrolidler, linozamidler ve streptograminler	MIK sınır değeri (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
Azitromisin	YK	YK	
Klaritromisin	YK	YK	
Eritromisin	YK	YK	
Roksitromisin	YK	YK	
Telitromisin	YK	YK	
Klindamisin	YK	YK	
Kinupristin-4alfopristin	YK	YK	

Tetrasiklinler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Doksisiklin	YK YK	1. Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.
Minosiklin	YK YK	
Tetrasiklin	YK YK	
Tigesiklin	0.25' 0.5'	

Oksazolidinonlar	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Linezolid	2 4	
Tedizolid	YK YK	

Çeşitli antimikrobik maddeler	MİK sınır değeri (mg/L)	Notlar
	S ≤ R >	
Kloramfenikol	YK YK	
Kolistin	YK YK	
Daptomisin	YK YK	
Fosfomisin İv	YK YK	
Fosfomisin oral	YK YK	
Fusidik asit	YK YK	
Metronidazol	YK YK	
Mupirosin	YK YK	
Nitrofurantoin	YK YK	
Rifampisin	YK YK	
Spektinomisin	YK YK	
Trimetoprim	YK YK	
Trimetoprim-sülfametoksazol	YK YK	

Dozajlar

EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu sürüm 6.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2016

EUCAST sınır değerleri aşağıdaki dozajlara dayanmaktadır (Gerekçe Dokümanlarında bölüm 8'e bakınız).			
Penisilinler	Standart doz		Yüksek doz
Benzilpenisilin	iv 600 mg x 4		iv 2.4 g x 6
Ampisilin	iv 500 mg -1 g x 3-4		iv 1-2 g x 4-6
Ampisilin-sulbaktam			
Amoksisilin	iv 500 mg x 3		iv 2 g x 6
Amoksisilin-klavulanik asit	Oral dozun belirlenmesi süreci devam etmektedir		Oral dozun belirlenmesi süreci devam etmektedir
Piperasilin	iv 500 mg x 3		iv 2 g x 6
Piperasilin-tazobaktam	Oral dozun belirlenmesi süreci devam etmektedir		Oral dozun belirlenmesi süreci devam etmektedir
Tikarsilin	iv 4 g x 3		iv 4 g x 4
Tikarsilin-klavulanik asit	iv 4 g x 3		iv 4 g x 4
	iv 3 g x 4		iv 3 g x 6
	iv 3 g x 4		iv 3 g x 6
Fenoksimetilpenisilin			
Oksasilin			
Kloksasilin			
Dikloksasilin			
Flukloksasilin			
Mesilnam	oral 200 - 400 mg x 3		Yok

Seraiosporinler	Standart doz	Yüksek doz
Sefaklor		
Sefadroksil	oral 500 mg x 2	oral 1 g x 2
Sefaleksil		
Sefazolin		
Sefepim	iv 2 g x 2	iv 2 g x 3
Sefiksım		
Sefotaksim	iv 1 g x 3	iv 2 g x 3
Sefoksitin		
Sefpodoksım		
Sefarolin	1 saatte uygulanan iv 600 mg x 2	Yok
Sefazidim	iv 1 g x 3	iv 2 g x 3
Seftibuten	oral 400 mg x 1	Yok
Seftobiprol	2 saatte uygulanan iv 500 mg x 3	Yok
Sefotolan-tazobaktam	1 saatte uygulanan iv 1 g x 3	Yok
Seftriakson	iv 1 g x 1	iv 2 g x 1
Sefuroksım iv	iv 750 mg x 3	iv 1.5 g x 3
Sefuroksım oral		

Karbapenemler	Standart doz	Yüksek doz
Doripenem	1 saatte uygulanan iv 500 mg x 3	4 saatte uygulanan iv 1 g x 3
Ertapenem	30 dakikada uygulanan iv 1 g x 1	Yok
Imipenem	30 dakikada uygulanan iv 500 mg x 4	30 dakikada uygulanan iv 1 g x 4
Meropenem	30 dakikada uygulanan iv 1 g x 3	30 dakikada uygulanan iv 2 g x 3

Monobaktamlar	Standart doz	Yüksek doz
Aztreonam	iv 1 g x 3	iv 2 g x 4

Florokinolonlar	Standart doz	Yüksek doz
Siprofloksasin	oral 500 mg x 2 veya iv 400 mg x 2	oral 750 mg x 2 veya iv 400 mg x 3
Levofloksasin	oral 500 mg x 1 veya iv 500 mg x 1	oral 500 mg x 2 veya iv 500 mg x 2
Moksifloksasin	oral 400 mg x 1 veya iv 400 mg x 1	Yok
Nalidiksik asit		
Norfloksasin	oral 400 mg x 2	Yok
Ofloksasin	oral 200 mg x 2 veya iv 200 mg x 2	oral 400 mg x 2 veya iv 400 mg x 2

Aminoglikozidler	Standart doz	Yüksek doz
Amikasin	iv 20 mg/kg x 1	iv 25 mg/kg x 1
Gentamisin	iv 5 mg/kg x 1	iv 7 mg/kg x 1
Netilmisin	iv 5 mg/kg x 1	iv 7 mg/kg x 1
Tobramisin	iv 5 mg/kg x 1	iv 7 mg/kg x 1

Glikopeptidler ve lipoglikopeptidler	Standart doz	Yüksek doz
Dalbavansin	1. gün 30 dakikada uygulanan iv 1 g x 1 Eğer gerekirse, 8. gün 30 dakikada uygulanan iv 500 mg x 1	Yok
Oritavansin	3 saatte uygulanan (tek doz) iv 1.2 g x 1	Yok
Teikoplanin	iv 400 mg x 1	iv 800 mg x 1 veya iv 400 mg x 2
Telavansin	1 saatte uygulanan iv 10 mg/kg x 1	Yok
Vankomisin	iv 500 mg x 4 veya iv 1 g x 2 veya sürekli infüzyonla uygulanan 2 g x 1	Yok

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler	Standart doz	Yüksek doz
Azitromisin	oral 500 mg x 1 veya iv 500 mg x 1	Yok
Klaritromisin	oral 250 mg x 2	oral 500 mg x 2
Eritromisin	oral 500 mg x 2-4 veya iv 500 mg x 2-4	oral 1 g x 4 veya iv 1 g x 4
Roksitromisin	oral 150 mg x 2	Yok
Telitromisin	oral 800 mg x 1	Yok
Klindamisin	oral 300 mg x 2 veya iv 600 mg x 3	oral 300 mg x 4 veya iv 200 mg x 2
Kinupristin-dalfopristin		

Tetrasiklinler	Standart doz	Yüksek doz
Doksisisiklin	oral 100 mg x 1	oral 200 mg x 1
Minosiklin	oral 100 mg x 2	Yok
Tetrasiklin	oral 250 mg x 4	oral 500 mg x 4
Tigesiklin	iv 100 mg yükleme dozunu takiben 50 mg x 2	Yok

Oksazolidinonlar	Standart doz	Yüksek doz
Linezolid	oral 600 mg x 2 veya iv 600 mg x 2	Yok
Tedizolid	oral 200 mg x 1	Yok

Çeşitli antimikrobiyal maddeler	Standart doz	Yüksek doz
Kloramfenikol	oral 1 g x 4 veya iv 1 g x 4	oral 2 g x 4 veya iv 2 g x 4
Kolistin	9 MU yükleme dozu ile iv 3 MU x 3	Yok
Daptomisin	iv 250 mg x 1	iv 500 mg x 1
Fosfomisin iv	iv 4 g x 3	iv 8 g x 3
Fosfomisin oral	tek doz olarak oral 3 g x 1	Yok
Fusidik asit	oral 500 mg x 2 veya iv 500 mg x 2	oral 500 mg x 3 veya iv 500 mg x 3
Metronidazol	oral 400 mg x 3 veya iv 400 mg x 3	oral 500 mg x 3 veya iv 500 mg x 3
Mupirosin	sadece topikal tedavi için	
Nitrofurantoin	oral 50 mg x 3	oral 100 mg x 4
Rifampisin	oral 600 mg x 1 veya iv 600 mg x 1	oral 600 mg x 2 veya iv 600 mg x 2
Spektinomisin	im 2 g x 1	Yok
Trimetoprim	oral 160 mg x 2	Yok
Trimetoprim-sülfametoksazol	oral (160 mg trimetoprim + 800 mg sulfa) x 2 veya iv (160 mg trimetoprim + 800 mg sulfa) x 2	oral (240 mg trimetoprim + 1.2 g sulfa) x 2 veya iv (240 mg trimetoprim + 1.2 g sulfa) x 2

ÖNEMLİ DİRENÇ MEKANİZMALARININ SAPTANMASI: EUCAST ÖNERİLERİ

Bu bölüm, EUCAST sitesinde (www.eucast.org) yer alan ve güncel önem taşıyan direnç mekanizmalarının laboratuvarda saptanmasına yönelik “EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and epidemiological importance. v 1.0” dokümanı temel alınarak hazırlanmıştır.

Bu dokümanda önce gram negatif bakterilerde direnç sorunu oluşturan başta karbapenemazlar olmak üzere β -laktamazların tanımlanması; sonrasında da gram pozitif koklardaki önemli mekanizmalar ele alınmaktadır. Her mekanizma bölümünün sonunda ilgili kaynakları bulunmaktadır.

1. Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae*

Karbapenemazlar; penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden β -laktamazlardır. Monobaktamlar, metallo- β -laktamazlar tarafından parçalanmazlar.

EUCAST’da da CLSI’da olduğu gibi karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*’de antibiyotiklere duyarlılık sonuçlarının verilmesi içindir direnç mekanizmasının belirlenmesi gerekmez. Mekanizmanın saptanması, enfeksiyon kontrolü ve toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

1.1. Klinik ve/veya epidemiyolojik önem

Avrupa’da karbapenemazların yayılma sorunu birçok Akdeniz ülkesinde 1990’ların ikinci yarısında başlamış ve temel olarak *Pseudomonas aeruginosa*’da gözlenmiştir ⁽¹⁾. Daha sonraları, Yunanistan’da *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında bir Verona integron aracılı metallo- β -laktamazı

(VIM) salgını ortaya çıkmış ⁽²⁾, bunu da *K. pneumoniae* karbapenemazı (KPC) salgını izlemiştir. Günümüzde KPC, Avrupa ülkelerinde *Enterobacteriaceae* üyelerinde en sık bulunan karbapenemazdır ⁽¹⁾. İnvaziv *K. pneumoniae* izolatlarının Yunanistan için yaklaşık %60’ı, İtalya için yaklaşık %15’i, karbapenemlere duyarlı bulunmamaktadır ⁽³⁾. Diğer Avrupa ülkelerinde de salgınlar gözlenmesine rağmen, invazif izolatlardaki sorun bu denli yaygın değildir ⁽¹⁾. Sorun yaratan diğer karbapenemazlar, özellikle Hindistan ve Ortadoğu ülkelerinde prevalansı yüksek olan ve Avrupa ülkelerine taşınan Yeni Delhi metallo β -laktamazı (New Delhi Metallo- β -lactamase; NDM) ve ülkemizden köken almış olan OXA-48-benzeri β -laktamazlardır. OXA-48-benzeri enzimler, çeşitli Avrupa ülkelerinde salgınlar yapmıştır, şimdi de hızla yayılmaktadır ⁽¹⁾.

Karbapenemazlar, tüm beta-laktamlara direnç yolu açmaları nedeniyle bir endişe kaynağı oluşturmaktadır, çünkü karbapenemaz üreten suşlar genellikle diğer direnç mekanizmalarını da taşıdıkları için çoklu dirençlidirler ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile ilişkilidir ⁽⁴⁻⁶⁾.

1.2. Direnç mekanizması

Karbapenemazların çoğu, plazmidler üzerindeki transpoze olabilen elemanlarca kodlanan, kazanılmış enzimlerdir. Karbapenemazlar çeşitli düzeylerde ifade edilebilir. Ayrıca gerek biyokimyasal özellikleri gerekse etkiledikleri beta-laktam spektrumu açısından birbirlerinden farklıdır. İfade düzeyi, β -laktamazın özellikleri, diğer direnç mekanizmalarının varlığı (diğer β -laktamazlar, aktif pompa, geçirgenlik değişimleri), karbapenemaz-üreten izolatlarda gözle-

nen farklı direnç fenotiplerine yol açmaktadır (7,8). *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem duyarlılığında azalma, ESBL veya AmpC enzim üretimi ve porin değişimleri veya kaybı ile birlikteyse de görülebilmektedir (9).

Karbapenemaz üreten izolatların çoğu genişlemiş spektrumlu (oksimino) sefalosporinlere de dirençlidir (10). Bazı enzimlerin varlığında (ör OXA-48 benzeri enzimler), bakteri sefalosporinlere duyarlı da olabilir. Ancak, bu izolatların çoğu aynı zamanda CTX-M'ler gibi bir sefalosporin-hidrolize eden bir enzim de ürettiğinden, sıklıkla sefalosporin direnci izlenir. Karbapenemazların, özellikle de karbapenemlerden (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) birine duyarlılıkta azalmaya neden olmuşsa, epidemiyolojik açıdan yüksek önem taşıdığı kabul edilir (11).

1.3. Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenemaz üretiminin saptanması için önerilen yöntemler

1.3.1. Karbapenemaz üretiminin taranacağı fenotipler

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem MİK'leri klinik sınır değerlerin altında olabilir (10-12). Ancak, EUCAST tarafından belirlenen ECOFF değerleri karbapenemaz üreticilerinin saptanması için kullanılabilir. Meropenem, karbapenemaz üreticilerinin saptanmasında duyarlılık ve özgüllük dengesi açısından en iyi ajandır (10,13,14). Ertapenem duyarlılık açısından mükemmel olmakla birlikte, özgüllüğü düşüktür. Bu antibiyotik, porin mutasyonları varlığında ESBL ve AmpC tipi enzimlere göreceli olarak duyarlı olduğu için, bu durum özellikle *Enterobacter* spp'de belirgindir (10). Karbapenemaz taranması için uygun eşik değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Özgüllüğü arttırmak için, imipenem ve ertapenem eşik değerleri, ECOFF'larından bir dilüsyon yüksektir.

Tablo 1. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (EUCAST önerileri kullanıldığında).

Karbapenem	MİK (mg/L)		Disk difüzyon zonları (mm) (10 µg disklerle)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Meropenem ¹	<2	> 0.12	> 22	<25 ²
İmipenem ³	<2	>1	> 22	<23
Ertapenem ⁴	<0.5	> 0.12	> 25	<25

¹Duyarlılık ve özgüllük dengesi en iyi olan

²Bazı durumlarda OXA-48 üreten izolatlar için zon çapı 26 mm'ye kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle, OXA-48 üreten Enterobacteriaceae salgınlarında, özgüllükte düşüş gözle alınarak <27 mm tarama eşik değeri olarak kullanılabilir.

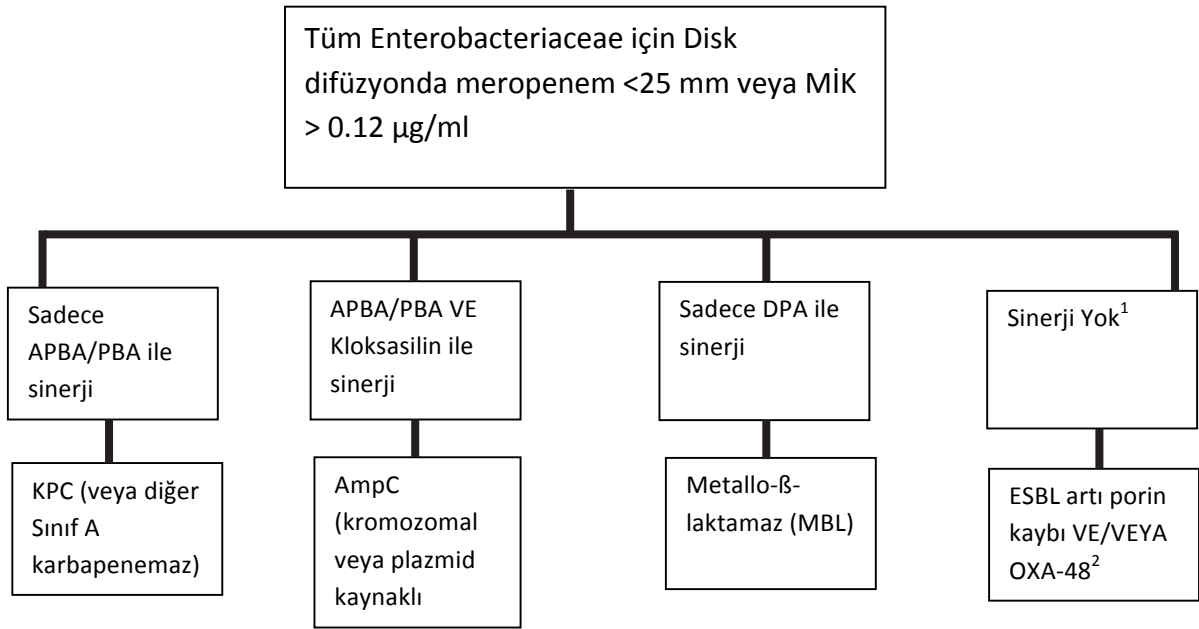
³İmipenem ile sokak tipi (Wild type; WT) ve karbapenemaz üreticileri arasındaki ayırım göreceli olarak zayıftır. Bu nedenle imipenemin tek tarama bileşiği olarak kullanılması, önerilmemektedir.

⁴Yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük, bu nedenle rutin tanımlama için önerilmemektedir.

1.3.2. Karbapenemaz üretiminin doğrulanma yöntemleri

Rutin duyarlılık testlerinde, karbapenemlere duyarlılıkta azalma saptandığında, karbapenemazların saptanması için fenotipik yöntemler uygulanmalıdır. Kombinasyon disk yöntemi, çeşitli çalışmalarla valide edilmiş olması ve ticari olarak bulunabilmesi (Mast, ROSCO) gibi avantajlara sahiptir. Diskler veya tabletler meropenem yanı sıra, 1.3.3 bölümünde belirtilen çeşitli inhibitörleri içerirler (15-17). Kısaca, boronik asit sınıf A karbapenemazları inhibe ederken, dipikolinik asit sınıf B karbapenemazları inhibe eder. Sınıf D karbapenemazlar için kullanılan bir inhibitör bulunmamaktadır. Kloksasilin testlere aşırı AmpC üretimi ve porin kaybı birlikteliği ile ortaya çıkan karbapenem direnci ile karbapenemaz üretiminin ayrılması amacıyla eklenir.

İnhibitör testlerinin yorumlanması ile ilgili akış şeması Şekil 1'de görülmektedir. Bu yöntemlerle ilgili temel dezavantaj, yapılması için 18 saat



Şekil 1.

Kısaltmalar: APBA=Aminofenil boronik asit, PBA=fenil boronik asit, DPA=Dipikolinik asit (tümü kombinasyon diski testlerinde, meropenem içeren disk veya tabletlere eklenen β-laktamaz inhibitörleridir)

¹KPC ve MBL birlikteliği de sinerji görülmemesine neden olur. Normal olarak bu izolatların karbapenemlere yüksek düzeyde dirençlidir. En kolay moleküler yöntemlerle saptanırlar. ²Yüksek düzey temosilin direnci (MIC >32 mg/L (12,18) veya temosilin diski (30µg) ile <10 mm zon (17), OXA-48 için fenotipik belirleyicidir.

(pratikte bir gecelik inkübasyon) gerekmesidir. Bu nedenle de yeni hızlı yöntem arayışları sürmektedir.

Günümüzde kombinasyon disk yöntemine alternatif olan çeşitli hızlı testler bulunmaktadır. MALDI-TOF MS ile karbapenem hidrolizinin saptanarak karbapenemaz üretiminin birkaç saatte doğrulanabildiği, Carba NP testinin ise bundan da hızlı sonuç verebildiği bildirilmiştir (18-20). Ancak bu hızlı testler arasında sadece Carba NP geliştirildiği merkez dışında da kullanılmıştır. Bu çalışmaları kapsayan yayınlardan biri, yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirirken (21), diğer bir yayında özellikle mukoid izolatlar da ve OXA-48 yapan bazı *Enterobacteriaceae* üyelerinde duyarlılık sorunu olabileceği belirtilmektedir (22).

Tanımlamada kullanılan PZR tabanlı genotipik

yöntemler de bildirilmiştir (23). Ancak bu yöntemlerin yeni β-laktamazları tanımlayamama veya rutin için pahalı olma gibi dezavantajları bulunmaktadır (10). Geliştirilmekte olan ticari DNA mikroarray yöntemleri bu tip testlerin kullanıcı dostu olma özelliğini arttırabilirse de genotipik yöntemlerin genel kısıtlılıkları bunlar için de geçerlidir (24). Sürveyans için mutlak gerekli olmamakla birlikte, en azından referans laboratuvarlarının genotipik doğrulama yöntemlerini uygulayabilir olması, önerilir.

1.3.3. Fenotipik saptama yöntemlerinin yorumlanması

Tablo 2’de belirtilen akış şemasında metallo-β-laktamazlar, sınıf A karbapenemazlar, sınıf D karbapenemazlar ve karbapenemaz dışı mekanizmalar ayırt edilmektedir. Testler, güç üreyenler dışındaki bakteriler için EUCAST disk difüz-

Tablo 2. Disk veya tabletlerle uygulanan fenotipik testlerin yorumu (karbapenemazlar koyu font ile yazılmıştır).

B-laktamaz	Meropenem (10µg) disk/tableti ile zon çapında artış				Temosilin MİK>32 mg/L
	DPA/EDTA	APBA/PBA	DPA+APBA	CLX	
MBL	+	-	-	-	Değişir ¹
KPC	-	+	-	-	Değişir ¹
MBL+KPC²	Değişir	Değişir	+	-	Değişir ¹
OXA-48-benzeri	-	-	-	-	Evet
AmpC+porin kaybı	-	+	-	+	Değişir ¹
ESBL+porin kaybı	-	-	-	-	Hayır

MBL=Metallo-β-laktamaz, KPC=Klebsiella pneumoniae Carbapenemase, DPA=Dipikolinik asit, EDTA=Etilendiamintetraasetik asit, APBA=aminofenil boronik asit, PBA=fenil boronik asit, CLX=kloksasilin

¹ Temosilin sadece hiçbir sinerjinin gözlenmediği durumlarda OXA-48 üretimi ile ESBL+porin kaybının ayırt edilmesinde önerilir.

² İki inhibitörü (DPA veya EDTA + APBA/PBA) bir arada içeren tabletlerin kullanıldığı sadece bir yayın bulunmaktadır (26), ancak halen çok merkezli çalışmalar veya tek merkezde yapılmış çok sayıda çalışma sonuçları eksiktir. Bu fenotip Yunanistan dışında nadirdir ve karbapenemlere yüksek düzey direnç yol açar.

yon yöntemi kullanılarak yapılabilir. Bu amaçla kullanılacak diskler (Mast, Birleşik Krallık) ve tabletler (Rosco, Danimarka) ticari olarak bulunmaktadır ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Testler üretici önerilerine uyularak uygulanmalıdır.

Günümüzde OXA-48 ve benzerleri için herhangi bir inhibitör bulunmamaktadır. Temosiline yüksek düzeyde direnç (MİK>32 mg/L) OXA-48 üreten suşlar için bir fenotipik belirleyici olarak önerilmiştir ^(12,17,25). Buna karşın, diğer direnç mekanizmaları da benzer fenotipe yol açabildiği için, temosilin direnci OXA-48-tipi karbapenemazlara özgül değildir. Bu nedenle de OXA-48 varlığı genotipik yöntemlerle doğrulanmalıdır.

Modifiye Hodge Testi (Yonca yaprağı testi), hem sonuçların yorumunun zor olması hem de duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, önerilmemektedir ⁽¹⁰⁾. Bu test için de bazı yeni değişiklikler önerilmişse de, bunların rutin de uygulanması zor ve zaman alıcıdır; ayrıca

duyarlılık ve özgüllük ile ilgili tüm sorunlar da çözülmemektedir.

1.3.4. Carba NP testi

Bu testin çalışma prensibi, karbapenem hidrolizinin pH değişimine yol açması ve bunun sonucunda fenol kırmızısı çözeltisinin renk değiştirmesidir (test pozitif ise kırmızıdan sarıya döner) ^(19,20). Carba NP testinin yöntem onayı (validasyon basamağı) Mueller Hinton agar, kanlı agar, triptikaz soya agar ve karbapenemaz tarama besiyerlerinin çoğunda üretilmiş koloniler ile yapılmıştır. Carba NP testi, Drigalski ve McConkey agar plaklarında üretilmiş kolonilerde uygulanamaz. Tekrarlanabilir sonuçlar alınabilmesi için, yöntem basamakları ile ilgili detaylar dikkatle izlenmeli ve uygulanmalıdır.

1.3.5. Kontrol suşları

Karbapenemaz testleri için uygun kontrol suşları Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Karbapenemaz testlerinde kullanılabilecek kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>Enterobacter cloacae</i> CCUG 59627	AmpC ve azalmış porin ifadesi
<i>Enterobacter cloacae</i> CCUG 58547	Metallo-β-laktamaz (VIM)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13440	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13443	Metallo-β-laktamaz (NDM-1)
<i>E.coli</i> NCTC 13476	Metallo-β-laktamaz (IMP)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CCUG 56233	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13438	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 13442	OXA-48
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 25955	Negatif kontrol

1.4. KAYNAKLAR

1. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x>
2. Vatopoulos A. High rates of metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece-a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13:pii:8023.
3. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2011.
4. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G et al. An outbreak of infection due to β-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010;50:364-73. <http://dx.doi.org/10.1086/649865>
5. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430-5. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1430>
6. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1413-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01103-07>
7. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
8. Falcone M, MeZZATESTA ml, Perilli M, Forcella C, Giordano A, et al. Infections with VIM-1 metallo-β-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* and their correlation with clinical outcome. *J Clin Microbiol* 2009;47:3514-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01193-09>
9. Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:659-67. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp029>
10. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poriol L, Woodford N, Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:432-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03815.x>
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Website with MIC-distributions (<http://mic.eucast.org/> Erişim 23 Aralık 2012), 2012.
12. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of *Enterobacteriaceae* infection involving VIM-1 metallo-β-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1171-8. <http://dx.doi.org/10.1086/522288>
13. Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, et al. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:168-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.10.005>
14. Vading M, Samuelsen Ø, Haldorsen B, Sundsfjord AS, Giske CG. Comparison of disk diffusion, E test and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint system. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:668-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x>
15. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo-β-lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:552-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x>
16. Doyle D, Peirano G, Lascos C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2012;50:3877-80. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02117-12>
17. van Dijk K, Voets G, Scharringa J, Voskuil S, Fluit

A, Rottier W, et al. A disk diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid, and temocillin. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:345-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12322>

- 18. Hrabak J, Studentova V, Walkova R, Zemlickova H, Jakubu V, et al.** Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2012;50:2441-3.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01002-12>
- 19. Nordmann P, Poirel L, Dortet L.** Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1503-7.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1809.120355>
- 20. Dortet L, Poirel L, Nordmann P.** Rapid Identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6437-40.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01395-12>
- 21. Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, et al.** Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay the Carba NP test, with the modified Hodge test for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2013;51:3097-101.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00965-13>
- 22. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG.** Evaluation of carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4578-80.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00878-13>
- 23. Millillo M, Kwak YI, Snesrud E, Waterman PE, Lesho E, McGann P.** Rapid and simultaneous detection of *bla*_{KPC} and *bla*_{NDM} by use of multiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2013;51:1247-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.03316-12>
- 24. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P.** Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1865-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks156>
- 25. Hartl R, Widhalm S, Kerschner H, Apfalter P.** Temocillin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus on OXA-48 in *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E230-2.
<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12146>
- 26. Miriagou V, Tzelepi E, Kotsakis SD, Daikos GL, Bou-Casals J, Tzouvelekis LS.** Combined methods for the detection of KPC and/or VIM positive *Klebsiella pneumoniae*: improving reliability for the double carbapenemase producers. *Clin Microb Infect* 2013;19:E412-5
<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12238>

2. Genişlemiş-spektrumlu- β -laktamaz (ESBL) üreten *Enterobacteriaceae*

ESBL'ler, oksimino- β -laktamlar (sefuroksim, 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler ve aztreonam) da dahil olmak üzere penisilinler ve sefalosporinlerin çoğunu hidrolize eden, ancak sefamisinler ve karbapenemleri etkilemeyen enzimlerdir. ESBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer alır ve β -laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olur ⁽¹⁾.

EUCAST da beta-laktam duyarlılıklarının tablolarda mevcut MİK ve inhibisyon zonu sınır değerlerine göre (Duyarlı; ortada veya dirençli olarak) değerlendirilmesini önermektedir. Dolayısıyla, genişlemiş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığın saptanması için mekanizmanın belirlenmesine gerek yoktur. Ancak mekanizmanın belirlenmesi enfeksiyon kontrolü ve toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

2.1. Klinik ve/veya epidemiyolojik önem

ESBL üreten suşlar, 1983'de ilk kez saptanmalarından itibaren geçen sürede tüm dünyada gözlenir olmuşlardır. Bu yayılım, klonal çoğalma, ESBL genlerinin plazmidler üzerinde aktarılmaları ve nadiren de yeni enzimlerin ortaya çıkmasının bir sonucudur. ESBL'ler içerisinde en önemli grup CTX-M enzimleridir. Bu grubu, SHV ve TEM-türevi ESBL'ler izlemektedir ⁽²⁻⁵⁾. Sınıf A β -laktamaz inhibitörlerinden A grubuna göre düşük düzeyde etkilenseler de, bazı sınıf D OXA-türevi enzimler de GSB grubu içinde yer almaktadır.

ESBL üretimi en sık *Enterobacteriaceae*'de, önce hastane ortamında, sonraları bakım evlerinde ve 2000'li yıllardan itibaren de toplumda (poliklinik hastaları, sağlıklı taşıyıcılar, hasta ve sağlıklı hayvanlar, yiyecek ürünleri) izlenmektedir. ESBL üretiminin en sık saptandığı türler

Escherichia coli ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Ancak klinik açıdan önemli diğer *Enterobacteriaceae* de ESBL üretmektedir. ESBL prevalansı; tür, coğrafi bölge, hastane/servis, hasta özellikleri, enfeksiyon tipi gibi birçok faktörden etkilendiği için, çalışmadan çalışmaya değişmektedir (2,3,6,7). 2011 EARS-Net verilerine göre, 3. Kuşak sefalosporinlere duyarlı olmayan invazif *K. pneumoniae* hızları, Avrupa ülkelerinin çoğunda %10u geçmiştir ve bazı ülkelerde %50'den yüksektir. Bu izolatların çoğu yerel ESBL test sonuçlarına göre ESBL-pozitif olarak kabul edilmiştir (8).

2.2. Direnç mekanizması

ESBL'lerin çoğu kazanılmış plazmidlerce kodlanan enzimlerdir. Bu kazanılmış ESBL'ler hem değişik düzeylerde ifade edilirler hem de özgül β -laktam antibiyotiklere (ör. sefotaksim seftazidim, aztreonam) etki gibi biyokimyasal özellikleri açısından büyük farklar gösterirler. Bir enzimin ifade düzeyi, yapısal ve hidroliz özellikleri ile birlikte bulunan diğer direnç mekanizmaları (diğer β -laktamazlar, aktif pompa sistemleri, geçirgenlik değişimleri) ESBL üreten izolatlarda çok çeşitli direnç fenotipleri görülmesine neden olmaktadır (1-4,9,10).

2.3. *Enterobacteriaceae* üyelerinde ESBL saptanması için önerilen yöntemler

Birçok bölgede, ESBL saptanması ve enzimlerin tanımlanması özellikle enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. *Enterobacteriaceae* üyelerinde ESBL saptanması açısından önerilen strateji, öncelikle oksimino-sefalosporinlere "duyarlı olmama" özelliğinin saptanması ile başlamakta, bunu takiben fenotipik (bazen genotipik) doğrulama testleri uygulanmaktadır (Tablo 1, Şekil 1).

Sefotaksim, seftriakson ve seftazdim için EUCAST ve CLSI rehberleriyle uyumlu olarak,

tarama sınır değerinin MİK >1 mg/L olması, önerilmektedir (Tablo 1) (11,12). *Enterobacteriaceae* için EUCAST'ın önerdiği klinik sınır değeri de S< 1 mg/L'dir (11). Sefpodoksım ESBL üretimin saptanması için en duyarlı indikatör sefalosporindir ve bu nedenle taramada kullanılabilir. Ancak, bu β -laktam antibiyotikle alınan sonuçların özgüllüğü, sefotaksim (veya seftriakson) ile seftazidim kombinasyonu ile alınan sonuçlara kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle de doğrulama amacıyla son iki bileşik kullanılmaktadır. İndikatör sefalosporinler için inhibisyon zonu çapları Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. *Enterobacteriaceae* için ESBL tarama yöntemleri (12-18).

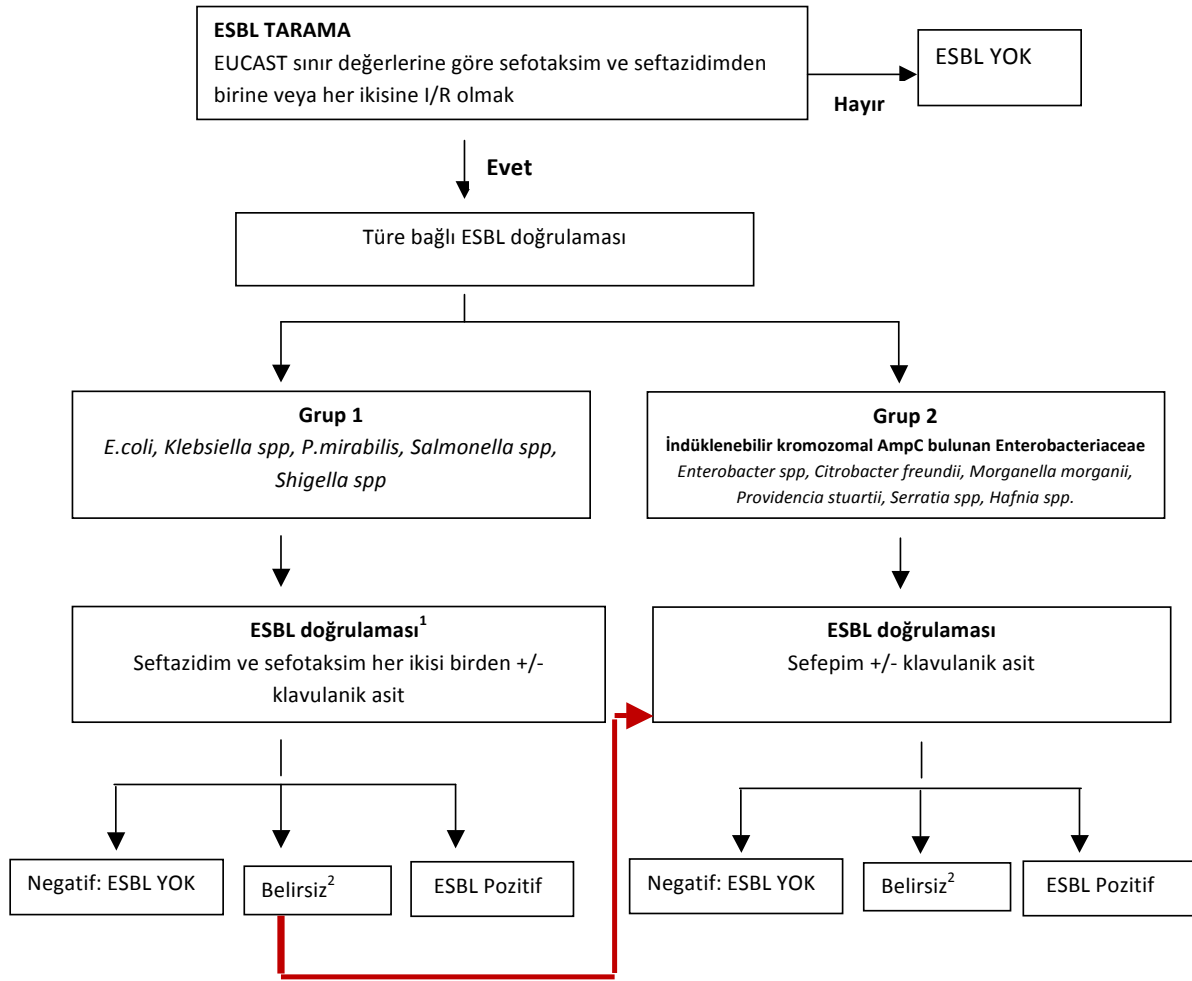
Yöntem	Antibiyotik	ESBL testi uygulanması için sınır değeri
Sıvı veya agar dilüsyon ¹	Sefotaksim ve seftazidim	MİK>1 mg/L
	Sefpodoksım	MİK>1 mg/L
Disk difüzyon ¹	Sefotaksim (5µg)	Inhibisyon zonu<21 mm
	Seftriakson (30 µg)	Inhibisyon zonu<23 mm
	Seftazidim (10 µg)	Inhibisyon zonu<22 mm
	Sefpodoksım (10 µg)	Inhibisyon zonu<21 mm

¹ Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson VE seftazidim; VEYA tek ajan olarak sefpodoksım test edilebilir.

2.3.1. *Enterobacteriaceae* üyelerinde ESBL saptama yöntemleri

A-Grup 1 *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.)'de Tarama

Grup 1 *Enterobacteriaceae*'de ESBL tarama için önerilen yöntemler sıvı dilüsyon, agar dilüsyon, disk difüzyon veya bir otomatize sistem kullanımıdır (12,17,18). Sefotaksim (veya seftriakson) ve seftazidim MİK değerleri farklı ESBL pozitif izolatlarda çok fazla değişkenlik gösterebildiği için, indikatör sefalosporinler olarak sefotaksim (veya seftriakson) ile seftazidimin her ikisinin birden kullanılması gereklidir (13,19-21).



Şekil 1. ESBL'lerin fenotipik yöntemlerle saptanması için akış şeması.

¹Eğer sefoksitin MIC > 8 mg/L, sefepim +/- klavulanik asit doğrulama testi yapınız.

²Pozitif veya negatif olarak değerlendirilemeyen grup (ör. kapsadığı MİK düzeylerinin üzerinde üreme olması nedeniyle, gradiyent şeritlerin okunamaması veya kombinasyon testleri ve ÇDS ile açıkça sinerji görülmemesi), sefepim +/- klavulanik asit ile doğrulama testi sonucu da belirsiz ise, genotipik test gerekir.

Tarama testlerinde pozitif bulunan Grup 1 *Enterobacteriaceae* için fenotipik ESBL doğrulama yöntemleri ve ilgili akış şeması Tablo 2 ve Şekil 1'de yer almaktadır.

B-Grup 2 Enterobacteriaceae'de (Enterobacter spp, Serratia spp, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Providencia, Hafnia alvei) tarama Testleri

Grup 2 Enterobacteriaceae için Grup 1 için belirtilen şekilde (Şekil 1, Tablo 3) tarama test-

leri yapılır ⁽¹⁸⁾. Ancak bu türlerde, dereprese kromozomal AmpC β-laktamaz üretimi sefalosporin direncine yol açan mekanizmalar arasında, çok sık görülmektedir ⁽²²⁾.

2.3.2. Fenotipik doğrulama yöntemleri

ESBL aktivitesinin in vitro şartlarda klavulanik asit ile inhibisyonu temeline dayanan fenotipik yöntemlerden dördü ESBL doğrulaması için önerilmektedir. Bunlar; kombinasyon disk testi (KDT), çift disk sinerji testi (ÇDS), ESBL gra-

Tablo 2. ESBL tarama testinde pozitif olan *Enterobacteriaceae* (Tablo 1'e bakınız) için ESBL doğrulama yöntemleri. Grup 1 *Enterobacteriaceae* (Şekil 1'e bakınız).

Yöntem	Antibiyotik (disk içeriği)	ESBL doğrulama kriteri
ESBL gradiyent şerit testi	Sefotaksim +/- klavulanik asit Seftazidim +/- klavulanik asit	MİK oranı > 8 veya elips şeklinde bozulma varsa MİK oranı > 8 veya elips şeklinde bozulma varsa
Kombinasyon disk difüzyon testi (KDT)	Sefotaksim (30 µg) +/- klavulanik asit (10 µg) Seftazidim (30 µg) +/- klavulanik asit (10 µg)	İnhibisyon zonunda ≥ 5 mm artış İnhibisyon zonunda ≥ 5 mm artış
Sıvı mikrodilüsyon	Sefotaksim +/- klavulanik asit (4 mg/L) Seftazidim +/- klavulanik asit (4 mg/L)	MİK oranı ≥ 8 MİK oranı ≥ 8
Çift disk sinerji testi (ÇDS)	Sefepim +/- klavulanik asit (4 mg/L) Sefotaksim, seftazidim, sefepim	MİK oranı ≥ 8 İndikatör sefalosporin zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi

¹ Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson VE seftazidim; VEYA tek ajan olarak sefpodoksım test edilebilir.

Tablo 3. ESBL tarama testinde pozitif olan *Enterobacteriaceae* (Tablo 1'e bakınız) için ESBL doğrulama yöntemleri. Grup 2 *Enterobacteriaceae* (Şekil 1'e bakınız).

Yöntem	Antibiyotik	ESBL doğrulama kriteri
ETest ESBL şeritleri	Sefepim +/- klavulanik asit	MİK oranı > 8 veya elips şeklinde bozulma varsa
Kombinasyon disk difüzyon testi (KDT)	Sefepim (30 µg) +/- klavulanik asit (10 µg)	İnhibisyon zonunda ≥ 5 mm artış
Sıvı mikrodilüsyon	Sefepim +/- klavulanik asit (4mg/L)	MİK oranı ≥ 8
Çift disk sinerji testi (ÇDS)	Sefotaksim, seftazim, sefepim	İndikatör sefalosporin zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi

diyent şerit testi ve sıvı mikrodilüsyon testidir (Tablo 2 ve 3) ^(19,20,23). Bu testlerden KDT, çok merkezli bir çalışma sonucuna göre, ESBL gradiyent testiyle eşit duyarlılığa sahip, ancak bu teste kıyasla göre daha özgündür ⁽²⁴⁾. Otomatize sistem üreticileri, duyarlılık test panellerine, ESBL'lerin klavulanik asit ile inhibisyonunu gösterecek şekilde, saptama testleri eklemiştir. Sonuçlar, suş koleksiyonuna ve kullanılan sisteme göre değişmektedir ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

A. Kombinasyon Disk Testi (KDT)

Her test için sadece sefalosporin (sefotaksim,

seftazidim, sefepim) içeren diskler ile aynı sefalosporinin klavulanik asit eklenmiş kombinasyon diskleri kullanılır. Her ikisinin inhibisyon zonları ölçülerek kıyaslanır. Eğer kombinasyon diski çevresindeki zon, tek başına sefalosporin içeren diskin inhibisyon zonuna kıyasla >5 mm daha genişse, test pozitifdir (Tablo 3) ^(25,26).

B. Çift Disk Sinerji Testi (ÇDST)

Sefalosporin (sefotaksim, seftazidime, sefepim) içeren diskler, plakta klavulanik asit içeren bir diskin (örneğin amoksisilin-

klavulanik asit) yanına konur. Sefalosporin disklerinden herhangi birinin zon çapı klavulanik asit diskine bakan yüzünde genişlerse, test pozitif olarak değerlendirilir. Diskler arasındaki uzaklık, ÇDS testi başarısında belirleyicidir ve sefalosporin 30 µg diskleri için optimal uzaklık 20 mm (merkezden merkeze) olarak belirlenmiştir. Ancak, çok yüksek veya düşük direnç düzeyleri söz konusu ise, bu uzaklık azaltılabilir (15 mm) veya artırılabilir (30 mm) ⁽¹⁹⁾. Bu önerinin, EUCAST disk difüzyon yönteminde yer alan ve daha düşük ilaç konsantrasyonları içeren diskler için, tekrar gözden geçirilmesi gereklidir.

C. Gradyent test yöntemi (G-test)

Gradyent testleri, üretici önerilerine göre hazırlanır, değerlendirilir ve yorumlanır. Klavulanik asit ile kombine edildiğinde sefalosporin MİK değerinde >8 gözleniyorsa veya bir “hayalet zon” (“phantom zone”) ya da elips şeklinde bozulma varsa (lütfen üretici önerilerindeki resimleri inceleyiniz), test pozitifdir (Tablo 3). MİK’in şeritteki en yüksek değerden daha fazla olması nedeniyle MİK belirlenemiyor ve oran değerlendirilemiyorsa, test sonucu belirsizdir (“Indeterminate”). Diğer bütün durumlarda, test negatiftir. ESBL gradyent testi sadece ESBL doğrulaması için kullanılmalıdır; MİK saptanması için güvenilir değildir.

D. Sıvı mikrodilüsyon

Sıvı mikrodilüsyon; sefotaksim, seftazidim ve sefepimin 0.125-512 mg/L arasındaki seri iki katlı dilüsyonlarını tek başlarına veya sabit konsantrasyonda (4 mg/L) klavulanik asit ile birlikte içeren Mueller-Hinton sıvı besiyeri kullanılarak uygulanır. Klavulanik asit ile kombine edilen sefalosporin MİK değeri, sefalosporin tek başına olduğunda ölçülen MİK değerinden >8 kat daha düşükse test pozitifdir. Diğer durumlarda test negatiftir ⁽²³⁾.

E. Yorumlama sırasında dikkate alınacak konular

Sefotaksimin indikatör sefalosporin olarak kullanıldığı ESBL doğrulama testlerinde, kromozomal K1 veya OXY- benzeri β-laktamazları aşırı üreten *Klebsiella oxytoca* izolatları yalancı pozitif sonuç verebilir ⁽²⁷⁾. Yine klavulanik asit ile inhibe olan kromozomal β-laktamazlar üreten *Proteus vulgaris*, *Citrobacter koseri*, *Kluyvera spp* ve *C. sedlakii*, *C. farmeri* ve *C. amaloniticus* gibi *C. koseri* ile ilişkili bazı türlerde de benzer bir fenotip ile kaşılaşılabılır ^(28,29). Yalancı pozitifliğin olası nedenlerinden bir başkası da SHV-1, TEM-1 veya OXA-1-benzeri geniş spektrumlu β-laktamazlarının aşırı üretimi ile beraber geçirgenliğin bozulduğu durumlardır ⁽¹⁷⁾. Sadece sefepimin kullanıldığı doğrulama testleri uygulandığında, K1 üreten *K. oxytoca* ile de yalancı pozitif sonuç görülebilir ⁽³⁰⁾.

2.3.3. Sinerjiyi maskeleyen diğer β-laktamazlar varlığında ESBL enzimlerinin fenotipik olarak saptanması

ESBL varlığını maskeleyen yüksek düzey AmpC üretimi olduğunda belirsiz (G-test) veya yalancı negatif (KDT, ÇDS, G-test ve mikrodilüsyon) test sonuçları alınabilir ^(19,31,32). Yüksek düzey AmpC üreten izolatlar, genellikle 3. kuşak sefalosporinlere dirençlidir. Ayrıca sefamisin direnci (sefoksitin MİK>8 mg/L) de AmpC β-laktamazların yüksek düzey ifadesi için bir göstergedir ⁽³¹⁾. Sadece ACC β-laktamaz varlığında sefamisin direnci görülmeyebilir ⁽³³⁾.

Yüksek düzey Amp C varlığında ESBL saptanması için, AmpC tarafından genellikle parçalanmayan sefepimin indikatör sefalosporin olarak kullanıldığı, ek bir doğrulama testi yapılması, önerilmektedir. Sefepim, KDT, ÇDS, gradyent şerit ve sıvı dilüsyon testlerinin tümünde kullanılabilir ^(29,34-36). Diğer yaklaşımlar arasında iyi bir AmpC inhibitörü olan kloksasilin kullanımı yer almaktadır. Bu amaçla, hem kloksasilin, hem

de klavulanik asit eklenmiş indikatör sefalosporin (sefotaksim VE seftazidim) diskleri ile KDT uygulanır. Ayrıca agar içerisine kloksasilin eklenerek (200-250 mg/L) ÇDS veya standart KDT yapılabilir ⁽¹⁹⁾. Bunların yanı sıra, klavulanik asit ve kloksasilin içeren diskler ticari olarak da bulunmaktadır, ancak henüz bunlarla çok merkezli değerlendirme çalışmaları yapılmamıştır.

ESBL'ler ayrıca MBL veya KPC ve/veya geçirgenlik ile ilgili defektlerin varlığında da maskeleyebilir ^(37,38). OXA-48 ise normalde sefalosporinleri etkilemediği için, bu duruma yol açmaz. Bu durumda ESBL'lerin epidemiyolojik önemi sorgulanabilir çünkü karbapenemaz varlığı, halk sağlığı açısından daha önemlidir. Ancak yine de saptanmaları isteniyorsa moleküler yöntemler uygulanması önerilir. Sınıf D grubundan (OXA-tipi) ESBLlerin klavulanik asit ile inhibe olmadığı, bu nedenle de yukarıda yer alan yöntemlerle saptanamayacağı da hatırla tutulmalıdır ^(4,19). Bu enzimler günümüzde *Enterobacteriaceae* üyelerinde nadir olarak bulunmaktadır.

2.3.4. Genotipik doğrulama

ESBL genlerinin genotipik olarak tanımlanması PZR ve ESBL gen dizi analizi basamaklarını içermektedir ⁽³⁾. Bunlar yanı sıra, bir DNA mikroarray-temelli yöntem de kullanılabilir. Check-KPC ESBL mikroarray (Check-Points, Wageningen, Hollanda) ve bilinen ESBLlerin çoğunu kapsayan bir suş koleksiyonu ile yapılan yakın zamanlı değerlendirme çalışmalarında yöntemin performansı başarılı bulunmuştur ⁽³⁹⁻⁴²⁾. Bu yöntem ile test sonuçları genellikle 24 saat içinde tamamlanmaktadır. Ancak, sporadik gruptan bazı ESBL'ler ile yeni ESBL'lerin bu yöntem ile saptanamayacağı hatırlanmalıdır.

2.4. Kalite Kontrolü

ESBL saptama testlerinin kalite kontrolü için uygun izolatlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. ESBL saptama yöntemlerinin kalite kontrolü amacıyla kullanılan uygun suşlar.

Suş	Mekanizma
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	SHV 18 ESBL
<i>E. coli</i> CCUG 62975	CTX-M-1 grubu ESBL ve plazmid kökenli CMY Amp C
<i>E. coli</i> ATCC 25922	ESBL-negatif

2.5. Kaynaklar

1. **Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA.** A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
2. **Livermore DM.** β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
3. **Bradford PA.** Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
4. **Naas T, Poirel L, Mordmann P.** Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl1):S45-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01861.x>
5. **Canton R, Novais A, Valverde A, et al.** Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamases-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl1):S144-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x>
6. **Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al.** CTX-M: changing the face of ESBL s in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl483>
7. **Carattoli A.** Animal reservoirs for extended-spectrum β -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl1):S117-123. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01851.x>
8. **European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2011.
9. **Gniadkowski M.** Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl1):S11-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>
10. **Livermore DM.** Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl1):S3-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x>
11. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST; 2013. Version 3.0 http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ Erişim: 23 Aralık

- 2012).
12. **CLSI.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-first informational Supplement, Document M100-S21, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
13. **Hope R, Rotz NA, Warner M, Fagan EJ, Arnold E, Livermore DM.** Efficacy of practised screening methods for detection of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:110-3.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl431>
14. **Oliver A, Weigel LM, Rasheed JK, McGowan Jr JE, Raney P, Tenover FC.** Mechanism of decreased susceptibility to cefpodoxime in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3829-36.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.12.3829-3836.2002>
15. **Garrec H, Drieux-Rouzet L, Golmard JL, Jarlier V, Robert J.** Comparison of nine phenotypic methods for detection of extended spectrum beta-lactamase production by *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2011;49:1048-57.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02130-10>
16. **Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J.** Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum β -lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol* 2002;40:3703-11.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.10.3703-3711.2002>
17. **Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, et al.** Evaluation of the new Vitek 2 ESBL test for rapid detection of ESBL production in *Enterobacteriaceae* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:3257-62.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00433-06>
18. **Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES.** Comparison of Phoenix and Vitek 2 ESBL detection tests for analysis of *E.coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2007;45:2380-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00776-07>
19. **Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V.** Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in *Enterobacteriaceae*: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):S90-103.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01846.x>
20. **Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
21. **Biendenbach DJ, Toleman M, Walsh TR, Jones RN.** Analysis of *Salmonella* spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:13-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.06.013>
22. **Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, et al.** Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:323-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.04.004>
23. **Jeong SH, Song W, Kim HS, Lee KM.** Broth microdilution method to detect extended-spectrum β -lactamases and AmpC β -lactamases in *Enterobacteriaceae* isolates by use of clavulanic acid and boronic acid as inhibitors. *J Clin Microbiol* 2009;47:3409-12.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01141-09>
24. **Platteel TN, Cohen Stuart JW, de Neeling AJ, Vorts GM, Scharringa J, et al.** Multi-centre evaluation of a phenotypic extended spectrum β -lactamase detection guideline in the routine setting. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:70-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03739.x>
25. **M'Zali FH, Chanawong A, Kerr KG, Birkenhead D, Hawkey PM.** Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the MAST DD test, the double disc and the Etest ESBL. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:881-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/45.6.881>
26. **Towne TG, Lewis JS 2nd, Herrera M, Wickes B, Jorgensen JH.** Detection of SHV-type extended-spectrum β -lactamase in *Enterobacter* isolates. *J Clin Microbiol* 2010;48:298-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01875-09>
27. **Stürenburg E, Sobottka I, Noor D, Laufs R, Mack D.** Evaluation of a new cefepime-clavulanate ESBL Etest to detect extended-spectrum β -lactamases in a *Enterobacteriaceae* strain collection. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:134-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh274>
28. **Nukaga M, Mayama K, Crichtlow GV, Knox JR.** Structure of an extended-spectrum class A β -lactamase from *Proteus vulgaris* K1. *J Mol Biol* 2002;317:109-17.
<http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.2002.5420>
29. **Petrella S, Renard M, Ziental-Gelus N, Clermont D, Jarlier V, Sougakoff W.** Characterization of the chromosomal class A β -lactamase CKO from *Citrobacter koseri*. *FEMS Microbiol Lett* 2006;254:285-92.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2005.00028.x>
30. **Jacoby GA.** AmpC β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-82.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
31. **Munier GK, Johnson CL, Snyder JW, Moland ES, Hanson ND, Thomson KS.** Positive extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) screening results may be due to AmpC β -lactamases more often than to ESBLs. *J Clin Microbiol* 2010;48:673-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01544-09>
32. **Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Sahly H, Ullmann U.** A novel type of AmpC β -lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1924-31.
33. **Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V,**

- Böttger EC, Hombach M.** Evaluation of a diagnostic flow chart for detection and confirmation of extended spectrum β -lactamases (ESBL) in *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1194-204.
- 34. Yang JL, Wang JT, Lauderdale TL, Chang SC.** Prevalence of extended-spectrum beta lactamases in *Enterobacter cloacae* in Taiwan and comparison of 3 phenotypic confirmatory methods for detecting extended-spectrum beta-lactamase production. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:310 -6.
- 35. Jeong SH, Song W, Kim JS, Kim HS, Lee KM.** Broth microdilution method to detect extended- spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolates by use of clavulanic acid and boronic acid as inhibitors. *J Clin Microbiol* 2009;47:3409-12.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01141-09>
- 36. Tsakris A, Poulou A, Themeli-Digalaki K, et al.** Use of boronic acid disk tests to detect extended- spectrum β -lactamases in clinical isolates of KPC carbapenemase-possessing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2009;47:3420-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01314-09>
- 37. March A, Aschbacher R, Dhanji H, et al.** Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:934-44.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03024.x>
- 38. Cohen Stuart J, Dierix C, Al Naiemi N, et al.** Rapid detection of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* using ligation-mediated amplification with microarray analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1377-81.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq146>
- 39. Endimiani A, Hujer AM, Hujer KM, et al.** Evaluation of a commercial microarray system for detection of SHV-, TEM-, CTX-M, and KPC type β -lactamase genes in Gram-negative isolates. *J Clin Microbiol* 2010;48:2618-22.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00568-10>
- 40. Naas T, Cuzon G, Truong H, Bernabeu S, Nordmann P.** Evaluation of a DNA microarray, the Check-Points ESBL/KPC array, for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and KPC carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3086-92.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01298-09>
- 41. Platteel TN, Stuart JW, Voets GM, et al.** Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1435-38.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x>
- 42. Willemsen I, Overdevest I, Al Naiemi N, et al.** New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum β -lactamases in highly resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2011;49:2985-87.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02087-10>

3. Kazanılmış AmpC β -laktamaz-üreten *Enterobacteriaceae*

Amp C-tipi sefalosporinazlar, Ambler sınıf C'de yer alan, penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eden β -laktamazlardır. Bu β -laktamazlar, 3. kuşak sefalosporinleri parçalarlarken, 4. Kuşak sefalosporinleri genellikle etkilemezler. Genel olarak, AmpC- tipi enzimler, klavulanik asit başta olmak üzere klasik ESBL inhibitörleri ile inhibe olmazlar ⁽¹⁾.

Diğer β -laktamazlarda olduğu gibi, mekanizmanın saptanması antibiyotik duyarlılığın belirlenmesi için gerekli değildir. Ancak enfeksiyon kontrolü ve toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

3.1. Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi

Kazanılmış (=plazmid kökenli) AmpC üreten ilk izolatlar 1980'lerin sonlarında saptanmıştır. O tarihten bu yana da, gerek klonal yayılım gerekse AmpC genlerinin aktarımı ile tüm dünyada gözlenir olmuştur. Hareketli AmpC genleri, doğada kromozomal olarak bulundukları türler göz önüne alınarak, aileler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Buna göre *Enterobacter* grubu (MIR, ACT), *C. freundii* grubu (CMY-2-benzeri, LAT, CFE), *M. organii* grubu (DHA), *Hafnia alvei* grubu (ACC), *Aeromonas* grubu (CMY-1 benzeri, FOX, MOX) ve *Acinetobacter baumannii* grubu (ABA), olarak adlandırılırlar. İndüklenebilir DHA-benzeri β -laktamazlar ve başkalarının da ileri derecede yayılmış olmasına rağmen, bu enzimler arasında en sık görülen ve en yaygın olanı CMY-2- benzeri enzimlerdir ⁽¹⁾.

Kazanılmış AmpC üreten başlıca türler, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella enterica* ve *P. mirabilis*'dir. Bu enzimleri taşıyan izolatlar, hem hastanede yatan hem de toplumdan gelen hastalarda üretilmiştir. Ayrıca

bu enzimler, çiftlik hayvanları ve yiyecek ürünlerinde (*E. coli* ve *Salmonella enterica*'da) de klasik ESBL'lerden daha önce bulunmuştur. Kazanılmış AmpC tipi enzimler yayılma- larına ve *Enterobacteriaceae*'de 3. kuşak sefa- losporin direncini inceleyen çok merkezli çalışmalarda gösterilmelerine karşın, genel sıklıkları ESBL'lere kıyasla çok düşüktür. Bununla birlikte, yerel olarak veya bazı özel epidemiyolojik alanlarda, bu enzimleri üreten bakterilerin epidemiyolojik önemi artabilir (1-5).

3.2. Direnç mekanizması

Birçok *Enterobacteriaceae* ve diğer gram nega- tif basiller doğal AmpC'ler üretmektedir. Bu üretim, her zaman düşük düzeyde (ör. *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*) veya indüklenebilir özellikte (ör. *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *M. morganii*, *P. aeruginosa*) olabilmekte- dir. Doğal AmpC'lerin derepresyonu ya da aşırı üretimi, çeşitli genetik değişimlere bağlı- dır ve sefalosporinler ile penisilin/ β -laktamaz inhibitörlerine karşı yüksek düzey direnç geliş- mesine neden olur. Sınıf C sefalosporinazlarda özellikle *Enterobacteriaceae* üyelerinde, plaz- mid kökenli kazanılmış enzimler olarak karşı- mıza çıkabilir. Az sayıdaki bazı indüklenebilir tip (ör. DHA) dışında, kazanılmış AmpC süre- kli olarak yüksek miktarlarda yapılır ve bunun sonucunda dereprese veya aşırı üretim yapan mutantlardaki ile aynı direnç profiline yol açar. ESBL'lere benzer şekilde, kazanılmış AmpC'ler genellikle plazmidlerle taşınan genler tarafın- dan kodlanır (1-3).

3.3. *Enterobacteriaceae* türlerinde kazanılmış AmpC'lerin saptanması için önerilen yön- temler

Sefoksitin MİK değerinin >8 mg/L olması ve bununla birlikte, seftazidim ve/veya sefotaksim

MİK değerinin de >1 mg/L olması, AmpC üreti- minin araştırılması için bir fenotipik kriter ola- rak kullanılabilir. Ancak bu yöntem ile, sefoksi- tini parçalamayan bir plazmid kökenli β -laktamaz olan ACC-1, saptanmaz (6). Bunun yanı sıra, porin kaybının da sefoksitin direncine yol açabi- leceği unutulmamalıdır (1).

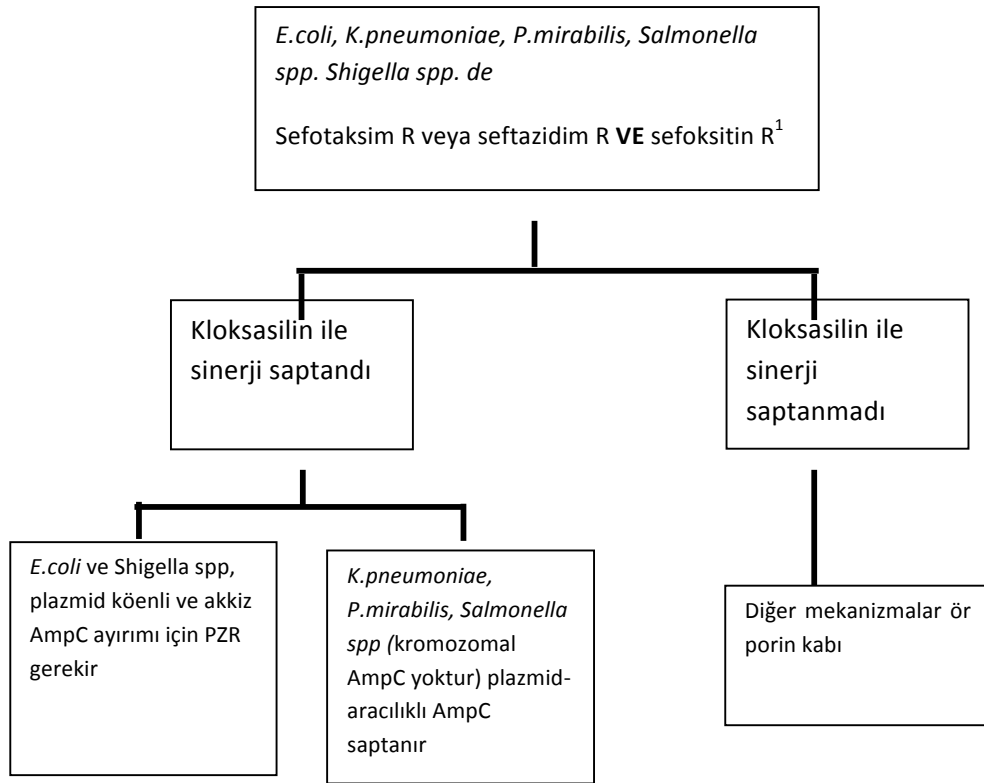
Fenotipik AmpC doğrulama testleri, genel ola- rak AmpC tipi enzimlerin kloksasilin veya boro- nik asit türevleri ile inhibisyonuna dayanmakta- dır (7). Ancak boronik asit türevleri aynı zamanda sınıf A karbapenemazları da inhibe etmektedir. Bu yöntemleri inceleyen çalışmalar az sayıda olmakla birlikte, oldukça doğru tanımlama yapan yöntemler bildirilmiştir (8-10). Bunlardan başka, Mast AmpC Detection Disc Set (duyarlılık %96-100, özgüllük %98-100) (11,12), AmpC E-testi [(BioMérieux)için duyarlılık %84-93, özgüllük %70-100) ve sefotaksim/kloksasilin ile seftazidim/kloksasilin içeren Rosco tabletleri (duyarlılık %96, özgüllük %92)] gibi ticari test- ler de bulunmaktadır (7,12-14). AmpC doğrulama testleri ile, *E. coli*'de kazanılmış AmpC ve kro- mozomal AmpC'nin sürekli olarak aşırı yapımı ayırt edilemez.

Kazanılmış AmpC varlığı ayrıca PZR tabanlı testlerle (15,16) veya bir mikroarray testi ile (Check- Points) (17) doğrulanabilir.

AmpC kalite kontrol amacıyla kullanılabilen suşlar, Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. AmpC saptanması için uygun Kalite Kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>E. coli</i> CCUG 58543	Kazanılmış CMY-2 AmpC
<i>E. coli</i> CCUG 62975	Kazanılmış CMY AmpC ve CTX-M-1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	AmpC negatif



Şekil 1. AmpC saptanması için akış şeması.

¹Sefoksitin -R- burada sokak suşu (Wild type) olmayan (MİK>8 mg/L veya zon çapı <19 mm) izolat şeklinde tanımlanmaktadır. Sefoksitine dirençli izolatları yerine, sefotaksim ve seftazidime duyarlı olmayan izolatların araştırılması, duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bir yaklaşımdır ⁽⁷⁾. Sefoksitini test etmeyen laboratuvarlarda sefotaksim ve/veya seftazidime direnç, sefepime duyarlılık ile birleştiğinde, çok özgül olmamakla birlikte Amp C için bir başka belirteç olarak kullanılabilir.

3.4. Kaynaklar

1. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-82.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
2. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1-11.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.1.1-11.2002>
3. Becerio A, Bou G. Class C β-lactamases: an increasing problem worldwide. *Rev Med Microbiol* 2004;15:141-152
<http://dx.doi.org/10.1097/00013542-200410000-00003>
4. Empel J, Hrabak J, Kozinska A, et al. DHA-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital in the Czech Republic. *Microb Drug Resist* 2010;16:291-295.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2010.0030>
5. D'Andrea MM, Literacka E, Zioga A, et al. Evolution of a multi-drug-resistant *Proteos milibilis* clone with chromosomal AmpC-type cephalosporinases spreading in Europe. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2735-2742.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01736-10>
6. Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Sahly H, Ullmann U. A novel type of AmpC β-lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1924-31.
7. Yagi T, Wachino J, Kurokawa H, et al. Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2005;43:2551-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.6.2551-2558.2005>
8. Tenover FC, Emery SL, Spiegel CA, et al. Identification of plasmid-mediated AmpC β-lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp. can potentially improve reporting of cephalosporin susceptibility testing results. *J Clin Microbiol* 2009;47:294-9.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01797-08>
9. Tan TY, Ng LS, He J, Koh TH, Hsu LY. Evaluation

of screening methods to detect plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:146-9.

<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00862-08>

10. Halstead FD, Vanstone GL, Balakrishnan I. An evaluation of the Mast D69C AmpC Detection Disc Set for the detection of inducible and derepressed AmpC β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2303-4.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks170>
11. Ingram PR, Inglis TJ, Vanzetti TR, Henderson BA, Harnett GB, Murray RJ. Comparison of methods for AmpC β -lactamase detection in Eterobacteriaceae. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 6):715-21.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.029140-0>
12. Peter-Getzlaff S, Polsfuss S, Poledica M, et al. Detection of AmpC β -lactamase in *Escherichia coli*: comparison of three phenotypic confirmation assays and genetic analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:2924-32.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00091-11>
13. Hansen F, Hammerum AM, Skov RL, Giske CG, Sundsfjord A, Samuelsen O. Evaluation of ROSCO Neo-Sentitabs for phenotypic detection and subgrouping of ESBL-, AmpC- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *APMIS* 2012;120:724-32.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2012.02898.x>
14. Edquist P, Ringman M, Liljequist BO, Wisell KT, Giske CG. Phenotypic detection of plasmid-acquired AmpC in *Escherichia coli*-evaluation of screening criteria and performance of two commercial methods for the phenotypic confirmation of AmpC production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1205-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1869-x>
15. Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:2153-62.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.6.2153-2162.2002>
16. Brouland A, Wisell KT, Edquist PJ, Elfsröm L, Walder M, Giske CG. Development of a real-time SYBRGreen PCR assay for rapid detection of acquired AmpC in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol Methods* 2010;82:229-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2010.06.006>
17. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM). *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1865-69.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks156>

4. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Direnç saptanmasının önemi

Antibiyotik duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için gereklidir	Evet
Enfeksiyon kontrolü	Evet
Halk sağlığı	Evet

4.1. Tanım

MRSA'ya karşı etkili özel sefalosporinler dışındaki β -laktam antibiyotiklerin düşük afinite gösterdiği ek bir penisilin-bağlayan proteine (PBP2a veya yeni keşfedilen PBP2c) sahip olan *S. aureus* izolatlarıdır

4.2. Klinik ve/veya epidemiyolojik önem

Metisiline dirençli *S. aureus* tüm dünyada morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasındadır ^(1,2). Metisilin duyarlı suşların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla karşılaştırıldığında MRSA'nın etken olduğu benzer enfeksiyonlarda tedavide gecikme ve yetersiz alternatif tedavi rejimleri nedeniyle mortalite iki katına çıkmaktadır ^(1,2). MRSA enfeksiyonları dünyanın her tarafında hem hastane hem de toplumda endemiktir.

4.3. Direnç mekanizmaları

Başlıca direnç mekanizması anti-MRSA aktivitesine sahip özel sefalosporinler dışındaki β -laktam ajanların düşük afinite gösterdiği ek bir penisilin-bağlayan protein, PBP2a veya yeni keşfedilen PBP2c, üretimidir. Anti-MRSA aktivitesine sahip sefalosporinler PBP2a ve olasılıkla PBP2c'ye yeterli ölçüde yüksek afiniteye sahip olup MRSA suşlarına karşı etkindirler ⁽³⁾. PBP2a ve PBP2c, sırasıyla, *mecA* geni veya yeni tanımlanan *mecC* (daha önceden *mecA*_{LGA251} olarak bilinen) geni tarafından kodlanırlar ⁽⁴⁾. *Mec* elemanı *S. aureus*'a yabancısıdır ve metisilin

duyarlı *S. aureus*'da bulunmaz. *mecA* gen ifadesi belirgin ölçüde heterojen olan ve düşük oksasilin MİK'ine sahip olan suşlar duyarlılık testlerinin doğruluğunu etkilerler ⁽⁵⁾. Ayrıca bazı izolatlar oksasiline düşük düzey direnç gösterirler ancak *mecA* ve *mecC* negatiftirler ve farklı PBPlar üretmezler (sınırdaki duyarlı "borderline" *S. aureus* (BORSA)). Bu suşlar nadir görülürler ve direnç mekanizmaları tam tanımlanmamakla birlikte β -laktamazların aşırı üretimi veya varolan PBP'lerde değişiklik gelişmesi ile ilgili olabilir ⁽⁵⁾.

4.4. *S. aureus*'da metisilin direnci saptanması için önerilen yöntemler

Metisilin/oksasilin direnci hem fenotipik olarak MİK belirlenmesi, disk difüzyon testi veya PBP2a lateks aglütinasyon testi ile hem de genotipik olarak PCR ile saptanabilir.

4.4.1. MİK belirlenmesi veya disk difüzyonla saptama

Direncin heterojen ifadesi özellikle oksasilin MİK'lerini etkiler. Sefoksitin *mecA/mecC* tarafından kodlanan metisilin direncinin çok duyarlı ve özgül bir göstergesidir ve disk difüzyon için tercih edilen seçenektir. Oksasilin disk difüzyon yöntemi artık önerilmemektedir ve yorumlayıcı zon çapları EUCAST sınır değer tablosunda yer almamaktadır. Artmış oksasilin MİK'i (MİK>2 mg/L) olan ancak halen sefoksitine duyarlı (zon çapı ≥ 22 mm, MİK ≤ 4 mg/L) olan suşlar nadirdir. Eğer oksasilin duyarlılığı bakılıyorsa ve sefoksitinden

farklı bir sonuç alınıyorsa, yorum aşağıda verildiği şekilde yapılmalıdır. Bu tür suşların *mecA* veya *mecC* açısından fenotipik veya genotipik olarak incelenmesi önerilmektedir.

A. Buyyon mikrodilüsyon:

Standart yöntem (ISO 20776-1) kullanılır ve MİK >4 mg/L olan suşlar metisilin dirençli olarak rapor edilmelidir.

B. Disk difüzyon:

EUCAST disk difüzyon yöntemi kullanılır. Sefoksitin (30 μ g) zon çapı <22 mm olan suşlar metisilin dirençli olarak rapor edilmelidir.

4.4.2. Genotipik yöntemler veya lateks aglütinasyon yöntemi ile saptama

mecA geninin ticari veya "in-house" PCR yöntemleri ile genotipik olarak ve PBP2a proteininin lateks aglütinasyon kitleri kullanılarak saptanması mümkündür. Ancak günümüzde *mecC* ve PBP2C genotipik veya fenotipik olarak ticari yöntemlerle saptanamamaktadır. *mecC* saptanması için kullanılan primerler ve yöntemler yayınlanmıştır ^(6,7).

4.4.3 Kontrol suşları

Tablo 2. Metisiline duyarlılık testi için uygun olan kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Metisiline duyarlı
<i>S. aureus</i> NCTC 12493	Metisiline dirençli (<i>mecA</i>)
<i>S. aureus</i> NCTC 13552	Metisiline dirençli (<i>mecC</i>)

Tablo 1. Oksasilin ve sefoksitin sonuç uyumsuzluğu durumunda yorumlama.

		Sefoksitin sonucu (MİK veya disk difüzyon)	
		S	R
Oksasilin sonucu (MİK)	S	Oksasilin duyarlı olarak raporla	Oksasilin dirençli olarak raporla
	R	Oksasilin dirençli olarak raporla	Oksasilin dirençli olarak raporla

4.5. Kaynaklar

1. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/345476>
2. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1598-605.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01157-10>
3. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:629-41.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2200>
4. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H; BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8:e1001104.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>
5. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:595-603
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70126-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70126-8)
6. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-91.
7. Stegger M, Andersen PS, Kearns A, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecALGA251*. *Clin Microbiol Infect* 2012;4:395-400.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03715.x>
8. Pichon B, Hill R, Laurent F, et al. Development of a real-time quadruplex PCR assay for simultaneous detection of *nuc*, Panton-Valentine leucocidin (PVL), *mecA* and homologue *mecALGA251*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2338-41.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks221>

5. Glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *Staphylococcus aureus*

Direnç saptanmasının önemi

Antibiyotik duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için	Evet
gereklidir	
Enfeksiyon kontrol	Evet
Halk sağlığı	Evet

5.1. Tanım

S.aureus'da vankomisin direnci için EUCAST klinik MİK sınır değeri >2 mg/L'dir. Son yıllarda daha önceden tanımlanan "intermediate" (orta) grup kaldırılarak, vankomisin sınır değerleri düşürülmüştür. Ancak VanA tarafından kodlanan yüksek düzey glikopeptid dirençli *S. aureus* (GRSA) izolatlarında ve VanA dışı kodlanan düşük düzey dirençli izolatlarda görülen direnç mekanizmaları arasında önemli farklar vardır. Bu nedenle glikopeptid "intermediate" *S. aureus* (GISA) ve heterodirençli glikopeptid "intermediate" *S. aureus* (hGISA) terimleri VanA dışı kodlanan düşük düzey vankomisin dirençli izolatlar için korunmuştur. Ağır *S. aureus* enfeksiyonu olan bir hastanın tedavisinde vankomisin kullanmak için MİK değeri mutlaka belirlenmelidir. Bazı olgularda, özellikle tedavi başarısızlığından şüphelenildiğinde hGISA da araştırılmalıdır. hGISA doğrulamasının güçlüğü nedeniyle antibiyotik sürveyans GISA ve GRSA saptanmasına odaklanmıştır.

GRSA: Glikopeptid dirençli *S. aureus*

Yüksek düzey vankomisin (MİK >8 mg/L) direnci olan *S. aureus* izolatları.

GISA: Glikopeptid "intermediate" *S. aureus*

Düşük düzeyde vankomisin (MİK 4-8 mg/L) direnci olan *S. aureus* izolatları.

hGISA: Heterojen glikopeptid "intermediate" *S. aureus*

Vankomisin duyarlı (MİK ≤2 mg/L) ancak popülasyon analizi profili ile çok küçük bir popülasyon

yonda (1/106 hücre) vankomisin MİK'i >2 mg/L olan hücrelerin gösterildiği *S. aureus* izolatları.

5.2. Klinik ve/veya epidemiyolojik önem

Azalmış glikopeptid duyarlı izolatların Avrupa'daki sıklığı ile ilgili yeni araştırmalar bulunmamaktadır. Tek merkezlerden kaynaklanan verilere göre Avrupa'da MRSA izolatları arasında hGISA prevalansı $\leq$ %2 olup GISA %0.1'den düşüktür ⁽¹⁾. GRSA Avrupa'da henüz rapor edilmemiştir ve tüm dünyada da şimdilik çok nadirdir ⁽¹⁾. hGISA sıklığı belli bir klonun yayılımına bağlı olarak yerel olarak yüksek olabilir ⁽²⁾. Yükselmiş MİK'i olan (GISA) veya dirençli alt popülasyonları (hGISA) olan hemen hemen tüm izolatlar MRSA'dır.

İyi kontrol edilmiş prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle hGISA'nın klinik öneminin belirlenmesi zordur. Ancak en azından ciddi enfeksiyonlarda hGISA fenotipinin daha kötü sonuçlara neden olduğu söylenebilir ^(1,2). Bu nedenle tedaviye yanıt vermeyen kan dolaşımı enfeksiyonlarında hGISA araştırılması akılcıdır. Son zamanlarda duyarlılık üst sınırına yakın (MİK>1 mg/L) MİK'lere sahip olan izolatların kötü sonuçlara ve daha yüksek mortaliteye yol açtığına dair kanıtlar artmaktadır ⁽²⁻⁷⁾. Bu durumun dirençli alt popülasyonlardan mı kaynaklandığı konusu henüz kesinlik kazanmamıştır, çünkü bu tabloya bu suşlarda gözlenen hafif yükselmiş vankomisin MİK'leri de neden olabilir.

hGISA mekanizması karışıktır ve laboratuvarında hGISA saptanması emek yoğun, özel ekipman ve yüksek teknik uzmanlık gerektiren popülasyon analizi yöntemine dayanmaktadır ⁽⁸⁾. hGISA saptanması için kullanılan yöntem kabaca açıklanacaktır ancak sürveyans için raporlama GISA ile sınırlıdır ve bu da MİK>2 mg/L olan izolatları işaret etmektedir.

5.3. Direnç mekanizması

GRSA'da direnç enterokoklardan ekzojen yolla kazanılan vanA geni aracılığıyla gelişmektedir. GISA ve hGISA izolatlarında direnç endojendir (kromozomal mutasyonlar) ve birden fazla genin sorumlu olduğu karışık bir mekanizmadır. GISA/hGISA fenotipi bakteri hücre duvarının kalınlaşması ve glikopeptid bağlanma hedeflerinin aşırı üretimi ile ilişkilidir. hGISA fenotipi laboratuvarında sıklıkla değişkendir, ancak hGISA in vivo koşullarda GISA'ya dönüşme kapasitesine sahiptir ⁽¹⁾.

5.4. Glikopeptidlere duyarlı olmayan *Staphylococcus aureus* saptanması için önerilen yöntemler

Disk difüzyon hGISA veya GISA saptanması için kullanılamaz.

5.4.1. MİK belirlenmesi

EUCAST (ISO 20776-1) tarafından önerilen buyyon mikrodilüsyon yöntemi altın standarttır, ancak MİK'ler G-test, agar dilüsyon veya otomatize sistemlerle de belirlenebilir. G-test ile elde edilen sonuçların buyyon mikrodilüsyonla elde edilenlere göre 0.5-1 iki-kat dilüsyon basamağı daha yüksek olabileceği bilinmelidir ⁽⁷⁾. *S. aureus*'da vankomisin direnci için EUCAST sınır değeri MİK>2 mg/L'dir. Doğrulanmış MİK değeri $\geq$ 2 mg/L olan izolatlar bir referans merkeze yollanmalıdır.

5.4.2. hGISA için özel testler

hGISA saptanmasının güçlüğü bilinmektedir ve bu nedenle saptama, tarama ve doğrulama olarak ikiye ayrılmıştır. Tarama için çeşitli özel yöntemler geliştirilmiştir. Doğrulama ise izolatın farklı vankomisin konsantrasyonu içeren agar plaklarında popülasyon profilinin analizi (PAP-AUC) ile yapılmaktadır ⁽⁸⁾. Bu yöntem

yeterli deneyim olmadığında teknik olarak zor olup daha çok referans laboratuvarlarda yapılmaktadır. Vankomisin ve kazein tarama agarı ⁽⁹⁾ kullanımına dayanan bir yöntemin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmekle beraber, bu yöntem şimdiye dek sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir ve bu nedenle yöntemler arasına alınmamıştır. Aşağıda verilen yöntemler çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir ⁽¹⁰⁾.

A. Makro G-test:

Bu test azalmış vankomisin duyarlılığının bir göstergesidir ancak sonuçların MİK değeri olarak belirlenmediği bilinmelidir. Bunun yanı sıra bu test hGISA ve GISA ayırımı yapmamaktadır. Test üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirilir. Kullanılan inokulum standart G-testlere göre daha yüksektir (2.0 McFarland). Okumaların hem vankomisin hem de teikoplanin için ≥ 8 mg/L veya sadece teikoplanin için ≥ 12 mg/L olması pozitif sonuç olarak değerlendirilir.

Her iki okuma kriteri de teikoplanini içerdiğinden vankomisin test edilmesine teikoplanin test sonucuna göre karar verilebilir. Bu durumda izlenecek algoritma şu şekilde olacaktır:

- Teikoplanin sonucu ≥ 12 mg/L: GISA veya hGISA
- Teikoplanin sonucu 8 mg/L: Vankomisini test edin. Eğer vankomisin sonucu ≥ 8 mg/L ise GISA veya hGISA'dır.
- Teikoplanin sonucu < 8 mg/L: GISA veya hGISA değildir.

B. Glikopeptid direnci saptanması (GRD) için G-test:

Test üreticinin önerileri doğrultusunda yapılır. G-testte vankomisin veya teikoplanin sonucu ≥ 8 mg/L ise pozitif olarak değerlendirilir.

C. Teikoplanin tarama agarı:

5 mg/L teikoplanin içeren Mueller Hinton plağı

kullanılır. 2.0 McFarland standarda eşit inokulum elde etmek için birkaç koloni %0.9 serum fizyolojik içinde süspanse edilir. Bu inokulumdan 10 mikrolitre agar yüzeyine bir nokta şeklinde aktarılır ve plak normal atmosferde 35°C'de 24-48 saat inkübe edilir. 48 saat sonunda iki koloniden fazla üreme görülmesi azalmış glikopeptid duyarlılığı şüphesini uyandırır.

D. hGISA/GISA için doğrulama testi:

hGISA tarama testi sonucu pozitif çıkan her izolat bir referans laboratuvara başvurularak, eğri altındaki popülasyon profil analiz alanı (PAP-AUC) ⁽⁸⁾ yöntemi ile araştırılmalıdır.

5.4.3. Kontrol suşları

Tablo 1. Glikopeptid duyarlılık testi için uygun olan kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Glikopeptid duyarlı
<i>S. aureus</i> ATCC 700698	hGISA (Mu3)
<i>S. aureus</i> ATCC 700699	GISA (Mu50)

5.5. Kaynaklar

1. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;1:99-139. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00042-09>
2. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-771. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir935>
3. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Siu LK, Kuo AJ, et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital based retrospective study. *J Antimicrob Chemother*

2012;67:736-41.

<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr531>

4. **Honda H, Doern CD, Michael-Dunne W Jr, Warren DK.** The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* 2011;5:335.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-335>
5. **Lodise TP, Graves J, Evans A, et al.** Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3315-20
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00113-08>
6. **Rojas L, Bunsow E, Munoz P, Cercenado E, Rodriguez-Creixems, Bouza E.** Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;7:1760-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks128>
7. **Sader HS, Jones RN, Rossi KL, Rybak MJ.** Occurrence of vancomycin tolerant and heterogeneous vancomycin resistant strains (hVISA) among *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in nine USA hospitals. *Antimicrob Chemother* 2009;64:1024-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp319>
8. **Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP.** A modified population analysis profile (PAP) method to detect heteroresistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:399-403.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/47.4.399>
9. **Satola SW, Farley MM, Anderson KF, Patel JB.** Comparison of detection methods for heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, with the population analysis profile method as the reference method. *J Clin Microbiol* 2011;49:177-183.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01128-10>
10. **Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR, Howe RA.** A multicenter study evaluating the current strategies for isolating *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2007;45:329-32.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01508-06>

6. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*

Direnç saptanmasının önemi

Antibiyotik duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için	Evet
gereklidir	
Enfeksiyon kontrol/halk sağlığı	Evet
Halk sağlığı	Evet

6.1. Tanım

Vankomisin dirençli (vankomisin MİK >4 mg/L) *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarıdır.

6.2. Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi

Enterokoklar, özellikle *E. faecium* genellikle kullanımda olan antibiyotiklerin çoğuna dirençlidirler. Bu nedenle vankomisin dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarının tedavisi güç olup birkaç tedavi seçeneği bulunmaktadır. VRE kolaylıkla yayılır, hastane ortamında uzun süre kalır ve ancak çok azı enterokokkal enfeksiyon geliştirse de çok sayıda bireyi kolonize edebilir^(6,7). *VanB* geni taşıyan izolatlar fenotipik olarak teikoplanine duyarlıdırlar. *VanB* taşıyan enterokların tedavisi sırasında teikoplanin direncinin seçilmesiyle ilgili iki olgu raporu bulunmaktadır^(8,9), ancak klinik başarısızlıkla ilgili raporlar yetersizdir ve halen geçerli olan EUCAST önerisi teikoplanin sonucunun bulunduğu gibi raporlanmasıdır. Klinik olarak en önemli olan Van enzimleri için tipik olan MİK değerleri Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. VanA ve VanB içeren izolatlar için tipik glikopeptid MİK değerleri.

Glikopeptid	MİK (mg/L)	
	VanA	VanB
Vankomisin	64-1024	4-1024
Teikoplanin	8-512	0.06-1

6.3. Direnç mekanizması

Klinik olarak anlamlı direnç en sık olarak peptidoglikan zincirinde terminal D-Ala'yı D-Lac ile değiştiren ve plazmid tarafından kodlanan VanA ve VanB ligazlar aracılığıyla gelişir. Bu yer değiştirme glikopeptidlerin hedefe bağlanmasını azaltır. VanA suşları hem vankomisin hem teikoplanin dirençli iken VanB suşları direnç operonunun indüklenmemesi nedeniyle genellikle teikoplanin duyarlılıklarını korurlar. Daha düşük prevalansa sahip olan diğer Van enzimleri ise VanD, VanE, VanG, VanL, VanM ve VanN'dir ⁽¹⁻⁴⁾.

Diğer enterokok türleri (örn. *E. raffinosus*, *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*) *vanA*, *vanB* veya yukarıda listelenen enzimleri kodlayan diğer van genlerini içerebilir ancak bu suşlar daha azdır. Kromozomal olarak kodlanan *VanC* enzimleri tüm *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* izolatlarında bulunur. VanC düşük düzey vankomisin direncine (MİK 4-16 mg/L) yol açar ancak genellikle enfeksiyon kontrol açısından önemli görülmemektedir ⁽⁵⁾.

6.4. *E. faecium* ve *E. faecalis*'de glikopeptid direncinin saptanması için önerilen yöntemler

Vankomisin direnci MİK belirlenmesi, disk difüzyon ve agar sınır değer yöntemleri ile saptanabilir. Her üç yöntem için de önemli olan indüklenebilir dirençli izolatların da saptanabilmesi için plakların tam 24 saat inkübe edilmesidir.

Üç yöntem de *vanA* tarafından kodlanan direnci kolaylıkla saptar. *vanB* tarafından kodlanan direncin saptanması daha zordur. Agar veya buyyon dilüsyon yöntemiyle MİK belirlenmesi doğru sonuç verir ancak rutin laboratuvarlarda nadiren kullanılır. Eski raporlar *VanB* tarafından kodlanan direncin otomatize yöntemlerle saptanmasının sorunlu olduğunu ileri sürmektedir ^(10,11). İlerleyen dönemde otomatize yöntemlerde çeşit-

li güncellemeler yapılmakla birlikte halen VanB tarafından kodlanan direncin bu yöntemlerle saptanma performansının iyileştiğine dair çalışmalar yetersizdir. EUCAST tarafından belirtilen okuma kurallarına titizlikle uyulduğunda 5 µg vankomisin diski ile yapılan disk difüzyon yöntemi iyi performans göstermektedir.

MİK veya disk difüzyon sonuçları yorumlanırken izolatın *E. gallinarum* veya *E. casseliflavus* olmadığından emin olmak gerekir. Bu izolatlar arabinoz pozitif olmaları nedeniyle yanlışlıkla *E. faecium* olarak tanımlanabilir. *E. gallinarum* / *E. casseliflavus*'u *E. faecium*'dan ayırt edebilmek için MGP (metil-alfa-D-glukopiranosid) testi veya hareket testi yapılabilir (*E. faecium* MGP negatif, hareketsiz). Enteroklarda tür düzeyinde tanımlama için MALDI-TOF kütle spektrometre yöntemi de kullanılabilir ⁽¹³⁾.

6.4.1. MİK belirlenmesi

MİK değerleri agar dilüsyon, buyyon dilüsyon veya G-test yöntemleri ile belirlenebilir. Buyyon mikrodilüsyon için EUCAST kuralları, G-test için ise üretici firmanın önerileri izlenmelidir.

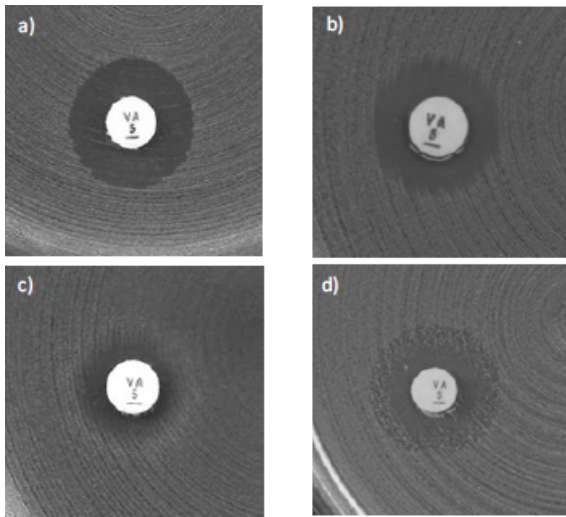
Buyyon mikrodilüsyon ISO 20776-1 standartına göre uygulanır. G-testlerle MİK belirlenmesi ise üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılır. G-test bazen vankomisin direncini tarama amacıyla yüksek inokulumda (McFarland 2 standardı) zengin bir besiyerinde (Beyin Kalp İnfüzyon agarı) de kullanılmaktadır ancak bu yöntem MİK değeri saptamamaktadır.

6.4.2. Disk difüzyon testi

Disk difüzyon için EUCAST tarafından belirlenen kurallar titizlikle izlenmelidir. Arkadan gelen ışık yardımıyla belirsiz zon kenarları ve/veya zon içi mikrokoloniler araştırılır. Keskin zon kenarları izolatın duyarlı olduğuna işaret eder ve keskin kenarlı zonlu olan ve zon çapı

sınır değerin üzerinde olan izolatlar vankomisin duyarlı olarak rapor edilebilir. Belirsiz zon kenarları olan veya zon içi mikrokoloniler olan izolatlar dirençli olabilir ve bu izolatlar zon çapları ne olursa olsun, MİK ile doğrulanmadan “duyarlı” olarak rapor edilmemelidir (Şekil 1).

- Disk difüzyon EUCAST’ın kolay üreyen organizmalar için önerdiği disk difüzyon yöntemine göre yapılır. İndüklenebilir dirençli izolatları saptayabilmek için 24 saat inkübasyon gereklidir.



Şekil 1. *Enterococcus* spp. ve vankomisin kombinasyonu için bazı okuma örnekleri.

a) Keskin zon kenarları ve zon çapı ≥ 12 mm. Duyarlı olarak raporlanır.

b-d) Belirsiz zon kenarları ve/veya zon içi koloniler. Zon çapına bakmaksızın dirençli olarak raporlanır.

6.4.3. Agar sınır değer testleri

6 mg/L vankomisin içeren Beyin Kalp İnfüzyon agar kullanılarak yapılan agar sınır değer testleri *vanA*-ve *vanB*-pozitif izolatları saptamada güvenilir yöntemlerdir. Agar sınır değer plakları ticari olarak elde edilebilir veya hazırlanabilir. Agar sınır değer testi 6 mg/L vankomisin içeren Beyin Kalp İnfüzyon agar üzerine 1×10^5 - 1×10^6 kob (0.5 McFarland süspansiyondan $10 \mu l$) aktarılması ile gerçekleştirilir. İndüklenebilir dirençli izolatları saptayabilmek için 24 saat $35 \pm 1^\circ C$ ’de normal atmosferde inkübasyon gereklidir. Bir

koloniden fazla üreme olması pozitif olarak değerlendirilir.

6.4.4. Genotipik testler

Vankomisin direnci *vanA* ve *vanB* genlerini hedefleyen ev-yapımı veya ticari PCR temelli yöntemlerle de saptanabilir ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

6.4.5. Kalite kontrol

Tablo 2. Vankomisin duyarlılık testi için uygun olan kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>E.faecalis</i> ATCC 29212	Vankomisin duyarlı
<i>E.faecalis</i> ATCC 51299	Vankomisin dirençli (<i>vanB</i>)
<i>E.faecium</i> ATCC 12202	Vankomisin dirençli (<i>vanA</i>)

6.5. Kaynaklar

1. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. Detection of the van alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:5857-60. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.12.5857-5860.2004>
2. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, *vanL*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2667-72. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01516-07>
3. Xu X, Lin D, Yan G, et al. *vanM*, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4643-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01710-09>
4. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, et al. D-Ala-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4606-12. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00714-11>
5. Ramotar K, Woods W, Larocque L, Toye B. Comparison of phenotypic methods to identify enterococci intrinsically resistant to vancomycin (VanC VRE). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:119-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(99\)00126-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(99)00126-1)
6. Mazuski JE. Vancomycin-resistant enterococcus: risk factors, surveillance, infections, and treatment. *Surg Infect* 2008;9:567-71. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2008.9955>

7. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:300-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.qco.0000171923.62699.0c>
8. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahm DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. *J Infect Dis* 1993;167:1224-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/167.5.1224>
9. Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J, Skotnicki A, Fiett J, Hryniewicz W. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the vanB phenotype. *J Clin Microbiol* 2001;39:4274-82.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.12.4274-4282.2001>
10. Swenson JM, Clark NC, Sahm DF, et al. Molecular characterization and multilaboratory evaluation of *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 for quality control of screening tests for vancomycin and high-level aminoglycoside resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33:3019-21.
11. Endtz HP, Van Den Braak N, Van Belkum A, et al. Comparison of eight methods to detect vancomycin resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1998;36:592-4.
12. Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, Werner G. Performance of three chromogenic VRE screening agars, two Etest vancomycin protocols, and different microdilution methods in detecting vanB genotype *Enterococcus faecium* with varying vancomycin MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:171-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.020>
13. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:1434.
14. Fang H, Ohlsson AK, Ullberg M, Özenci V. Evaluation of species-specific PCR, Bruker MS, VITEK MS and the VITEK2 system for the identification of clinical *Enterococcus* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3073-77.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1667-x>
15. Dahl KH, Simonsen GS, Olsvik O, Sundsfjord A. Heterogeneity in the vanB gene cluster of genomically diverse clinical strains of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1105-10.
16. Gazin M, Lammens C, Goossens H, Malhotra-Kumar S; MOSAR WP2 Study Team. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:273-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y>

7. Penisiline duyarlı duyarlılığı azalmış *Streptococcus pneumoniae*

Direnç saptanmasının önemi

Antibiyotik duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için gereklidir	Evet
Enfeksiyon kontrol	Hayır
Halk sağlığı	Evet

7.1. Tanım

β -laktamlara düşük afinitesi olan farklı penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) varlığına bağlı olarak penisiline duyarlılığı azalmış (MİK değerleri sokak tipi suşlardan daha yüksek (>0.06 mg/L) olan *S. pneumoniae* izolatlarını tanımlamaktadır.

7.2. Klinik ve/veya epidemiyolojik önem

S. pneumoniae tüm dünyada toplum kökenli pnömoneilerin en sık görülen etkenidir. Pnömonokoksik enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi yüksektir ve tüm dünyada her yıl bu nedenle 3 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Özellikle benzil penisilin uygulanan menenjit olgularında düşük düzeyde olsa penisiline duyarlılığın azalması, mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Buna karşılık diğer enfeksiyon tablolarında azalmış duyarlılık söz konusu olduğunda, özellikle de yüksek doz penisilin uygulandığında mortalitede artış olmamaktadır. Birçok ülkede çeşitli pnömokok serotiplerine karşı aşı programları bulunmaktadır. Aşılar aynı zamanda invazif izolatlardaki direnç sıklığını da etkilemektedir ⁽¹⁾. Buna karşın, penisiline duyarlılığı azalmış *S. pneumoniae*, bu dokümandaki diğer mikroorganizmalar gibi sağlık hizmeti ile ilişkili olarak yayılmasa da, toplum sağlığı açısından önemli bir klinik sorun olmayı sürdürmektedir.

7.3. Direnç mekanizması

S. pneumoniae altı adet PBP içerir ve bunlardan PBP2x penisilin birincil hedefidir ⁽¹⁾. Düşük

afiniteli PBP'leri kodlayan "mozaik genler" in varlığı kommensal viridan streptokoklardan horizontal gen aktarımının sonucudur ⁽²⁾. β -laktam direnç düzeyi sadece izolatta bulunan düşük afiniteli mozaik PBP'lerin sayısına değil, *S. pneumoniae* için çok önemli olan her PBP'deki modifikasyona da bağlıdır ⁽³⁾. Benzilpenisilin MİK'leri 0.12-2 mg/L arasında olan suşlar daha yüksek doz penisilin kullanıldığında menenjit dışı enfeksiyonlarda duyarlı olarak kabul edilmektedir. Menenjit durumunda ise bu tür suşlar mutlaka dirençli olarak bildirilmelidir ⁽⁴⁾.

7.4. Penisiline duyarlı olmayan *S. pneumoniae* saptanması için önerilen yöntemler

Penisiline duyarlı olmayan *S. pneumoniae* fenotipik olarak MİK veya disk difüzyon yöntemleri ile saptanabilir.

7.4.1 Disk difüzyon yöntemi

Penisiline duyarlı olmayan *S. pneumoniae* sap-

tanması için 1 μ g oksasilin diski ile yapılan disk difüzyon testi en etkin tarama yöntemidir ⁽⁵⁻⁷⁾. Bu yöntem çok duyarlıdır, ancak zon çapı ≤ 19 mm olan suşların benzilpenisilin duyarlılığı değişkenlik gösterebileceğinden yeterince yüksek özgüllükte değildir. Bu nedenle tarama yöntemi ile duyarsız bulunan tüm izolatların benzilpenisilin MİKleri belirlenmelidir ⁽⁷⁾.

Benzilpenisilin dışındaki β -laktamların duyarlılığını kestirmek için Tablo 1'de verilen oksasilin zon çapları kullanılabilir.

7.4.2 Klinik sınır değerler

Penisilin sınır değerleri öncelikle pnömokokkal menenjitte tedavi başarısını garanti etmek amacıyla planlanmıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalar, penisilin orta duyarlı suşlarla gelişen pnömokokkal pnömonilerde parenteral penisilin tedavisi sonucunun diğer antibiyotikler ile tedavi edilen hastalarla farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Mikrobiyolojik, farmakokinetik ve

Tablo 1. *S. pneumoniae*'da β -laktam direncinin taranması.

Oksasilin (1 μ g) zon çapı (mm)	Antibiyotik ajan	İleri test ve/veya yorumlama
≥ 20 mm	Klinik sınır değerleri verilmiş olan ("Not" uyarısı bulunanlar dahil) tüm β -laktam antibiyotikler)	Klinik endikasyona bakmaksızın duyarlı olarak bildir
< 20 mm*	Benzilpenisilin(menenjit) ve fenoksimetilpenisilin (tüm endikasyonlar)	Dirençli olarak bildir
	Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin (β -laktamaz inhibitörlü veya inhibitörsüz), sefotaksim, seftriakson ve sefepim	Oksasilin zon çapı ≥ 8 mm: Duyarlı olarak bildir Oksasilin zon çapı < 8 mm: Klinik kullanımı düşünülen β -laktam antibiyotiğin MİK değerini belirle ancak ampisilin, amoksisilin ve piperasilin (β -laktamaz inhibitörlü veya inhibitörsüz) için duyarlılığı ampisilin MİK değerine göre yorumla.
	Diğer β -laktam antibiyotikler (menenjit dışı enfeksiyonlar için kullanılan benzilpenisilin dahil)	Klinik kullanımı düşünülen antibiyotiği bir MİK yöntemi ile test et ve sonuçları klinik sınır değerlere göre yorumla

*Oksasilin 1 μ g < 20 mm: Her zaman benzilpenisilin MİK değerini belirle, ancak diğer β -laktamların yukarıda önerildiği şekilde bildirilmesini geciktirme.

Tablo 2. Menenjit ve menenjit dışı durumlarda benzilpenisilin duyarlılığının bildirimi.

MİK sınır değer (mg/L)			
Endikasyonlar	S ≤	R >	Notlar
Benzilpenisilin (menenjit dışı)	0.06	2	Pnömonide, 1.2 g x 4 doz uygulandığında, MİK ≤ 0.5 mg/L olan izolatlar benzilpenisilin duyarlı olarak değerlendirilmelidir. Pnömonide, 2.4 g x 4 veya 1.2 g x 6 doz uygulandığında, MİK ≤ 1 mg/L olan izolatlar benzilpenisilin duyarlı olarak değerlendirilmelidir. Pnömonide, 2.4 g x 6 doz uygulandığında, MİK ≤ 2 mg/L olan izolatlar benzilpenisilin duyarlı olarak değerlendirilmelidir.
Benzilpenisilin (menenjit)	0.06	0.06	

Not: 1.2 g benzilpenisilin 2 MU (milyon ünite) benzilpenisiline eşittir. Ülkemizde penisilin kullanıldığında en yüksek doz verilmekte olup, menenjit dışı tablolarda, uygulanması gereken doz raporda belirtilerek direnç sınırı 2 mg/L olarak alınabilir.

farmakodinamik veriler dikkate alınarak menenjit dışı izolatlar için benzilpenisilin klinik sınır değerleri tekrar gözden geçirilmiş ve güncel EUCAST sınır değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

7.4.3 Kalite kontrol

Tablo 3. Benzilpenisilin duyarlılık testi için uygun olan kontrol suşları.

Suş	Mekanizma
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Mozaik PBP, benzilpenisilin MİK 0.5 mg/L

7.5 Kaynaklar

1. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 3):S16-20
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02726.x>
2. Hakenbeck R, Kaminski K, König A, van der Linden M, Paik J, Reichmann P, Zähner D. Penicillin-binding proteins in beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 1999;5:91-9.
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.1999.5.91>
3. Grebe T, Hakenbeck R. Penicillin-binding proteins 2b and 2x of *Streptococcus pneumoniae* are primary resistance determinants for different classes of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:829-34.
4. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale

for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:1596-600.

<http://dx.doi.org/10.1086/598975>

5. Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP. Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. *Can Med Assoc J* 1977;117:1159-61.
6. wSwenson JM, Hill BC, Thornsberry C. Screening pneumococci for penicillin resistance. *J Clin Microbiol* 1986;24:749-52.
7. Jetté LP and Sinave C. Use of an oxacillin disk screening test for detection of penicillin- and ceftriaxone-resistant pneumococci. *J Clin Microbiol* 1999;37:1178-81.

Kaynak Doküman

EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve özel direncin saplanması Alt Komitesi (EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance), Christian G Giske, Louis Martinez Martinez, Rafael Canton, Stefania Stefani, Robert Skov, Youri Glupczynski, Patrice Nordmann, Mandy Wootton, Vivi Miragou, Gunnar Skov Simonsen (Temmuz 2013, v 1.0) (www.eucast.org) (Çeviri: Burçin Şener, Zeynep Gülay www.tmc.org)

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİNDE KALİTE KONTROL

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının en önemli görevlerinden biri, etken olarak izole edilen bakteriler için antibiyotik duyarlılıklarını güvenilir bir şekilde saptayarak antibiyotik tedavisini yönlendirmektir. Laboratuvarında rutin olarak kullanılan antibiyotik duyarlılık test (ADT) yöntemi ne olursa olsun (disk difüzyon, sıvı mikrodifüzyon, gradient test (G-test), otomatize sistem, vb), üretilen sonuçların doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir olması için laboratuvarın iyi tasarlanmış bir kalite güvencesi programı oluşturması gereklidir ⁽¹⁾.

Kalite güvencesi, bir laboratuvarın “kaliteli” sonuç üretmesini sağlayan süreçlerin bütünüdür kapsar. Bu süreçler, laboratuvarın işini “iyi” yaptığını ve verdiği sonuçların “güvenilir” ve “tekrarlanabilir” olduğunu garanti altına alır. Kalite güvencesi için laboratuvarında uygulanan testlerin standardize edilmesi, işlem prosedürlerinin yazılı hale getirilmesi ve bunlara uyumun

sağlanması gereklidir. Laboratuvar testlerinde kaliteli malzeme ve kalibre cihazlar kullanılmalı, testlerin performansı sürekli izlenmeli, denetlenmeli ve değerlendirilmelidir. Tespit edilen sorunlar kayıt altına alınmalı ve düzeltici faaliyetler uygulanmalıdır. Kalite güvencesine hizmet eden bileşenler arasında ayrıca, rutin kalite kontrol testleri, iç ve dış kalite değerlendirmeleri, validasyon çalışmaları ve hizmet içi eğitim yer almaktadır (Şekil 1) ⁽¹⁻³⁾.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında güvenilir ADT sonucu üretilmesi için sadece etken olarak izole edilen, klinik önemi olan izolatlarla ADT uygulanmalıdır. Testler, teknik açıdan yetkin bir personel tarafından yapılmalı, sonuçlar mutlaka uzman tarafından değerlendirilmelidir. Her değerlendirme esnasında rutin kalite kontrol sonuçları ile yapılan kalite kontrol testi sonuçları kontrol edilmeli, her test için organizma-antibiyoqram uyumu karşılaştırılmalıdır. Test



Şekil 1. Kalite güvencesi bileşenleri.

için yazılı yöntem kitabı bulunmalı, laboratuvar içi eğitim verilmeli, iç kalite değerlendirme uygulamaları yapılmalı ve dış kalite değerlendirme programlarına üye olunmalıdır ⁽¹⁻⁴⁾.

Kalite Kontrol Testleri:

Kalite kontrol suşları ile uygulanan rutin kalite kontrol testleri, kalite güvencesinin en önemli bileşenidir. Kalite kontrol testleri, hem testte

kullanılan malzeme ve cihazların, hem test yönteminin, hem de testi uygulayan ve değerlendiren personelin performansının değerlendirilmesini sağlar. Test performansının günlük izlenmesine olanak verir ve “analitik” fazı kontrol eder. Kalite kontrol sonuçları testlerin doğru yapıp yapılmadığını, sonuçların kesin ve güvenilir olup olmadığını, olası hata kaynaklarını ortaya koyar ve iyileştirme ve düzeltmeye olanak sağlar ⁽¹⁻³⁾.

Tablo 1. Kalite kontrolde kullanılan kalite kontrol suşları.

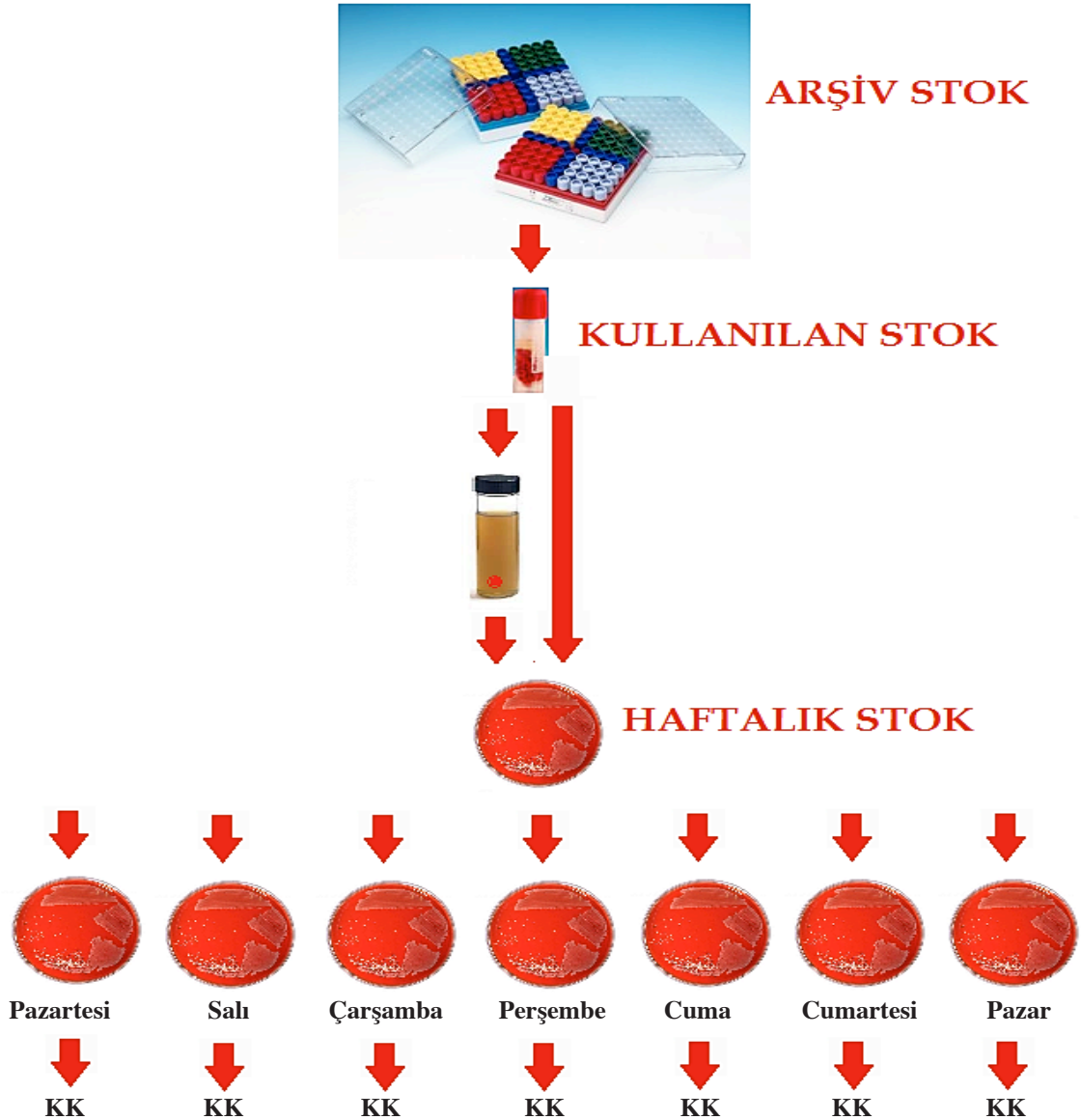
Bakteri	Kültür koleksiyonu numaraları	Özelliği
Rutin kalite kontrol suşları*		
<i>E. coli</i>	ATCC 25922; NCTC 12241; CIP 7624; DSM 1103; CCUG 17620; CECT 434	Duyarlı, sokak tipi
<i>E. coli</i>	ATCC 35218; NCTC 11954; CIP 102181; DSM 5923; CCUG 30600; CECT 943	TEM-1 β-laktamaz üreten suş
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853; NCTC 12903; CIP 76110; DSM 1117; CCUG 17619; CECT 108	Duyarlı, sokak tipi
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213; NCTC 12973; CIP 103429; DSM 2569; CCUG 15915; CECT 794	Zayıf β-laktamaz üreten suş
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212; NCTC 12697; CIP 103214; DSM 2570; CCUG 9997; CECT 795	Duyarlı, sokak tipi
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619; NCTC 12977; CIP 104340; DSM 11967; CCUG 33638	Benzilpenisiline azalmış duyarlılık gösteren suş
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49766; NCTC 12975; CIP 103570; DSM 11970; CCUG 29539	Duyarlı, sokak tipi
<i>C. jejuni</i>	ATCC 33560; NCTC 11351; CIP 702; DSM 4688; CCUG 11284	Duyarlı, sokak tipi
Genişletilmiş kalite kontrol suşları		
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 700603; NCTC 13368; CCUG 45421; CECT 7787	ESBL üreten suş (SHV-18)
<i>S. aureus</i>	NCTC 12493	Oksasiline hetero dirençli suş, <i>mecA</i> pozitif
<i>E. faecalis</i>	ATCC 51299; NCTC 13379; CIP 104676; DSM 12956; CCUG 34289	Yüksek düzeyde aminoglikozit dirençli (YDAD) ve vankomisine dirençli suş (<i>vanB</i> pozitif)
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247; NCTC 12699; CIP 104604; DSM 9999; CCUG 26214	β-laktamaz negatif, ampisiline dirençli suş (BLNAR)

*ATCC: American Type Culture Collection, ABD; NCTC: National Collection of Type Cultures, İngiltere; CIP: Collection de Institut Pasteur, Fransa; DSMZ: Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen, Almanya; CCUG: The Culture Collection University of Gothenburg, İsveç; CECT: Colección Española de Cultivos Tipo, İspanya.

Kalite kontrol için kullanılan standart kalite kontrol suşları, fenotipik ve genetik özellikleri iyi tanımlanmış izolatlar olup uzun süreli saklama koşullarına dayanıklıdır. Duyarlılık testlerinin yapıldığı besiyerlerinde iyi ürerler ve tekrarlanabilir sonuçlar verirler. Disk difüzyon ve G-test yöntemlerinde net ve keskin inhibisyon zonu oluşturur, dilüsyon testlerinde net MİK değeri verirler.

Kalite kontrol uygulamalarında iki tip kalite kontrol suşu kullanılır: Duyarlı suşlar ve belli bir

direnç fenotipini sergileyen dirençli suşlar (Tablo 1). Duyarlı suşlar, rutin kalite kontrolde, günlük hasta izolatları ile birlikte değerlendirilirler. Ancak, duyarlı kontrol suşları ile kabul edilebilir sonuçlar alınması tüm hasta izolatlarına doğru sonuç verildiğini garanti altına almaz. Belli bir direnç mekanizmasının doğru olarak test edilip edilmediğini ortaya koymak için dirençli kontrol suşları da kullanılmalıdır. Dirençli suşlar, duyarlı suşlara kıyasla genetik olarak daha labildir, bu nedenle direnç mekanizmasının kaybı açısından izlenmelidir. Her laboratuvar, standart kalite



Şekil 2. Örnek çalışma şeması (KK: Kalite kontrol).

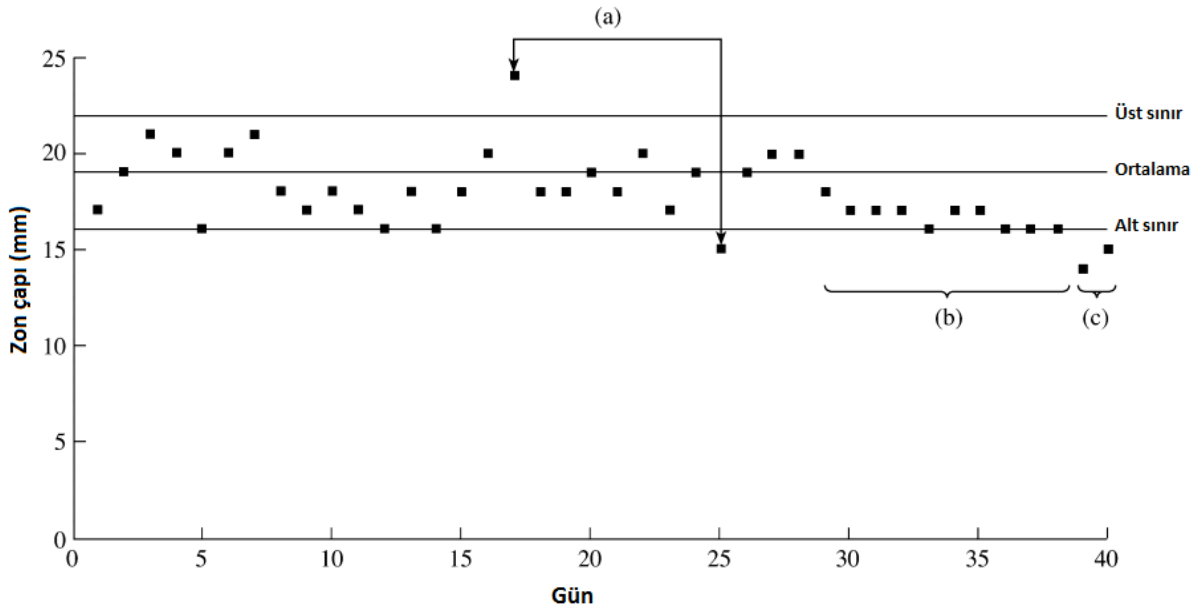
kontrol suşları ile kalite kontrolünü yapmalı, uyguladığı direnç tanımlama testlerine göre de uygun dirençli suşları test ettiği mikroorganizma repertuvarına eklemelidir ^(1,2).

ADT’de uygulanacak kalite kontrol testleri için kullanılması gereken standart suşlar, izlenmesi gereken standart yöntemler ve beklenen sonuçlar (inhibisyon zon çapları ve MİK değerleri) EUCAST kılavuzunda tanımlanmıştır⁽⁵⁾.

Kültür koleksiyonlarından sağlanan kalite kontrol suşlarının ilk canlandırması üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. Canlandırılan suşlar cam boncuklarda veya %10-15 gliserol içeren triptik soy sıvı besiyeri, %50 fetal sıgır serumu içeren buyyon, defibrine koyun kanı veya skim milk gibi saklama besiyerlerinde -20°C’den daha düşük sıcaklıklarda (tercihen -70°C’de) saklanmalıdır. Bu şekilde hazırlanan stok kültür, “ARŞİV STOK” olarak adlandırılır. Kalite kontrol çalışmalarında kullanılmak üzere, arşiv stoktan “KULLANILAN STOK” kültürleri oluşturulmalıdır. Bunun için,

“arşiv stok” yüzeyinden steril bistüri ucu ile bir miktar kazınarak veya 1-2 adet cam boncuk çıkartılarak buyyon içine alınmalı, “arşiv stok” tamamen çözünmeden tekrar dondurulmalıdır. Buyyonda üreyen bakteriler, besleyici agar üzerine tek koloni ekim tekniğiyle pasajlanır. Böylece hem kültürün saflığı kontrol edilir hem de izole koloniler sağlanmış olur. Bu şekilde hazırlanan “kullanılan stok”, 2-8°C’de en fazla üç hafta süreyle saklanmalı, her hafta bu plaktan 3-4 koloni alınarak “HAFTALIK STOK” ve haftalık stoktan da yedi gün boyunca günlük çalışma kültürleri oluşturulmalıdır. Örnek çalışma şeması Şekil 2’de verilmiştir.

Kalite kontrol bakterileri her gün, hasta izolatları ile beraber aynı yöntemle ve aynı antibiyotikler kullanılarak çalışılmalıdır. Ertesi gün, ADT sonuçları değerlendirilmeden ÖNCE, kalite kontrol suşlarının sonuçları değerlendirilmeli, elde edilen sonuçların beklenen aralıkta olup olmadığı kaydedilmeli, önceki 20 çalışmanın sonuçları ile beraber duyarlılık paterninde gözlenen eğilimler değerlendirilmelidir. Test sonuç-



Şekil 3. *E. coli* ATCC 25922 ile 100 µg nitrofurantoin diskinin EUCAST standardize disk difüzyon yöntemine göre zon çaplarını gösteren Shewhart diyagramı. (a), kontrol limitlerinin dışında tek sonuç; (b), Sınırlar içerisinde ancak ortalamanın hep aynı tarafında elde edilen ardışık 10 sonuç; (c), Ortalamanın aynı tarafında sınırların dışında ardışık iki sonuç.

larının beklenen değerler arasında bulunması, testin iyi çalıştığının ve o gün elde edilen sonuçların güvenilir olduğunun göstergesidir.

Hem günlük sonuçları kaydetmeyi hem de son 20 çalışmanın sonucunu hızla değerlendirmeyi sağlayan en pratik yaklaşım; günlük okumaların, beklenen üst ve alt sınır değerlerin işaretlendiği bir çizelge (Shewhart diyagramı) üzerine aktarılmasıdır (Şekil 3). Eşik değerlerin dışında okumalar ve kontrol suşlarının inhibisyon zonlarında zaman içerisinde gözlenen eğilimler, diyagramın değerlendirilmesi ile kolayca anlaşılabilir. Shewhart diyagramları aynı zamanda Westgard & Klee tarafından klinik kimya kontrol verilerinin değerlendirilmesi için geliştirilen bazı kuralların kullanılmasına da olanak verir ⁽¹⁻³⁾.

Kontrol suşlarına ait beklenen değer “ortalama değer”, inhibisyon zonlarının üst ve alt sınır değerleri de “ ± 2 SD” olarak ele alınacak olursa, bazı Westgard kuralları şu şekilde uygulanabilir (Şekil 3):

- (i) Bir kontrol sonucunun sınır değerlerin dışında olması (Westgard kuralı 1_{2s}): Yeni ortaya çıkan bir sorun için uyarıcı olarak kabul edilmelidir. Sorun, rastgele bir hatadan kaynaklanabileceği gibi sistemik bir hatanın başlangıcı da olabilir. Beklenenden sapma çok abartılı değilse, o güne ait diğer testlerde herhangi bir problem yoksa tek başına düzeltici faaliyet başlatılmasını gerektirmez. O gün için rutin test sonuçları bildirilir.
- (ii) Ardışık iki kontrol sonucunun aynı yönde ve sınır değerlerin dışında olması (Westgard kuralı 2_{2s}). Rutin yöntemde mutlaka düzeltilmesi gereken bir hatanın varlığının göstergesidir. Sonuç bildirilmez. Test tekrarlanır. Sorunun nedeni araştırılarak düzeltici faaliyet başlatılır.
- (iii) Ardışık 10 sonucun sınır değerlerin içerisinde ancak hep ortalamanın aynı tarafında olması (Westgard kuralı 10_x). Sonuçlar

kabul edilebilir, ancak araştırılması gereken sistematik bir problem varlığına işaret eder.

Aynı günde birden fazla diskin zon çapı beklenen aralığın dışında bulunursa veya dirençli kontrol suşunda direnç saptanmazsa, sonuç bildirilmeden önce sorunun nedeni araştırılmalı, gerekirse test tekrarlanmalıdır. Son 20 testte ardışık olmayan iki kontrol zon çapı kabul edilen aralığın dışında bulunursa sonuçlar bildirilir ancak sorunun nedeni araştırılarak düzeltici faaliyet başlatılır ⁽¹⁻³⁾.

Kontrol suşlarının çalışması ve sonuçlarının değerlendirilmesi için harcanan zaman fazla olduğundan, yöntemin performansının tatminkâr olduğu kanıtlandıktan sonra kontrol testlerinin sıklığı azaltılabilir. Tatminkâr sonuç ile kastedilen, 20 gün içerisinde en fazla bir, 30 gün boyunca en fazla üç sonucun kontrol değerleri dışında bulunmasıdır. Kalite kontrol çalışması bu ölçütleri karşılıyorsa, test sıklığı haftada bire indirilebilir. Haftalık testlerden herhangi birinde sonuçlar uyumsuz olduğu takdirde düzeltici faaliyet yapılması ve günlük kalite kontrole geri dönülmesi gereklidir. Her yeni besiyeri veya antibiyotik lotuna geçişte eski lotlarla birlikte yeni lotun da değerlendirmesi yapılmalıdır. Yeni lotların değerlendirmesinde sadece duyarlı kontrol suşlarının değil, dirençli kontrol suşlarının da değerlendirilmesi önerilir ⁽¹⁻³⁾.

Hata Kaynakları:

Kontrol suşları ile yapılan ADT’de, elde edilen zon çapı değerleri, beklenen aralığın dışındaysa, testle ilgili bir sorun var demektir. Bu durumda hata kaynağının araştırılması ve gerekirse düzeltici faaliyet uygulanması gereklidir (Tablo 3). En sık karşılaşılan hata kaynakları şunlardır ^(1-3,6):

- 1. Test besiyeri:** Besiyeri içindeki katkı maddelerinin miktarı, besiyeri pH’sı, agar derinliği

(4±0.5 mm) standart olmalıdır. Besiyeri, üreticinin önerileri doğrultusunda hazırlanmalı, hazır olarak alınıyorsa son kullanım tarihi geçmemiş olmalıdır. Beklenenden daha geniş veya daha dar inhibisyon zonları, sırasıyla, besiyerlerinin daha ince veya daha kalın döküldüğünün göstergesi olabilir. Besiyerinin pH'sı çok yüksekse tetrasiklinde beklenenden daha dar, aminoglikozitlerde ise daha geniş zon çapları görülebilir.

2. Antibiyotik diskleri: Difüzyon yöntemleri için diskler katı kontrol altında üretilir ve doğru bir şekilde muhafaza edildiği takdirde son kullanım tarihine kadar performanslarının iyi olması beklenir. Bununla birlikte, 2014-2015 yıllarında dokuz üreticiden seçilen farklı lotlara sahip 16 antibiyotik diskinin EUCAST Geliştirme Laboratuvarı'nda iki ayrı dönemde kalite kontrol suşları ile test edilmesi sonucunda üreticiler arasında antibiyotik disk potensleri açısından önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Bu nedenle:

- Kullanılan disklerin beklenen değerleri verip vermediği mutlaka değerlendirilmelidir ⁽⁷⁾.
- Disk stokları 8°C altında, tercihan -20°C'de saklanmalıdır.
- Son kullanım tarihi geçmiş diskler asla kullanılmamalıdır.
- Çalışma stokları ışıktan korunmalı, desikatör ile birlikte buzdolabında saklanmalıdır.
- Nemlenmeyi ve potens kaybını engellemek için, kullanılmadan önce disklerin oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir. Hatalı saklama veya son kullanım tarihinin geçmesi, disklerin potensinin azalmasına neden olur. Rutin kontrol testlerinde, tek bir antibiyotik diski için beklenenin dışında zon çapı tespit ediliyorsa veya belli bir antibiyotik diski ile kontrol zon çaplarında gitgide azalma gözleniyorsa, antibiyotik diski ait bir sorun akla gelmelidir. Böyle bir sorun:

- yanlış antibiyotik diskinin kullanılması,
- yanlış içerikteki diskin kullanılması veya
- antibiyotiğin yapısında bozulmaya bağlı olabilir.

Bu durumda, kullanılmakta olan diskler değiştirilmeli ve stoktan yeni diskler açılmalıdır.

Plakta aşırı miktarda disk bulunması antibiyotikler arası etkileşimlere neden olarak beklenenin dışında zon çaplarının tespit edilmesine neden olabilir. Antibiyotik diskleri birbirine (merkez-merkez) 24 mm'den daha yakın olmamalı, plağın kenarına çok yakın yerleştirilmemelidir. 150 mm çaplı plağa 12'den, 100 mm çaplı plağa beşten fazla disk konmamalıdır. Disklerin agar plağına tam temas ettiğinden emin olunmalıdır.

3. İnokulum yoğunluğu: İnokulum hazırlanmasında standardize bir yöntemin kullanılması gereklidir. Süspansiyonun absorbansını değerlendirmek için spektrofotometre kullanılması en güvenilir yöntemdir. Bakteri süspansiyonunun bulanıklığını 0.5 McFarland standardının bulanıklığı ile karşılaştırma, birçok laboratuvarda kullanılan basit bir yöntemdir. Bunların ikisi de izolatların çoğu için doğru inokulum miktarının elde edilmesine olanak verir. Gereğinden az veya fazla inokulum kullanılması zon çaplarının sırasıyla daha geniş veya daha dar ölçülmesine neden olabilir. Doğru hazırlanmış bir inokulum ile yapılan disk difüzyon testinde, Mueller Hinton agar üzerinde bitişik bir üreme izlenir. Üreme bitişik değilse (çok silik veya çok yoğun ise), test sonucuna güvenilmemeli ve test tekrar edilmelidir.

4. Kontrol suşları: Testte doğru kalite kontrol suşu-antibiyotik kombinasyonunun kullanıldığından emin olunmalıdır. Yanlış kalite kontrol suşu kullanılması, uygun olmayan saklama şartları, çalışma kültürünün üç haftadan uzun süre kullanılması (sürdürme hata-

Tablo 2. EUCAST Geliştirme Laboratuvarı'nda performansı değerlendirilen antibiyotikler.

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Bio-Rad	Lio-filchem	BD	Abtek	SirScan	Oxoid	HiMedia	Bio-analyse	Mast
Birinci dönem										
Benzilpenisilin	1 U			L		H		Yok		
Amoksisilin-klavulanik asit	20-10	H			L			H		
Piperasilin-tazobaktam	30-6				L	H		Yok		
Oksasilin	1		L	L		L		H	L	
Mesilinam	10				L	H		H	H	
Sefotaksim	5				Yok			Yok		
Sefoksitin	30	H*	H		Yok			L*		
Seftazidim	10				L			L		
Meropenem	10	H	H*		L	H	H	H	H	H
Siprofloksasin	5	L		L	L			H		L
Norfloksasin	10				L	L		H*		
Pefloksasin	5		L	L	Yok	Yok		H		
Gentamisin	10			H	L	Yok		H		
Tobramisin	10	Yok	H					H*		
Eritromisin	15		L	L	L	L		H	L*	
Tetrasiklin	30		L	L*	L	L*			L	L
İkinci dönem										
Benzilpenisilin	1 U					H		Yok	H	
Amoksisilin-klavulanik asit	20-10	H*						H	L	
Piperasilin-tazobaktam	30-6				L			Yok		
Oksasilin	1							H	L	
Mesilinam	10								H	
Sefotaksim	5							Yok		
Sefoksitin	30	H*	H*		L			L*	L	
Seftazidim	10				L			H		
Meropenem	10				L		H	L	H	
Siprofloksasin	5				L			H*	L	
Norfloksasin	10							H		
Pefloksasin	5		L		Yok					
Gentamisin	10							H		
Tobramisin	10	Yok						H*		
Eritromisin	15							H	L	
Tetrasiklin	30		L*					L		

H: Geniş zon oluşturanlar, L: Dar zon oluşturanlar, *: Bazı değerlendirmelerde hedefin dışında sonuç verenler

Yeşil: Tespit edilen ortalama zon çapı değeri, hedef değerin ± 1 mm içindedir. Sarı: Tespit edilen ortalama zon çapı değeri, hedef değerin >1 mm dışında, ancak ± 2 mm içindedir. Turuncu: Tespit edilen ortalama zon çapı değeri, hedef değerin >2 mm dışında, ancak kalite kontrol aralığının içindedir. Kırmızı: Tespit edilen ortalama zon çapı değeri kalite kontrol aralığının dışındadır. Gri: İkinci çalışmaya dahil edilmeyen diskleri ifade etmektedir.

Tablo 3. Sorunlar ve çözüm önerileri.

Sorun	Çözüm önerisi
Kontrol suşlarının zon çapı ölçümünde hatalar	Değerlendiren kişilerin zon çaplarını standart laboratuvar uygulama kılavuzuna göre tanımladığından emin olun.
Zon kenarını görmek zor, okumada farklılıklar var	Doğru inokulum kullanıldığından emin olun. Plakların doğru ışıkta okunmasını sağlayın.
Kontrol kültürlerinde kontaminasyon veya mutasyonel değişiklik (direnc kaybı)	Stoktan taze kültür çıkarın veya uygun bir kültür koleksiyonundan yeni kültür edinin.
Besiyerine ilişkin sorunlar	Besiyerinin üretici önerileri doğrultusunda hazırlandığından ve yanlış besiyeri kullanılmadığından emin olun. Eğer yeni bir besiyeri lotu ile sonuçlar uyumsuz çıktıysa, üreticiden lotu değiştirmesini isteyin.
Antibiyotik diskleri ile ilgili sorunlar	Yanlış antibiyotik veya yanlış içerikli disk kullanıldıysa doğruları ile değiştirin. Disklerin doğru bir şekilde saklandığından ve açılmadan önce oda sıcaklığına getirildiğinden emin olun. Disklerin son kullanım tarihlerinin geçmediğinden emin olun.
İnokulum çok fazla veya çok az	İnokulum hazırlama yöntemini kontrol edin, gerekirse yöntemi doğrulayın. Bulanıklık standardı kullanılıyorsa, hazırlanma ve saklanma şartlarını kontrol edin. Spektrofotometre kullanılıyorsa, cihazın doğru çalıştığından emin olun.
Antibiyotiklerin zon çapları çok geniş veya çok dar	Agar derinliğini ölçün. Eğer doğru değilse dağıtılacak agar miktarını belirleyin. İnokulum miktarını kontrol edin. Disklerin, inoküle edilen plaklara 15 dakika içinde yerleştirildiğinden ve plakların 15 dakika içinde inkübatöre kaldırıldığından emin olun.

ları), kontaminasyon ve mutasyon/plazmid kaybı vb. sonucu direnc mekanizmasının yitirilmesi en sık karşılaşılan sorunlardır. Kalite kontrol suşları mutlaka saflık kontrolü yapıldıktan sonra kullanılmalı, dirençli suşlar direnc kaybı açısından yakından izlenmelidir.

- 5. Test koşulları:** 15-15-15 kuralının uygulanmaması (hazırlanan bakteri süspansiyonu 15 dk. içinde agar üzerine yayılır, antibiyotik diskleri 15 dk. içinde yerleştirilir, inkübasyona 15 dk. içinde başlanır), doğru sıcaklık, atmosfer ve sürede inkübasyon yapılmaması durumunda zon çapları beklenen değerler arasında ölçülmeyebilir. Bu tip sorunlar sıklıkla değerlendirilen tüm diskler için hatalı okumalara neden olur.

MİK Değerlendirmesinde Kalite Kontrol

Disk difüzyon testlerinde söz edilen genel kurallar geçerlidir. Test performansının değerlendirilmesinde rutin kalite kontrol suşları kullanılmalıdır. Testin sınır değerlerinin kontrol bakterisinin MİK değerini içine aldığından emin olunması gereklidir. Mutlaka antibiyotik konulmamış bir kontrol dâhil edilerek test suşunun üremesi kontrol edilmelidir. Mikroorganizma kontrol kuyucüğünden katı besiyeri üzerine pasaj ile inokulum saflığı kontrol edilmelidir.

Kontrol suşunun MİK değeri beklenen aralıkta bulunmazsa, hata kaynağı araştırılmalı ve test tekrarlanmalıdır ^(1,3).

Otomatize Sistemlerde Kalite Kontrol

Laboratuvarın iş yüküne ve kaynaklarına göre, bir laboratuvar belli bir tip ticari otomatize test sistemini kullanmayı tercih edebilir. Bu sistemlerin çoğu, test kuyucuklarında bulunan sıvı besiyerindeki bakteriyel üremenin bir fotometre aracılığı ile türbidimetrik olarak tespitine dayanır. En yaygın kullanılan otomatize sistemler VITEK 2 (BioMérieux, ABD), Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, ABD), MicroScan WalkAway plus System (Beckman Coulter, ABD) ve Sensititre ARIS 2X (Trek Diagnostic Systems, Thermo Scientific, ABD)'dir. Her cihazın kendi kalite kontrol prosedürü vardır.

Test performansının değerlendirilmesinde rutin kalite kontrol suşları kullanılmalıdır. Otomatize sistemlerde antibiyotik test konsantrasyonlarının sınırlı olması, kontrol suşunun MİK aralığını kapsamayabileceği anlamına gelebilir, bu nedenle üreticinin önerileri dikkate alınmalıdır. İnokulumun saflığı agara pasajla test edilmelidir. Kontrol suşunun MİK değeri, beklenen aralığın dışındaysa hata kaynağı araştırılmalı ve test tekrarlanmalıdır ^(1,3).

KAYNAKLAR

1. **Karatuna O.** Quality Assurance in Antimicrobial Susceptibility Testing. In: Akyar I. (ed.) Latest Research into Quality Control. Rijeka, Croatia 2012; pp:413-433.
<http://dx.doi.org/10.5772/51998>
2. **King A, Brown DFJ.** Quality assurance of antimicrobial susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl. S1):71-76.
http://dx.doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.71
3. Quality Assurance of Antimicrobial Susceptibility Testing, Derek Brown, EUCAST Scientific Secretary, EUCAST Reloaded 5.0, Follow-up workshop, Vienna, 19 March 2015.
4. **Rankin ID.** Quality Assurance/Quality Control (QA/QC) In: Coyle M. B. (ed.) Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. 1st ed, Washington, DC: American Society for Microbiology 2005; pp:63-89.
5. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 6.1, 2016. <http://www.eucast.org>."
6. Laboratory methodologies for bacterial antimicrobial susceptibility testing. OIE Terrestrial Manual 2012. Guideline 2.1.
7. Wide variation in disk quality in 16 selected disks from nine manufacturers. EUCAST Development Laboratory (EDL) Växjö, Sweden. 23 October 2015 (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/Warnings/EUCAST_evaluation_of_disks_from_nine_manufacturers_October_2015.pdf)



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

AVRUPA ANTİMİKROBİK DUYARLILIK TESTLERİ KOMİTESİ

MİK belirlenmesi ve disk difüzyon için
EUCAST tarafından önerilen rutin ve genişletilmiş iç kalite kontrol
Sürüm 6.1, geçerlilik tarihi 01.03.2016

Bu doküman kaynak gösterilirken aşağıdaki ifade kullanılmalıdır

“The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST.

Version 6.1, 2016. <http://www.eucast.org>.”

Genel	Sayfa
Notlar	175
Değişiklikler	176

Rutin kalite kontrol	Sayfa
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	178
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	179
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	180
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	181
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	182
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	183
<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560	184
β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü	185

Disk difüzyon yöntemiyle direnç mekanizmalarının saptanması için genişletilmiş kalite kontrol	Sayfa
<i>Enterobacteriaceae</i> 'de ESBL üretimi	187
<i>Staphylococcus aureus</i> 'ta metisilin direnci	187
Enterokoklarda vanB'ye bağlı glikopeptid direnci	187
Enterokoklarda yüksek-düzyer antibiyotik direnci	187
<i>Haemophilus influenzae</i> 'de PBP mutasyonlarına bağlı β -laktam antimikrobiklere azalmış duyarlılık	188

Notlar

1. EUCAST kalite kontrol (KK) tablolarında hem aralıklar hem de hedefler listelenmektedir. EUCAST kalite kontrol suşlarıyla tekrarlayan testlerde elde edilen MİK ve zon çapı değerleri önerilen aralıkta rastgele dağılım göstermelidir. Eğer gerçekleştirilen test sayısı ≥ 10 ise MİK mod değeri hedef değeri ile aynı olmalı ve ortalama zon çapı hedef değere yakın olmalıdır.
2. ISO standart dokümanlarına erişim için bakınız http://www.eucast.org/documents/external_documents/.
3. Rutin KK için kullanılan EUCAST kalite kontrol suşları test performansının izlenmesi için kullanılmaktadır. Kontrol testleri en azından rutin panellerde yer alan antibiyotikler için günlük olarak yapılmalı ve kontrol edilmelidir. KK test sonuçlarının analizi için bakınız [EUCAST Disk Difüzyon Testi El Kitabı](#), bölüm 9.
4. β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için özel β -laktamaz üreten suşlar önerilmektedir. Bu rutin KK çalışmalarının bir parçası olmalıdır. Aktif bileşen standart KK suşları ile kontrol edilir.
5. Genişletilmiş KK için önerilen EUCAST kalite kontrol suşları EUCAST rutin kalite kontrol suşlarının tamamlayıcısıdır. Bu suşlar özel direnç mekanizmalarının (ESBL, MRSA, VRE, YDGD ve PBP mutasyonları) saptanmasında önerilmektedir ve rutin duyarlılık testlerinin doğru S, I ve R sonuçlarını verdiğinin kontrolü için kullanılmaktadır. Genişletilmiş KK duyarlılık test sisteminde gerçekleşen herhangi bir değişiklikte (her yeni disk veya besiyeri serisi ile) ve/veya aylık yapılmalıdır.

Önceki sürümden değişiklikler

Sürüm 6.1 01.03.2016

Değişiklikler

EUCAST KK tabloları sürüm 6.0'dan değişiklik gösteren veya ekleme yapılan hücreler mavi renkle belirtilmektedir.

ATCC 25922	• KK aralıkları güncellendi: Meropenem (zon çapı). CLSI ile işbirliği yapılarak aralık güncellendi.
ATCC 27853	• KK aralıkları güncellendi: Sefepim (zon çapı). CLSI ile işbirliği yapılarak aralık güncellendi.
Direnç mekanizmalarının saptanması için KK suşları	• KK aralıkları eklendi: <i>E. faecalis</i> ATCC 51299 ile streptomisin.

Sürüm 6.0 01.01.2016

Değişiklikler

EUCAST KK tabloları sürüm 5.0'dan değişiklik gösteren veya ekleme yapılan hücreler sarı renkle belirtilmektedir.

Genel	• Rutin ve genişletilmiş KK arasında daha açık ayırım. • Genişletilmiş KK tabloları için yeni biçim. • Zon çapı hedefleri tek bir hedef değeri olmayan aralıklar için ayrıntılandırıldı, örneğin aralık 19-26 ve hedef 22-23 mm (23 mm yerine).
ATCC 25922	• KK aralıkları eklendi: Seftobiprol (zon çapı) ve seftolozan-tazobaktam (MİK ve zon çapı). • Yeni yorumlar: Yorum 9. • Değişen yorumlar: Yorum 10.
ATCC 35218	• Tablo "İnhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü"ne taşındı. • KK aralıkları eklendi: Seftolozan-tazobaktam (MİK ve zon çapı).
ATCC 27853	• Yeni yorumlar: Yorumlar 5 ve 7. • Değişen yorum: Yorum 6.
ATCC 29213	• KK aralıkları eklendi: Dalbavansin, oritavansin ve tedizolid (MİK). Seftobiprol (zon çapı). • Değişen yorumlar: Yorum 5-7.
ATCC 29212	• KK aralıkları eklendi: Streptomisin (zon çapı). • Yeni yorumlar: Yorum 5-6.
ATCC 49619	• KK aralıkları eklendi: Dalbavansin, oritavansin ve tedizolid (MİK). • Değişen KK aralıkları: Seftarolin ve seftobiprol (zon çapı HA iken "-" olarak değiştirildi). Trimetoprim-sülfametoksazol (zon çapı). • Değişen yorumlar: Yorum 5-7.
NCTC 8468	• 2016'dan itibaren çıkartıldı. Rutin KK için H. influenzae ATCC 49766 önerilmektedir.
ATCC 49766	• KK aralıkları eklendi: Seftibuten, seftriakson, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasin (zon çapı). • Değişen KK aralıkları: Amoksisilin-klavulanik asit (zon çapı). Seftarolin (zon çapı HA iken "-" olarak değiştirildi). • Yeni yorum: Yorum 4.
İnhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü	• Yeni tablo. • Suşlar eklendi: <i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603 ve <i>S. aureus</i> ATCC 29213. • KK aralıkları eklendi: Seftolozan-tazobaktam (MİK ve zon çapı).
Direnç mekanizmalarının saptanması için kalite kontrol suşları	• Yeni biçim. • KK aralıkları eklendi: <i>E. faecalis</i> ATCC 51299 ile streptomisin (hedef duyarlılığı).

RUTİN KALİTE KONTROL

Escherichia coli ATCC 25922

(NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, CECT 434)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıqla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amikasin	1-2	0.5-4	30	22-23	19-26
Amoksisilin	4	2-8	-	-	-
Amoksisilin-klavulanik asit ^{4,5}	4	2-8	20-10	21	18-24 ⁶
Ampisilin	4	2-8	10	18-19	15-22 ⁶
Ampisilin-sulbaktam ^{5,7}	2	1-4	10-10	21-22	19-24 ⁶
Aztreonam	0.125	0.06-0.25	30	32	28-36
Sefadroksil	-	-	30	17	14-20
Sefaleksim	8	4-16	30	18	15-21
Sefepim	0.03-0.06	0.016-0.125	30	34	31-37
Sefiksım	0.5	0.25-1	5	25	23-27
Sefotaksim	0.06	0.03-0.125	5	28	25-31
Sefoksitin	4	2-8	30	26	23-29
Sefpodoksım	0.5	0.25-1	10	25-26	23-28
Seftarolin	0.06	0.03-0.125 ³	5	27	24-30
Seftazidim	0.125-0.25	0.06-0.5	10	26	23-29
Seftibuten	0.25	0.125-0.5	30	31	27-35
Seftobiprol	0.06	0.03-0.125 ³	5	28	25-31
Seftolozan-tazobaktam ^{8,9}	0.25	0.125-0.53	30-10	28	24-32
Seftriakson	0.06	0.03-0.125	30	32	29-35
Sefuroksim	4	2-8	30	23	20-26
Kloramfenikol	4	2-8	30	24	21-27
Siprofloksasin	0.008	0.004-0.016	5	35	30-40
Kolistin	0.5-1	0.25-2	-	-	-
Doripenem	0.03	0.016-0.06	10	31	27-35
Ertapenem	0.008	0.004-0.016	10	32-33	29-36
Fosfomisin ¹⁰	1	0.5-23	-	-	-
Gentamisin	0.5	0.25-1	10	22-23	19-26
İmipenem	0.125	0.06-0.25	10	29	26-32
Levofloksasin	0.016-0.03	0.008-0.06	5	33	29-37
Mesilinam	0.06-0.125	0.03-0.25	10	27	24-30
Meropenem	0.016-0.03	0.008-0.06	10	31-32	28-35
Moksifloksasin	0.016-0.03	0.008-0.06	5	31-32	28-35
Nalidiksik asit	2	1-4	30	25	22-28
Netilmisin	-	≤0.5-1	10	21	18-24
Nitrofurantoin	8	4-16	100	20	17-23
Norfloksasin	0.06	0.03-0.125	10	31-32	28-35
Ofloksasin	0.03-0.06	0.016-0.125	5	31	29-33
Pefloksasin	-	-	5	29	26-32
Piperasilin	2	1-4	30	24	21-27
Piperasilin-tazobaktam ^{5,8}	2	1-4	30-6	24	21-27
Tikarsilin	8	4-16	75	27	24-30
Tikarsilin-klavulanik asit ^{4,5}	8	4-16	75-10	27	24-30
Tigesiklin ¹¹	0.125	0.03-0.25	15	23-24	20-27
Tobramisin	0.5	0.25-1	10	22	18-26
Trimetoprim	1	0.5-2	5	24-25	21-28
Trimetoprim-sülfametoksazol ¹²	≤0.5 ²	-	1.25-23.75	26	23-29

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² Uluslararası Standartlar Organizasyonu, ISO 20776-1: 2006'dan (en son CLSI M100 dokümanında yer alan güncellemelerle), istisna olarak koyu/italik yazılan aralık değerleri EUCAST tarafından belirlenmiştir.

³ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, istisna olarak koyu/italik yazılan aralık değerleri EUCAST tarafından belirlenmiştir. Tüm aralıklar EUCAST tarafından geçerli kalmıştır.

⁴ MİK testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁵ E. coli ATCC 35218 (TEM-1 β-laktamaz-üreten suş) inhibitör bileşenin kontrolü için kullanılmaktadır (bakınız β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü).

⁶ Bacı Mueller-Hinton agar serilerinde ince iç zon olarak görülebilen üreme ihmal edilmelidir.

⁷ MİK testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁸ MİK testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁹ İnhibitör bileşenin kontrolü için E. coli ATCC 35218 veya K. pneumoniae ATCC 700603 kullanılabilir (bakınız β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü).

¹⁰ Fosfomisin MİK değerleri (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları takip edilmelidir.

¹¹ Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.

¹² Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. MİK değerleri trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

***Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853**

(NCTC 12903, CIP 76.110, DSM 1117, CCUG 17619, CECT 108)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amikasin	2	1-4	30	22	18-26
Aztreonam	4	2-8	30	26	23-29
Sefepim	1-2	0.5-4	30	28	25-31
Seftazidim	2	1-4	10	24	21-27
Seftolozan-tazobaktam ^{4,5}	0.5	0.25-1 ³	30-10	28	25-31
Siprofloksasin	0.5	0.25-1	5	29	25-33
Kolistin	1-2	0.5-4	-	-	-
Doripenem	0.25	0.125-0.5	10	31-32	28-35
Fosfomisin ⁶	4	2-83	-	-	-
Gentamisin	1	0.5-2	10	20	17-23
İmipenem	2	1-4	10	24	20-28
Levofloksasin	1-2	0.5-4	5	22-23	19-26
Meropenem	0.5	0.25-1	10	30	27-33
Netilmisin	2	0.5-8	10	18	15-21
Piperasilin	2-4	1-8	-	-	-
Piperasilin-tazobaktam ^{4,7}	2-4	1-8	30-6	26	23-29
Tikarsilin	16	8-32	-	-	-
Tikarsilin-klavulanik asit ^{7,8}	16	8-32	75-10	24	20-28
Tobramisin	0.5	0.25-1	10	23	20-26

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² Uluslararası Standartlar Organizasyonu, ISO 20776-1: 2006'dan (en son CLSI M100 dokümanında yer alan güncellemelerle).

³ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, istisna olarak koyu/italik yazılan aralık değerleri EUCAST tarafından belirlenmiştir. Tüm aralıklar EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.

⁴ MİK testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁵ İnhibitör bileşenin kontrolü için *E. coli* ATCC 35218 veya *K. pneumoniae* ATCC 700603 kullanılabilir (bakınız β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü).

⁶ Fosfomisin MİK değerleri (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları takip edilmelidir.

⁷ *E. coli* ATCC 35218 (TEM-1 β-laktamaz-üreten suş) inhibitör bileşenin kontrolü için kullanılmaktadır (bakınız β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü).

⁸ MİK testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.

Staphylococcus aureus ATCC 29213

(NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amikasin	2	1-4	30	21	18-24
Ampisilin	-	-	2	18	15-21
Azitromisin	1	0.5-2	-	-	-
Benzilpenisilin	0.5-1	0.25-2	1 ünite	15	12-18
Sefoksitin	2	1-4	30	27	24-30
Seftarolin	0.25	0.125-0.5 ⁴	5	27	24-30
Seftobiproil	0.25-0.5	0.125-1 ⁴	5	25	22-28
Kloramfenikol	4-8	2-16	30	24	20-28
Siprofloksasin	0.25	0.125-0.5	5	24	21-27
Klaritromisin	0.25	0.125-0.5	-	-	-
Klindamisin	0.125	0.06-0.25	2	26	23-29
Dalbavansin ⁵	0.06	0.03-0.125 ⁴	-	-	-
Daptomisin ⁶	0.25-0.5	0.125-1	-	-	-
Doksisiklin	0.25	0.125-0.5	-	-	-
Eritromisin	0.5	0.25-1	15	26	23-29
Fosfomisin ⁷	1-2	0.5-4 ⁴	-	-	-
Fusidik asit	0.125	0.06-0.25	10	29	26-32
Gentamisin	0.25-0.5	0.125-1	10	22	19-25
Levofloksasin	0.125-0.25	0.06-0.5	5	26	23-29
Linezolid	2	1-4	10	24	21-27
Minosiklin	0.125-0.25	0.06-0.5	30	26	23-29
Moksifloksasin	0.03-0.06	0.016-0.125	5	28	25-31
Mupirosin	0.125	0.06-0.25	200	34	31-37
Netilmisin	≤0.25 ²	-	10	23	20-26
Nitrofurantoin	16	8-32	100	20	17-23
Norfloksasin	1	0.5-2	10	21	18-24
Ofloksasin	0.25-0.5	0.125-1	5	24	21-27
Oritavansin ⁵	0.03-0.06	0.016-0.125 ⁴	-	-	-
Kinupristin-dalfopristin	0.5	0.25-1	15	24	21-27
Rifampisin	0.008	0.004-0.016	5	33	30-36
Tedizolid	0.5	0.25-14	-	-	-
Teikoplanin	0.5	0.25-1	-	-	-
Telavansin ⁵	0.06	0.03-0.125	-	-	-
Tetrasiklin	0.25-0.5	0.125-1	30	27	23-31
Tigesiklin ⁸	0.06-0.125	0.03-0.25	15	22	19-25
Tobramisin	0.25-0.5	0.125-1	10	23	20-26
Trimetoprim	2	1-4	5	25	22-28
Trimetoprim-sülfametoksazol ⁹	≤0.5 ²	-	1.25-23.75	29	26-32
Vankomisin	1	0.5-2	-	-	-

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.² Uluslararası Standartlar Organizasyonu, ISO 20776-1: 2006'dan (en son CLSI M100 dokümanında yer alan güncellemelerle).³ EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.⁴ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.⁵ MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde %0.002) polisorbit-80 varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.⁶ Daptomisin için MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 50 mg/L) Ca²⁺ varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.⁷ Fosfomisin MİK değerleri (sıvı ve agar dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 25 mg/L) glukoz-6-fosfat varlığında belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları takip edilmelidir.⁸ Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.⁹ Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. MİK değerleri trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

Enterococcus faecalis ATCC 29212

(NCTC 12697, CIP 103214, DSM 2570, CCUG 9997, CECT 795)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Ampisilin	1	0.5-2	2	18	15-21
Siprofloksasin	0.5-1	0.25-2	5	22	19-25
Gentamisin	8	4-16	304	15	12-18
İmipenem	1	0.5-2	10	27	24-30
Levofloksasin	0.5-1	0.25-2	5	22	19-25
Linezolid	2	1-4	10	22	19-25
Nitrofurantoin	8	4-16	100	21	18-24
Norfloksasin	4	2-8	10	19	16-22
Kinupristin-dalfopristin	4	2-8	15	14	11-17
Streptomisin	Not ⁵	Not ⁵	300 ⁶	17	14-20 ⁸
Teikoplanin	0.5	0.25-1	30	18	15-21
Tigesiklin ⁷	0.06	0.03-0.125	15	23	20-26
Trimetoprim	0.25	0.125-0.5 ⁸	5	28	24-32
Trimetoprim-sülfametoksazol ⁹	≤0.5 ²	-	1.25-23.75	30	26-34
Vankomisin	2	1-4	5	13	10-16

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² Uluslararası Standartlar Organizasyonu, ISO 20776-1: 2006'dan (en son CLSI M100 dokümanında yer alan güncellemelerle).

³ EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.

⁴ Enterokoklarda yüksek-düzyer antibiyotik direnci için tarama diski.

⁵ E. faecalis ATCC 29212 ve streptomisin 300 µg diski için henüz mevcut MİK aralığı bulunmamaktadır.

⁶ Enterokoklarda yüksek-düzyer streptomisin direnci için tarama diski.

⁷ Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.

⁸ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan.

⁹ Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. MİK değerleri trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619*

(NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638)

Azalmış benzilpenisilin duyarlılığına sahip suş

* *S. pneumoniae*'nin MH-F plaklarındaki zon sınırlarına sıklıkla α -hemoliz eşlik eder. Hemoliz zonu değil, üreme inhibisyon zonu değerlendirilmelidir. Hemoliz ve üremenin kolaylıkla ayırt edilebilmesi için plak eğilerek incelenmelidir. Genellikle tüm α -hemoliz alanı üzerinde üreme vardır ama bazı MH-F besiyerlerinde üzerinde üreme bulunmayan ek α -hemoliz alanı bulunmaktadır.

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β -NAD (MH-F), McFarland 0.5, %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (μ g)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amoksisilin	0.06	0.03-0.125	-	-	-
Ampisilin	0.125	0.06-0.25	2	28	25-31
Azitromisin	0.125	0.06-0.25	-	-	-
Benzilpenisilin	0.5	0.25-1	1 ünite	19	16-22
Sefaklor	2	1-4	30	28	25-31
Sefepim	0.06-0.125	0.03-0.25	30	34	31-37
Sefotaksim	0.06	0.03-0.125	5	31	28-34
Sefpodoksim	0.06	0.03-0.125	10	32	29-35
Seftarolin	0.016	0.008-0.03 ⁴	-	-	-
Seftobiprol	0.016	0.004-0.03 ⁴	-	-	-
Seftriakson	0.06	0.03-0.125	30	35	32-38
Sefuroksim	0.5	0.25-1	30	31	28-34
Kloramfenikol	4	2-8	30	27	24-30
Siprofloksasin	-	-	5	25	22-28
Klaritromisin	0.06	0.03-0.125	-	-	-
Klindamisin	0.06	0.03-0.125	2	25	22-28
Dalbavansin ⁵	0.016	0.008-0.03 ⁴	-	-	-
Daptomisin ⁶	0.125-0.25	0.06-0.5	-	-	-
Doripenem	0.06	0.03-0.125	10	34	31-37
Doksisiklin	0.03-0.06	0.016-0.125	-	-	-
Ertapenem	0.06-0.125	0.03-0.25	10	31	28-34
Eritromisin	0.06	0.03-0.125	15	29	26-32
İmipenem	0.06	0.03-0.125	10	38	34-42
Levofloksasin	1	0.5-2	5	24	21-27
Linezolid	0.5-1	0.25-2	10	26	23-29
Meropenem	0.125	0.06-0.25	10	34	30-38
Minosiklin	-	-	30	28	25-31
Moksifloksasin	0.125	0.06-0.25	5	27	24-30
Nitrofurantoin	8	4-16	100	28	25-31
Norfloksasin	4	2-8	10	21	18-24
Ofloksasin	2	1-4	5	21	18-24
Oritavansin ⁵	0.002	0.001-0.004 ⁴	-	-	-
Oksasilin ⁷	-	-	1	11	8-14 ⁷
Rifampisin	0.03	0.016-0.06	5	29	26-32
Tedizolid	0.25	0.125-0.5 ⁴	-	-	-
Teikoplanin	-	-	30	21	18-24
Telitromisin	0.008-0.016	0.004-0.03	15	30	27-33
Tetrasiklin	0.125-0.25	0.06-0.5	30	31	28-34
Tigesiklin ⁸	0.03-0.06	0.016-0.125	15	27	24-30
Trimetoprim-sülfametoksazol ⁹	0.25-0.5	0.125-1	1.25-23.75	22	18-26
Vankomisin	0.25	0.125-0.5	5	20	17-23

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.² Uluslararası Standartlar Organizasyonu, ISO 20776-1: 2006'dan (en son CLSI M100 dokümanında yer alan güncellemelerle).³ EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.⁴ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.⁵ MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde %0.002) polisorbata-80 varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.⁶ Daptomisin için MİK belirlenmesi testi (sıvı dilüsyon yöntemlerinde besiyerinde 50 mg/L) Ca²⁺ varlığında gerçekleştirilmelidir (geçerli agar dilüsyon yöntemi henüz bulunmamaktadır). Ticari sistemler için üreticinin talimatlarına uyulmalıdır.⁷ *S. aureus* ATCC 29213 (*S. aureus* disk difüzyon yöntemine göre) 22 mm hedef ve 19-25 mm aralık değerleri ile oksasilin 1 μ g diskinin kalite kontrolü için kullanılabilir.⁸ Tigesiklin için sıvı mikrodilüsyon ile MİK belirlenmesi testinde besiyeri kullanılacağı gün taze hazırlanmalıdır.⁹ Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. MİK değerleri trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

***Haemophilus influenzae* ATCC 49766**
(NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β -NAD (MH-F), McFarland 0.5, %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (μ g)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Arahk ²		Hedef ¹	Arahk ³
Amoksisilin-kavulanik asit ^{3,4}	0.25	0.125-0.5	2-1	20	17-23
Amoksisilin	0.25	0.125-0.5	-	-	-
Ampisilin	0.125	0.06-0.25	2	22	19-25
Ampisilin-sulbaktam ⁵	0.125	0.06-0.25	-	-	-
Azitromisin	1	0.5-2	-	-	-
Benzilpenisilin	-	-	1 ünite	18	15-21
Sefepim	0.06	0.03-0.125	30	33	30-36
Sefksim	0.03	0.016-0.06	5	32	29-35
Sefotaksim	0.008	0.004-0.016	5	33	29-37
Sefpodsksim	0.06	0.03-0.125	10	33	30-36
Seftarolin	0.008	0.004-0.016	-	-	-
Seftibuten	0.03	0.016-0.06	30	34	31-37
Seftriakson	0.004	0.002-0.008	30	38	34-42
Sefuroksim	0.5	0.25-1 ⁶	30	30	26-34
Kloramfenikol	0.5	0.25-1	30	34	31-37
Siprofloksasin	0.008	0.004-0.016	5	36	32-40
Klaritromisin	8	4-16	-	-	-
Doripenem	0.125	0.06-0.25 ⁶	10	29	26-32
Doksisiklin	0.5	0.25-1	-	-	-
Ertapenem	0.03	0.016-0.06 ⁶	10	30	27-33
Eritromisin	4	2-8	15	13	10-16
İmipenem	0.5	0.25-1 ⁶	10	27	24-30
Levofloksasin	0.016	0.008-0.03	5	35	31-39
Meropenem	0.06	0.03-0.125 ⁶	10	31	27-35
Minosiklin	0.25	0.125-0.5	30	29	26-32
Moksifloksasin	0.016	0.008-0.03	5	33	30-36
Nalidiksik asit	-	-	30	30	27-33
Ofloksasin	0.03	0.016-0.06	5	34	31-37
Rifampisin	0.5	0.25-1	5	24	21-27
Roksitromisin	8	4-16	-	-	-
Telitromisin	2	1-4	15	17	14-20
Tetrasiklin	0.5	0.25-1	30	31	28-34
Trimetoprim-sülfametoksazol ⁷	0.03	0.016-0.06	1.25-23.75	31	27-35

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.

³ MİK testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁴ *S. aureus* ATCC 29213 (β -laktamaz üreten suş) inhibitör bileşenin kontrolü için kullanılmaktadır (bakınız β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü).

⁵ MİK testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁶ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.

⁷ Trimetoprim-sülfametoksazol oranı 1:19. MİK değerleri trimetoprim konsantrasyonu olarak ifade edilir.

Campylobacter jejuni ATCC 33560

(NCTC 11351, CIP 702, DSM 4688, CCUG 11284)

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β -NAD (MH-F), McFarland 0.5, mikroaerob ortam, $41\pm1^\circ\text{C}$, 24 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir. MH-F plakları bakterinin yayılmasını azaltmak için inokülasyon öncesinde kurutulmalıdır (20-25°C’de gece boyunca veya 35°C’de plağın kapağı açık olarak 15 dakika).

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (μg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef	Aralık		Hedef ¹	Aralık ³
Siprofloksasin	HA	HA	5	38	34-42
Eritromisin	HA	HA	15	31	27-35
Tetrasiklin	HA	HA	30	34	30-38

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.

HA = Hazırlık Aşamasında

β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin rutin kontrolü

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Escherichia coli ATCC 35218

(NCTC 11954, CIP 102181, DSM 5923, CCUG 30600, CECT 943)

TEM-1 β-laktamaz üreten suş (ESBL dışı) β-laktam-β-laktamaz inhibitör kombinasyonu disklerinin inhibitör bileşenini kontrol etmek için kullanılır.

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amoksisilin-klavulanik asit ³	8-16	4-32	20-10	19-20	17-22 ⁴
Ampisilin-sulbaktam ⁵	32-64	16-128	10-10	16	13-19 ⁴
Seftolozan-tazobaktam ^{6,7}	0.125	0.06-0.25	30-10	28	25-31
Piperasilin-tazobaktam ⁶	1	0.5-2	30-6	24	21-27
Tikarsilin-klavulanik asit ³	16	8-32	75-10	23	21-25

Klebsiella pneumoniae ATCC 700603

(NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787)

SHV-18 ESBL üreten suş

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Seftolozan-tazobaktam ^{6,7}	1	0.5-2	30-10	21	17-25

Staphylococcus aureus ATCC 29213

(NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794)

(zayıf) β-laktamaz üreten suş

Antibiyotik	MİK (mg/L)		Disk içeriği (µg)	İnhibisyon zon çapı (mm)	
	Hedef ¹	Aralık ²		Hedef ¹	Aralık ³
Amoksisilin-klavulanik asit ³	Not ⁸	Not ⁸	2-1	22	19-25

¹ EUCAST tarafından hesaplanmıştır.

² Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, istisna olarak koyu/italik yazılan aralık değerleri EUCAST tarafından belirlenmiştir. Tüm aralıklar EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.

³ MİK testlerinde kullanılmak üzere klavulanik asidin konsantrasyonu 2 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁴ Bazı Mueller-Hinton agar serilerinde ince iç zon olarak görülebilen üreme ihmal edilmelidir.

⁵ MİK testlerinde kullanılmak üzere sulbaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁶ MİK testlerinde kullanılmak üzere tazobaktamın konsantrasyonu 4 mg/L olarak sabitlenmiştir.

⁷ İnhibitör bileşenin kontrolü için *E. coli* ATCC 35218 veya *K. pneumoniae* ATCC 700603 kullanılabilir.

⁸ *E. coli* ATCC 35218 inhibitör bileşenin kontrolü için kullanılmaktadır.

**DİSK DİFÜZYON YÖNTEMİYLE
DİRENÇ MEKANİZMALARININ SAPTANMASI İÇİN
GENİŞLETİLMİŞ KALİTE KONTROL**

Mueller-Hinton agarda direnç mekanizmalarının disk difüzyon yöntemiyle saptanmasında kullanılacak kalite kontrol suşları

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar, McFarland 0.5, normal atmosfer, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Enterobacteriaceae'de ESBL üretimi *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787)

SHV-18 ESBL üreten suş

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Hedeflenen duyarlılık ¹	Aralık ² (mm)	Yorumlar
Aztreonam	30	R	9-17	
Sefotaksim	5	I veya R	12-18	
Sefpodoksim	10	R	9-16	
Seftazidim	10	I veya R	6-12	
Seftriakson	30	I veya R	16-22	

Staphylococcus aureus'ta metisilin direnci *Staphylococcus aureus* NCTC 12493 (CCUG 67181)

Metisiline dirençli (MRSA), *mecA* pozitif

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Hedeflenen duyarlılık ¹	Aralık ² (mm)	Yorumlar
Sefoksitin	30	R	14-20	

Enterokoklarda *vanB*'ye bağlı glikopeptid direnci *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

vanB pozitif suş

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Hedeflenen duyarlılık ¹	Aralık ² (mm)	Yorumlar
Teikoplanin	30	S	16-20	Zon sınırlarının belirlenmesi için plak arkadan gelen bir ışık ile (plak ışığa doğru tutularak) incelenmelidir. Belirsiz inhibisyon zon sınırları zon çapı duyarlılık sınır değerinden geniş olsa dahi dirençli olarak değerlendirilir.
Vankomisin	5	R	6-12	

Enterokoklarda yüksek-düzey antibiyotik direnci *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

Yüksek-düzey gentamisin ve streptomisin dirençli
Vankomisine dirençli (VRE), *vanB* pozitif

Antibiyotik	Disk içeriği (µg)	Hedeflenen duyarlılık ¹	Aralık ² (mm)	Yorumlar
Gentamisin	30	R	6	
Streptomisin	300	R	6	

¹ Hedefler EUCAST klinik sınır değerleri ile uyumludur ve direnç mekanizmalarının doğru olarak saptanmalarını sağlayacak şekilde belirlenmişlerdir. EUCAST klinik sınır değerlerine göre değerlendirme: S=Duyarlı, I=Orta-duyarlı, R=Dirençli.

² Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü, M100-S26, 2016'dan, istisna olarak koyu/italik yazılan aralık değerleri EUCAST tarafından belirlenmiştir. Tüm aralıklar EUCAST tarafından geçerli kılınmıştır.

Mueller-Hinton Fastidious (MH-F) agarda direnç mekanizmalarının disk difüzyon yöntemiyle saptanmasında kullanılacak kalite kontrol suşları

Disk difüzyon yöntemi: Mueller-Hinton agar + %5 defibrine at kanı ve 20 mg/L β -NAD (MH-F), McFarland 0.5, %5 CO₂, 35±1°C, 18±2 saat. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağa ön yüzünden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilir.

Haemophilus influenzae'de PBP mutasyonlarına bağlı olarak β -laktamlara azalmış duyarlılık

Haemophilus influenzae ATCC 49247

(NCTC 12699, CIP 104604, DSM 9999, CCUG 26214)

Antibiyotik	Disk içeriği (μ g)	Hedeflenen duyarlılık ¹	Aralık ² (mm)	Yorumlar
				İnhibisyon zon çapları besiyerindeki değişimlerden, inokulumdan ve inkübasyon koşullarından özellikle etkilenmektedir. Zon içerisinde küçük koloniler üreyen inhibisyon zonları 6 mm (zon yok) olarak değerlendirilmelidir.
Ampisilin	2	R	6-12	
Benzilpenisilin	1 ünite	R	6-9	

¹ Hedefler EUCAST klinik sınır değerleri ile uyumludur ve direnç mekanizmalarının doğru olarak saptanmalarını sağlayacak şekilde belirlenmişlerdir. EUCAST klinik sınır değerlerine göre değerlendirme: S=Duyarlı, I=Orta-duyarlı, R=Dirençli.

² Tekrarlayan testler sonucunda EUCAST tarafından belirlenmiş ve geçerli kılınmıştır.

ANTİBİYOTİKLERİN VERİLİŞ YOLLARI, DOZAJLARI ve ÜLKEMİZDEKİ FİYAT ARALIKLARI

“Antibiyotik yönetimi”nin bir gereği olarak antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının kısıtlı olarak bildirimi gerekmektedir. Kısıtlama yaparken antibiyotiklerin standartların önerilerine göre gruplandırılmasının yanında gözetilmesi gereken bazı faktörler vardır. Ülkemizde bulunmayan ilaçlara erişim güç olduğundan, bulunan ilaçlara öncelik vermek yararlı olur. Hastanın poliklinik hastası ya da yatan hasta olması, verilmiş yolu bakımından seçimleri etkilemelidir. Günlük dozaj ise, özellikle poliklinik hastası için tedaviye uyum açısından gözetilmeli, eğer olanak varsa az sayıda dozu olan ilaçlar lehine bir tutum takınılmalıdır. Daha ucuz olan ilaçla-

rın öncelikle seçilmesi önerilmekle beraber, tablodan da anlaşılacağı gibi ilaç fiyatları seçimi etkileyecek kadar farklılık göstermemektedir. Daptomisin ve ertapenem dışında tüm ilaçlar 100 TL'nin altında olup bunlar arasında fusidik asit, kolistin, linezolid, moksifloksasin ve tigesiklin 50-100 TL aralığında, diğerleri ise 50 TL'nin de altındadır.

Aşağıdaki tabloda ülkemizde bulunan ilaçların verilmiş yolu, günlük dozajı ve fiyat aralığı sunulmaktadır. Ancak bu bilgiler sık değişebilmektedir; belli aralıklarla güncellenmelerinde yarar vardır.

Tablo 1. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağına göre 16 Şubat 2016 tarihi itibarıyla Türkiye’de bulunan antibiyotikler için verilmiş yolu, günlük dozajı ve fiyat aralığı (RxMediaPharma® 2016).

Antibiyotik	VERİLİŞ YOLU				GÜNLÜK DOZ SAYISI	FİYAT ARALIĞI (TL)			
	PO	IM	IV	TOPIKAL		<10	10 ila 50	50 ila 100	100 ila 250
Amikasin		X	X		1	X			
Amoksisilin	X				3	X			
Amoksisilin-klavulanat	X				3	X			
Ampisilin-sulbaktam			X		4	X			
Ampisilin	X	X	X		3-4	X			
Azitromisin	X		X		1		X		
Benzilpenisilin			X		4	X			
Daptomisin			X		1				X
Doksisiklin	X				1	X			
Eritromisin	X		X		2-4		X		
Ertapenem		X	X		1				X
Fosfomisin oral	X				1		X		
Fusidik asit	X			X	2			X	
Gentamisin		X	X		1	X			
İmipenem			X		4		X		
Klaritromisin	X				2		X		
Klindamisin	X	X	X		2-3	X			
Kloramfenikol	X		X		4	X			
Kolistin			X		3			X	
Levofloksasin	X		X		1		X		
Linezolid	X		X		2			X	
Meropenem			X		3		X		
Metronidazol	X		X		3	X			
Moksifloksasin	X		X		1			X	

Tablo 1. devam.

Antibiyotik	VERİLİŞ YOLU				GÜNLÜK DOZ SAYISI	FİYAT ARALIĞI (TL)			
	PO	IM	IV	TOPIKAL		<10	10 ila 50	50 ila 100	100 ila 250
Mupirosin				X	1		X		
Netilmisin (sadece göz damlası var)				X	3		X		
Nitrofurantoin	X				3	X			
Ofloksasin	X		X		2	X			
Piperasilin-tazobaktam			X		3		X		
Rifampisin	X		X		1	X			
Roksitromisin	X				2		X		
Sefaklor	X				2		X		
Sefaleksim	X				2		X		
Sefazolin		X	X		4	X			
Sefepim		X	X		2-3	X			
Sefiksim	X				1		X		
Sefoksitin		X (YURT DIŞI)							
Sefotaksim		X	X		3	X			
Sefpodoksim	X				2		X		
Seftazidim		X	X		3		X		
Seftriakson		X	X		1		X		
Seftibuten	X				1		X		
Sefuroksim iv			X		3	X			
Sefuroksim oral	X				2		X		
Siprofloksasin	X		X		2		X		
Teikoplanin		X	X		1		X		
Tetrasiklin	X				4	X			
Tigesiklin			X		2			X	
Tobramisin (göz damlası ve nebulizatör süspansiyonu var)				X	3	X			
Trimetoprim-sülfametoksazol	X		X		2	X			
Vankomisin			X		2-4		X		

PO: per os (ağızdan); IM: intramuscular (kas içi); IV: intravenous (damar içi)

Tablo 2. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağına göre 16 Şubat 2016 tarihi itibarıyla EUCAST sınır değer tablolarında yer aldığı halde Türkiye’de bulunmayan antibiyotikler (RxMediaPharma® 2016).

Aztreonam	Mesilinam	Sefadroksil
Dalbavansin	Minosiklin	Seftarolin
Dikloksasilin	Nalidiksik asit (tarama)	Seftobiprol
Doripenem	Norfloksasin	Seftolozan-tazobaktam
Fenoksimetilpenisilin	Ofloksasin	Spektinomisin
Flukloksasilin	Oksasilin	Tedizolid
Fosfomisin iv	Oritavansin	Telavansin
Kinupristin-dalfopristin	Pefloksasin	Telitromisin
Kloksasilin	Piperasilin	Tikarsilin
		Tikarsilin-klavulanat

EUCAST'a İLİŞKİN SIK SORULAN SORULAR ve YANITLARI

1. EUCAST disk difüzyon testi - Besiyeri

1. EUCAST hangi Mueller-Hinton agar üreticisini öneriyor?

EUCAST belirli bir Mueller-Hinton agar üreticisini önermemektedir. Dört üreticiye (BBL, Oxoid, Bio Mérieux ve Bio-Rad) ait Mueller-Hinton agar serilerini bir çok kez test ettik ve diğer besiyerlerini de değerlendirdik. Ayrıca, yukarıda adı geçen üreticilere ait ticari hazır MH-F (Mueller-Hinton “fastidious” organizmalar; %5 at kanı ve 20 mg/L β -NAD içeren Mueller-Hinton agar) serilerini de test ettik. Kullanılan üreticiden bağımsız olarak, her kullanıcı, besiyeri serilerinin EUCAST tarafından yayınlanan iç kalite kontrol aralıklarını karşıladığından emin olmalıdır. Bu aralıklar, çeşitli üreticilerden alınan besiyerleri ile kontrol edilmiştir. Hazır besiyeri kullananlar için, plak üreticisinin Mueller-Hinton toz besiyeri üreticisi ile aynı olması gerekmediği unutulmamalıdır.

2. Mueller-Hinton agar ve Mueller-Hinton II agar arasındaki fark nedir?

Mueller-Hinton agar'da, başta aminoglikozidler olmak üzere çeşitli ilaçların aktivitesini etkilediği bilinen katyon içeriği tanımlanmamıştır. Ayrıca, trimetoprim ve trimetoprim-sülfametoksazol aktivitesini etkileyen timidin içeriği de belirtilmemiştir. Mueller-Hinton II agar, düşük konsantrasyonda timidin ve kontrolü konsantrasyonlarda kalsiyum ve magnezyum iyonları içerecek şekilde üretilmiştir. Günümüzde, duyarlılık testine yönelik tüm Mueller-Hinton agarlar mevcut CLSI performans standardını

(daha sonra bir ISO standardı yerini alacak) karşılayacak şekilde üretilmelidir. Dolayısıyla, EUCAST iç kalite kontrol suşları için kabul edilebilir aralıklar dahilinde inhibisyon zonları veren Mueller-Hinton agarlar kullanılabilir ve EUCAST, MH ve MH II arasında ayrım yapmaz.

3. Her yeni Mueller-Hinton agar serisinin kalite kontrolünden geçmesi gerekli midir?

Rutin uygulamada kullanılan antibiyotiklere yönelik üreme ve inhibisyon zon çapları, her yeni Mueller-Hinton agar serisi üzerinde kontrol edilmelidir. İç kalite kontrolü için EUCAST tarafından önerilen suşlar kullanılır. *P. aeruginosa* ATCC 27853 ile gentamisin (veya tobramisin) için kontrol sınırlarının dışındaki inhibisyon zon çapları, yüksek veya düşük katyon düzeylerini ve *E. faecalis* ATCC 29212 ile trimetoprim ve/veya trimetoprim-sülfametoksazol için kontrol sınırlarının altındaki zon çapları kabul edilemez derecede yüksek timidin düzeylerini gösterebilir.

4. MH-F besiyeri için at kanı yerine koyun kanı kullanılabilir mi?

Hayır. Tüm sınır değerler, %5 at kanı ve 20 mg/L β -NAD içeren Mueller-Hinton agar için standardize ve kalibre edilmiştir ve başka bir besiyeri kullanıldığında geçerli değildir. *Haemophilus* suşları, %5 koyun kanı ve 20 mg/L β -NAD içeren Mueller-Hinton agarda üremez.

5. Hangi β -NAD kullanılmalıdır?

Çeşitli üreticilerden alınan β -NAD serilerini değerlendirdik ve $\geq$ %98 saflıkta β -NAD kullanımını öneriyoruz.

6. MH-F Gradyent testleri (G-test) için besiyeri olarak kullanılabilir mi?

MH-F besiyerini E-test (Bio-Merieux) ve M.I.C.E. (Oxoid) için değerlendirdik ve önerilen besiyerlerinde önemli bir fark görmedik. Trimetoprim-sülfametoksazol, kan içeren besiyerlerinde sorun yaratabilir.

G-test üreticileri, ürünlerini MH-F ile kullanım için de onaylatmıştır. MH-F için hangi ürünlerin onaylandığına ilişkin daha fazla bilgi, “Duyarlılık test cihazları ve gereçleri üreticilerinin uygunluğu” adlı EUCAST dosyasında sunulmaktadır.

Genellikle MH-F’de Anaeroblar ve *Neisseria gonorrhoeae* yeterli bir üreme gösteremez; bunlarla yapılan testlerde G-test üreticisinin önerilerinin izlenmesi uygun olur.

7. EUCAST disk difüzyon kılavuzunda, agar derinliğinin 4,0±mm olması gerektiği belirtilmektedir. Bu agar derinliği 3,5-3,7 mm olan plakların kullanılmasının uygun olduğu anlamına mı gelir?

Hayır, gerek laboratuvarında hazırlanan plaklarda, gerek ticari hazır plaklarda hedef değer 4,0 mm olmalıdır. Eğer tekrarlı ölçümler, derinliğin 4 mm’nin üzerinde veya altında olduğunu gösterirse, agar derinliği 3,5-4,5 mm olduğunda bile hacim ayarlanır. Sınırlara, özellikle de düşük sınıra yakın olan plakların kullanımı, hatalı inhibisyon zonlarına yol açabilir.

2. EUCAST disk difüzyon testi - Diskler

1. EUCAST disk içerikleri CLSI tarafından kullanılanların tamamen aynı mıdır?

Bir çoğu aynıdır ancak farklı olanlar da vardır. EUCAST yöntemi için gerekli içerikler, EUCAST

kalite kontrolü ve sınır değerleri tablolarında tanımlanmaktadır. EUCAST kriterleri kullanılırken, alternatif disk içerikleri kullanılamaz.

3. EUCAST disk difüzyon testi - İnokülumun hazırlanışı

1. Tüm süspansiyonlar üzerinde McFarland değerini ölçmemiz gerekir mi?

Karşılaştırma için bir bulanıklık standardı olmadan çıplak gözle bulanıklığı değerlendirmek mümkün değildir. İnokülum süspansiyonunun yoğunluğu en güvenilir şekilde McFarland değerlerine kalibre edilmiş bir fotometrik cihaz kullanılarak ayarlanır. Süspansiyonların yoğunluğu, McFarland 0,5 bulanıklıklık standardının ki ile görsel olarak karşılaştırılabilir ancak bu fotometrik cihaz kullanımından daha az güvenlidir. Kullanımı kolay fotometrik cihazlar piyasada mevcuttur.

2. Seçici besiyerlerinden koloniler toplayabilir miyiz?

Seçici besiyerleri, bazı bakterilerin üremesini inhibe eden veya destekleyen maddeler içermektedir. Genellikle antibiyotik duyarlılık testi için seçici besiyerlerinden koloni toplamaktan kaçınılması önerilir.

3. Hetero direnci kaçırmamaktan emin olmak için birden fazla koloni mi toplamamız gerekir?

Birden çok koloni toplamak hetero direncin saptanması için gerekli değildir ve etkilemez ancak atipik bir varyant seçme olasılığının azaltılması önerilir (direnç plazmidini kaybetmiş bir koloni gibi). Zaten genellikle McFarland 0.5 yoğunluğuna sahip bir süspansiyon elde etmek için birden fazla koloninin toplanması gerekir.

4. İnokulum hazırlarken serum fizyolojik yerine su veya tampon kullanabilir miyiz?

Hayır. EUCAST disk difüzyon yöntemi, inokulum için %0,85 serum fizyolojik kullanımına dayanır.

5. EUCAST disk difüzyon kılavuzunda, inokulumun McFarland 0,5 bulanıklık standardı yoğunluğuna ayarlanması gerektiği belirtilmektedir. Kullanabileceğimiz aralık nedir?

İnokulum 0,5 McFarland olması gerektiği için EUCAST tarafından bir aralık verilmemiştir. Ancak, pratikte tüm inokulumların tam olarak 0,5'e ayarlanması laboratuvarlar için çok fazla zaman alabilir ve küçük bir varyasyonun sonuçları anlamlı derecede etkileme olasılığı yoktur. Basit fotometreler kullanan laboratuvarlarda, 0,1 McFarland biriminden daha hassas okunamayabilir, bu nedenle 0,4-0,6 kullanılacaktır ancak daha kesin ayarlama yapabilirseniz, öyle yapmanızı öneririz.

6. Antibiyotik duyarlılık testi için plakların inokülasyonunda taşıma yöntemi kullanılabilir mi?

Hayır. Geçmişte taşıma yöntemi plakların inokülasyonu için eküvyonla yayma yöntemine alternatif olarak kullanılmıştır. Birçok ülkede, süspansiyondaki yoğun konsantrasyonda bakterinin plakların yüzeylerine pipetlenmesi, aktarılması ve daha sonra kaldırılması, aerosol üretimi ve sıçrama olasılığı nedeniyle, **güvenlik açısından** artık uygun görülmemektedir. Ayrıca, taşıma yönteminde, yayma ile karşılaştırıldığında agar yüzeyinde daha yüksek yoğunlukta bakteri üremektedir. Bu nedenlerle EUCAST taşıma kullanımını önermemektedir. Bir eküvyon ile yayma doğru teknik kullanıldığı sürece (plağın tüm yüzeyinde üç yöne doğru eşit olarak yayma) her boy ve şekilde plak ile kullanılabilir.

Alternatif olarak, yuvarlak plaklar ile plak çevirici (döner tabla) kullanılabilir.

4. EUCAST disk difüzyon testi - *İnhibisyon zonlarını okuma*

1. Tüm inhibisyon zonlarını ölçmemiz gerekir mi?

EUCAST disk difüzyon yöntemine ilk geçildiğinde, inhibisyon zonlarının ölçülmesi ve kaydedilmesi önerilir. Bu, laboratuvarın doğal suş zon çapı dağılımlarını [EUCAST zon çapı dağıtım web sitesinde](#) verilen referans inhibisyon zon çapı dağılımlarıyla karşılaştırmasına olanak verir. Zonların ölçülmesine alternatif olarak, EUCAST sınır değerlerine kalibre edilen şablonlar kullanılabilir. Kontrol testlerine yönelik zonlar her zaman ölçülmeli ve kaydedilmelidir.

2. MH ve MH-F üzerindeki inhibisyon zonları siyah bir arka plana karşı mı okunmalıdır?

MH plakları her zaman yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir arka plana karşı plağın arkasından okunmalıdır. MH-F plakları için, kapak kaldırılır ve yansımali ışıkla ve tercihen açık renkli bir arka plana karşı önden okunur. Aksi belirtilmedikçe, MH ve MH-F plakları gözden 30 cm mesafeden okunur. MH-F üzerinde üreme ve hemoliz, keskin ve bulanık zon kenarları (*Staphylococcus aureus* ve benzilpenisilin, enterokoklar ve vankomisin) ve/veya bir zon içindeki kolonileri (heterojen direnç saptanması için) ayırt edebilmek için daha yakından incelemek gerekli olabilir.

3. Bütün bakterisidal ve bakteriyostatik ilaçlar aynı önerilere göre mi okunur?

Evet, bütün antibiyotikler için başka bir öneri yoksa, zon çapları çıplak gözle değerlendirilir. Plak gözden 30 cm mesafede olacak şekilde kaldırılır ve çıplak gözle değerlendirilir (özel

durumlar EUCAST disk difüzyon kılavuzunda ve EUCAST okuma kılavuzunda verilmiştir)

4. Neden bazen *H. influenzae* NCTC 8468’de beta laktam antibiyotiklerde zon içinde üreme gözlenir?

H. influenzae NCTC 8468’ün beta laktam zonlarının içinde üreme olmamalı ve zonlar EUCAST kalite kontrol sınırları içinde olmalıdır. İnhibisyon zonlarının içindeki üreme yoğun inoküluma ve/veya aşırı uzamış inkübasyon süresine bağlı olabilir.

5. Mesillinam inhibisyon zonları içindeki tek koloniler önemli mi?

Mesillinam disk difüzyon testlerinde (ve G- testlerde) bazen inhibisyon zonları içinde üreme gözlenebilir. *E. coli* için mesillinam testlerinin yorumlanmasında (diğer Enterobacteriaceae için değil) belirgin zon çapları dikkate alınır, zon içi üremeler göz ardı edilir.

5. EUCAST Disk difüzyon testi - Genel yöntemler

1. “15-15-15” dakika kuralını izlemek zorundayız?

EUCAST bakteri süspansiyonların hazırlandıkları 15 dakika içinde kullanılmasını önerir. Plakların ekiminden 15 dakika içinde antibiyotik disklerinin yerleştirilmesi, bundan sonraki 15 dakika içinde de inkübe edilmesi önemlidir. Bu sürelerin aşılması yanlış inhibisyon zonlarıyla (daha büyük veya daha küçük) sonuçlanabilir.

2. EUCAST “doğrudan duyarlılık testi” önerir mi?

EUCAST “doğrudan duyarlılık testi” ile ilgili kılavuz bir doküman hazırlamıştır. Daha fazla

bilgi için bkz <http://www.eucast.org/ast-of-bacteria/guidance-documents/>

3. *Neisseria gonorrhoeae*’da antibiyotik duyarlılık testi nasıl yapılmalıdır?

EUCAST *Neisseria gonorrhoeae* için sınır değerler belirlemiştir, ancak henüz özgül bir yöntem veya besiyeri önermemektedir. EUCAST, *Neisseria gonorrhoeae* üzerinde uluslararası uzmanların işbirliğiyle değerlendirme alternatifleri üzerinde çalışmaktadır. EUCAST tarafından öneriler yayınlanana kadar ulusal ve uluslararası kılavuzları izleyiniz. MİK belirlenmesinde ticari ürünler kullanılıyorsa üreticinin kılavuzları takip edilmelidir.

4. CLSI 35±2°C de inkübasyon önerirken EUCAST neden 35±1°C de inkübasyonu önermektedir?

Duyarlılık testinde inkübasyon sıcaklığı için ulusal standartlar oldukça değişkendir, ancak CLSI dışındakiler ±1°C’ı önermektedir. ISO standart MİK yönteminde 34-37°C olarak belirtilmiştir. Buna göre etüv 35°C veya 36°C’a ayarlanmalı, ±1°C değişkenlik göstermelidir.

Modern etüvler sıcaklığı istenilen derecenin ±1°C aralığında tutmaktadır. EUCAST disk difüzyon yönteminin kalibrasyonunun önemli bir bölümü 35±1°C de yapılmış ve bunu sağlamakta hiçbir sorun çıkmamıştır.

5. EUCAST disk difüzyon yönteminde de CLSI ile benzer olarak, iç kalite kontrol (KK) testlerinin sıklığının haftalıktan günde bir değiştirilmesinden önce 20 günlük bir deneme süresi var mıdır?

EUCAST tüm personele rutinde kullanım öncesi plakların nasıl hazırlanacağı ve okunacağı konusunda bir eğitim süreci önermektedir (yaklaşık iki ay). Yönteme geçildikten sonra günlük kalite

kontrol yapılmalıdır. Ayrıca, yöntemin uygulanmasıyla birlikte en az bir aylık süre için tüm inhibisyon zon çaplarının kaydedilmesi ve inhibisyon zon histogramlarının “EUCAST zone diameter distribution” web sitesindeki zon dağılımları ile karşılaştırılmasını öneririz. Yöntem tatmin edici şekilde çalıştığında haftalık kalite kontrole geçebilirsiniz.

6. Sınır değerler- Genel

1. *Actinomyces* spp., *Bordetella* spp., *Nocardia* spp., hızlı üreyen mikobakteriler ve *Streptomyces* spp. için yöntemler ve sınır değerler olacak mı?

Bunlar için sınır değerlerin geliştirilmesi söz konusudur. Bunların bazıları için sadece MİK testi önerilecektir; diğerleri için disk difüzyon testi kriterleri geliştirilmektedir.

2. EUCAST’ın veterinerlikte kullanımı için klinik sınır değerleri veya uzman kuralları var mı?

EUCAST’ın veterinerlikte kullanım için klinik sınır değerleri veya uzman kuralları yoktur. İnsanlarda kullanılan klinik sınır değerler hayvan kaynaklı izolatlar için uygun olmayabilir. Değişik hayvanlarda antibiyotik farmakodinamikleri çok değişkenlik gösterebilir. Bu durumda epidemiyolojik eşik değerler (ECOFF) insan klinik sınır değerlerine daha iyi bir alternatiftir ve ECOFF’lar veterinerlikte direnç surveyans çalışmalarında klinik sınır değerlere tercih edilmektedir. EUCAST uzman kuralları insanlarda klinik kullanım için tasarlanmıştır ve yukarıda da belirtildiği gibi bazılarının insanlarda ve veterinerlikte uygulanabilmesine karşın bazıları veterinerlikte uygun olmayabilir.

3. EUCAST sınır değer tablolarında hiç verilmemiş “orta” kategori için EUCAST sınır değerleri nelerdir?

Tablolarda verilen S ve R sınır değerleri arasındaki MİK değerleri ve zon çapları orta değerdir. Örneğin S ≥ 17 mm, R < 14 mm olan zon çapı sınır değerlerine göre, ölçülen zon çapı ≥ 17 mm duyarlı, < 14 mm dirençli, 14-16 mm orta duyarlı değerdir.

4. EUCAST stafilokoklar için oksasillin, sefalosporinler ve karbapenemler için sınır değer vermiyor. Bu durumda duyarlılık nasıl belirlenir?

Bu antibiyotikler için duyarlılık sefoksitine duyarlılık ile belirlenir. Bazı β -laktam antibiyotiklerin metisiline dirençli izolatlar karşı aktivitesi olabilir; bu durumlara özgü sınır değerler sınır değer tablosunda verilmiştir.

5. Neden Nitrofurantoin için sınır değerler *E. coli*’ye ilişkin ve diğer Enterobacteriaceae’yi kapsamıyor?

Nitrofurantoin sadece komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. *E. coli* dışındaki Enterobacteriaceae’lerin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının komplike olması veya üst üriner sistemde olması daha olasıdır. Bu nedenle öneriler dışında tutulmuşlardır.

6. Neden Enterobacteriaceae’lerde tetrasiklin için sınır değerler yoktur?

EUCAST yönetim kurulu Enterobacteriaceae’lerde tetrasiklin için sınır değerleri oluşturmamıştır çünkü tetrasiklin Enterobacteriaceae’ye bağlı enfeksiyonların tedavisi için uygun görülmemektedir. Bununla birlikte bu ilaç profilaksi amacıyla kullanılabilir; bu durumda 8 mg/L olan ECOFF değeri Enterobacteriaceae’lerin çoğunda dirençlileri duyarlılardan ayırt etmek için kullanılabilir.

7. *Stenotrophomonas maltophilia* için bulunan tek antibiyotik trimetoprim-sulfametoksazol mu?

Stenotrophomonas maltophilia için MİK değerleri ile klinik sonuçları korelasyon gösteren tek antibiyotik trimetoprim-sulfametoksazol'dür. Gelecekte daha fazla antibiyotik için sınır değerler düzenlenebilir, ancak şu anda eldeki literatür sınır değerler oluşturulmasını gerektirecek başka bir antibiyotiği işaret etmemektedir. Bkz. "*Stenotrophomonas maltophilia*", ([http://www.EUCAST.org/ast of bacteria/guidance documents/](http://www.EUCAST.org/ast%20of%20bacteria/guidance_documents/))

8. Neden *S. pneumoniae* için siprofloksasin ve ofloksasin sınır değerleri vardır?

Siprofloksasin ve ofloksasin, pnömokokal solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için yeterli olmamakla birlikte maksimum dozda kullanılabilirler. Farmakodinamik sınır değerler random dağılımın ortasına düşmektedir ancak sınır değerler random tip dağılımı bölmemelidir. Sonuç olarak, EUCAST her iki antibiyotik için sokak tipi dağılımları "orta", bunun dışında kalanlar "direnceli" kategoride yer alacak şekilde sınır değerler oluşturmuştur. Siprofloksasin ve ofloksasin için MİK dağılımlarına bakınız. Levofloksasin daha aktiftir ve moksifloksasin pnömokoklara karşı daha etkindir ancak piyasaya daha önce sunulmuş olan siprofloksasin ve ofloksasin, pnömokok enfeksiyonlarında onay almış olduğu için sınır değerlerini belirledik. Bu sınır değerler şu anda tekrar gözden geçirilmektedir.

9. Sınır değer tablolarındaki PK/PD sınır değerlerin (daha önce "türle ilişkili olmayan MİK sınır değerleri") rutin klinik laboratuvarlarda kullanım alanı var mı?

PK/PD sınır değerleri yalnızca farmakokinetik ve farmakodinamik verilere dayanmaktadır. Klinik sınır değerlerin belirlenmesi için temel alınır ancak klinik sınır değerler PK/PD sınır

değerlerden mikrobiyolojik veya klinik verilerin ışığında oluşturulur. Rutin laboratuvarlarda sınır değerleri olmayan ender mikroorganizmalar için kullanılabilir, yani, sınır değer tablolarında yer almayan veya belirtilmeyen bir tür veya mikroorganizma grubu varsa, MİK değerini belirleyebilir ve PK/PD sınır değerlerine dayanarak yorumlayabilirsiniz. Bu, söz konusu ilacın kullanılabilirliği konusunda biraz fikir vermektedir. Mümkünse MİK, türler için MİK dağılımı (EUCAST MİK dağılım web sitesi) ile karşılaştırılmalıdır. Bu tür bir karşılaştırma, izolatin fenotipik olarak saptanabilen bir direnç mekanizması ifade etme olasılığının olup olmadığını gösterecektir.

10. Sefuroksim için, sınır değerler sadece yüksek doz (1,5 g x 3) içindir. Bunun gerekçesi nedir?

Sefuroksim için PK/PD sınır değerleri $S \leq 4$ mg/L ve $R > 8$ mg/L olup, S sınır değeri daha düşük bir doza (750 mg x 3) ve R sınır değeri daha yüksek bir doza dayalıdır. Bununla birlikte, 4 mg/L *E. coli* için doğal tip MİK dağılımının ortasında yer alır ve standart bir doz ile hastaların genellikle sınırda veya yetersiz tedavi alacağına işaret eder. S sınır değeri, sokak tipini bölmekten kaçınmak (duyarlılık test sonuçlarının zayıf tekrarlanabilirliğine yol açar) için 8 mg/L'ye çıkarılmış ve yüksek dozun yükselen sınır değeri telafi ettiği belirtilmiştir. MİK dağılımlarına ilişkin veriler, EUCAST MİK dağılımı web sitesinde görülebilir.

11. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus mirabilis*'in dışında kalan Enterobacteriaceae için duyarlılık testlerinde duyarlı bulundugunda neden sefuroksimi yüksek dozda kullanmamalıyım?

Ortak sınır değerler belirlenirken, sefuroksim en tartışmalı konulardan biri oldu ve bazı ülkeler aktivitesinin çok sınırda olması nedeniyle

Enterobacteriaceae'nin sefuroksime duyarlı olarak bildirilmesine karşı çıktı. Çoğunluk tarafından kabul edilen, kullanımı en duyarlı (ve en yaygın) türlerle sınırlamak ve raporları sadece yüksek doz tedaviye dayandırmak oldu.

Sınır değerlerin güncel şeklinde (en son versiyon için EUCAST web sitesine bakın) *Klebsiella* spp. ve *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ile birlikte sefuroksim notuna dahil edilmiştir. Sınır değer ayarlama sürecinde sefuroksimin komplike olmayan enfeksiyonlar dışındakiler için etkinliği sorgulanmıştır. "Komplike olmayan" bir enfeksiyona öncelikle bu türlerin neden olacağı ve diğer daha az yaygın olarak izole edilen türler için klinik etkinliğe ilişkin dokümantasyonun zayıf olduğu veya mevcut olmadığına karar verilmiştir.

12. Niçin tüm Enterobacteriaceae üyeleri için trimetoprim sınır değeri varken nitrofurantoin sadece *E.coli* için verilmiştir? Her iki antibiyotik de komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları (İYE) için kullanılmaktadır.

Nitrofurantoin ve trimetoprimin komplike olmayan İYE ile ilişkili olduğu ve *E.coli* dışındaki Enterobacteriaceae'ların genellikle komplike İYE ile ilişkili olduğu doğrudur. Buna karşın, trimetoprim'in Enterobacteriaceae'lara karşı etkisi oldukça standarttır ve sınır değerleri duyarlılık testlerinde tekrarlanabilir sonuçlar vermektedir. *E.coli* nitrofurantoin için tek hedef kabul edilmektedir çünkü *K. pneumoniae* için MİK değerleri sınır değerlere yakındır ve yorumlaması güçtür; *Proteus* ve *Providencia* için ise etkinliği düşüktür.

13. Kloramfenikol, polimiksin B, tetrasiklin, neomisin, tobramisin gibi antibiyotiklerin topikal kullanımı için sınır değeri vermeyi planlıyor musunuz?

Uzun tartışmalar ve topikal ilaçlara ilişkin kon-

sültasyonlara karşın EUCAST topikal antibiyotikler için sınır değeri belirleyememiştir. Enfeksiyon yerindeki serbest ilaç konsantrasyonunu, ne kadar sürdürülebildiği ya da uygulamada ne gibi değişkenlerin olduğu gibi önemli konular vardır. Bir çok antibiyotik için güvenilir farmakokinetik veri, ayrıca tedavi ve sonuca ilişkin veri yoktur. Sadece anekdotlar vardır. Klinik sınır değerler uygun olmayabilir ve tüm topikal ilaçlar için bulunmamaktadır. ECOFF'ların kullanımı topikal preparatlardaki bazı ilaçların aktivitesini olduğundan az gösterebilir, ama en azından sokak tipini diğerlerinden ayırır ve klinikte başarısızlığa yol açacak azalmış duyarlılığı gösterebilir. Buna karşın bazıları ECOFF'ların kullanılmasının kafa karıştıracağını, çünkü klinik sınır değerlere yakın olduğunu düşünmektedir. Etken bakterilerin MİK'i ile klinik başarı arasındaki ilişkiye ait klinik veri olmadığından EUCAST şu iki alternatif önerilerden biri üzerindeki tartışma nedeniyle bir fikir birliğine varamamıştır:

1. Topikal kullanılan tüm ilaçlar için ECOFF kullanılması
2. Var ise klinik sınır değeri kullanıp yoksa ECOFF kullanılması.

ECOFF veya klinik sınır değeri tartışmalarını içine alan bir kılavuz doküman yayınlanmıştır ve var olan klinik sınır değerleri ve ECOFF'ları göstermektedir. http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/.

14. EUCAST *Salmonella* ve *Shigella* için azitromisin sınır değeri hazırlayacak mı?

Salmonella spp. için azitromisin duyarlılığı 16 mg/L ECOFF ile değerlendirilmektedir. Bunun karşılığı zon çapı 12 mm'dir. *Shigella* spp. için de ECOFF uygulanabilir ancak eşik değerlerin belirlenmesi için günümüzde eldeki veriler yetersizdir.

15. *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. dışında kalan non-fermentatif gram negatif basiller için hangi sınır değerler kullanılmalıdır?

Özgül sınır değerleri bulunmayan bakteri grupları değerlendirilmektedir, bu süreçte pratikte PK/PD değerlerinin uygulanması önerilmektedir.

16. *Salmonella* için nalidiksik asit tarama testi klinik sınır değerlerden neden kaldırıldı ve ne yapılmalıdır?

Salmonella spp. de kinolon direnci, özellikle de düşük düzeyde siprofloksasin direnci çok tartışılmıştır. Nalidiksik asit ile tarama tüm *qnr* mutasyonlarını göstermede başarısızdır ve tek başına siprofloksasine direnci saptamada önerilmez.

EUCAST *Salmonella* türlerinde kinolon direncini saptamak için 5 µg pefloksasin diski önermektedir (Bkz EUCAST sınır değer tablosu). Bu disk, direnç mekanizmalarının tümünü (*qnr*, *QRDR*, ve *aac*') ve MİK değeri ECOFF (>0.06 mg/L) olan tüm izolatları saptamaktadır. Pefloksasine dirençli izolatlar siprofloksasin dirençli, duyarlı olanlar da siprofloksasine duyarlı olarak bildirilmelidir.

Eğer nalidiksik asit kullanılacak ise dirençli izolatlar siprofloksasine dirençli bildirilir. Buna karşın, nalidiksik aside duyarlı olanlarda siprofloksasin MİK'i belirlenmelidir.

17. EUCAST'ın Enterobacteriaceae tablolarında sefalosporin sınır değerlerinin klinik olarak önemli olan tüm direnç mekanizmalarını saptadığı belirtilmektedir (ESBL ve plazmid kaynaklı AmpC dahil). Bu, direnç mekanizmaları için ek test yapılmasının gerekli olmadığı ve sonuçların bulunduğu gibi bildirilmesi anlamına mı gelmektedir?

CLSI gibi EUCAST da Enterobacteriaceae'de beta laktamlar için bulunan sonucun aynen girilmesini önermektedir. Yani, klinik bildirim açısından direnç mekanizmalarının araştırılması gerekli değildir. Buna karşın enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından önemlidir. Bkz: http://www.EUCAST.org/resistance_mechanisms/

18. ECOFF ESBL ve karbapenemaz saptanmasında kullanılabilir mi?

Evet, ECOFF en duyarlı fenotipik ölçümdür. ESBL taraması için sefotaksim ve seftazidim ECOFF'larını, karbapenemaz taraması için meropenem ECOFF'unu kullanın. Direnç mekanizmalarının saptanması ve özel direnç mekanizmaları için: Bkz: http://www.EUCAST.org/resistance_mechanisms/

19. *Streptococcus pneumoniae* için verilen benzilpenisilin sınır değerleri doza bağımlıdır. Bunları nasıl bildirmek gerekir? Sınır değerler ile ilgili tüm notları yazmalı mıyız?

Ulusal Antibiyotik Duyarlılık Test Komitesi (NAC) pnömokok tedavisi için her ülkenin en sık kullandığı dozları belirlemeli ve laboratuvarlarda bu dozların sınır değerlerinin kullanılması önermektedir.

20. EUCAST, viridans streptokok ile oluşan İYE için sınır değerler belirleyecek mi?

Viridans streptokokların idrarda bulunuşu genellikle kontaminasyon sonucudur; çok ender olarak enfeksiyon etkenidir. Büyük olasılıkla EUCAST İYE için kullanılan ilaçlarda sınır değer belirlemeyecektir.

21. Pnömonokok suşları penisiline duyarlı ise tüm beta-laktam'lara duyarlı olarak bildirilebilir. Ancak penisiline orta duyarlı veya dirençli ise amoksisilin ve amoksasilin-klavulanik asit için ne söylemeliyiz?

Eğer bir izolat benzilpenisiline orta duyarlı veya dirençli ise, ya da oksasilin taramasında dirençli ise ampisilin duyarlılığı için test edilmelidir. Amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat duyarlılığı ampisilin duyarlılık testinin sonucuna göre çıkarılabilir beta laktamaz üreten hiçbir izolat bildirilmemiştir). Ampisiline orta duyarlı çıkan izolatlarda ampisilin, amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit ile oral tedaviden kaçınılmalıdır.

22. Enterobacteriaceae ve sefalosporinler için “sadece komplike olmayan İYE” ne anlama gelir?

Enterobacteriaceae ve oral sefalosporinler için sınır değerler belirlenirken EUCAST non-komplike idrar yolu enfeksiyonları dışındakiler için bu antibiyotiklerin klinik kullanımını destekleyen sonuçlar bulamamıştır. Bu ilaçların doku düzeyleri düşüktür ve PK/PD veriler mevcut olduğunda, genellikle sistemik enfeksiyonlarda yanıtın zayıf olma olasılığını göstermektedir. Buna karşın, sistemik tedavinin başarılı olduğu durumlar da olabilir ve eğer komplike olmayan İYE dışındaki enfeksiyonları tedavi etmek için kullanımı destekleyen klinik sonuç bulguları EUCAST’a ulaştırılırsa, sınır değerler gözden geçirilecektir. Ayrıca kılavuz dokümana bakınız. http://www.EUCAST.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/.

23. *Staphylococcus* spp. tablolarındaki nitrofurantoin sınır değerleri sadece *S. saprophyticus*’a yöneliktir. İdrardan izole edilen diğer *Staphylococcus* spp.’ler için test ve bildirim öneriniz nedir?

EUCAST *S. saprophyticus* dışı stafilocoklara karşı nitrofurantoin önermemektedir. *S. aureus* ya da *S. saprophyticus* dışındaki koagülaz negatif stafilocoklar ile oluşan enfeksiyonlar genellikle komplikedir ve nitrofurantoin ile tedavi edilmemelidir.

24. *Aeromonas hydrophilia* için hangi sınır değeri kullanmalıyız? Enterobacteriaceae mı veya PK/PD sınır değerlerini mi?

Aeromonas hydrophilia duyarlılık testleri veya klinik sonuçlara ilişkin çok fazla bilgi yoktur ve EUCAST MİK değerleri ile ilgili çok sınırlı veriye sahiptir. Bu değerler *Pseudomonas* spp. ve Enterobacteriaceae arasında bir yere düşmektedir ve şimdilik PK/PD değerlerinin kullanılmasını önermekteyiz. Eğer PK/PD değerleri yoksa Enterobacteriaceae sınır değerleri kullanılabilir. Şu anda daha ender izole edilen bakteriler için sınır değerler üzerinde çalışıyoruz, yakında daha özgül bir yönlendirme yapabileceğiz.

25. Bazı antibiyotikler için doza ilişkin yorumlar vardır. Daha yüksek doz, duyarlı sınır değer mi dirençli sınır değer ile mi ilgilidir?

Daha yüksek dozlar her iki sınır değer ile ilgili olabilir. Sistemik enfeksiyonlarda orta kategori varsa daha yüksek doz, bu kategori ile ilgilidir. Bu konu kısaca EUCAST web sitesinde gerekçe dokümanlarında açıklanmıştır. (<http://www.eucast.org/documents/rd/>).

26. EUCAST *E. faecium* penisiline dirençli ise karbapenemler dahil diğer tüm beta laktamlara dirençli kabul edilmesi gerektiğini belirtir. Buna amoksisilin-klavulanat dahil midir?

Beta laktamlara dirençli *E. faecium*’da direnç büyük olasılıkla PBP’lerin aşırı üretimi veya değişimi ile olmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre *E. faecium*’da β -laktamaza bağlı penisilin direnci ile ilgili sadece iki yayın vardır. Biri Amerika’da 1992 yılında (Coudron et al 1992; AAC 36: 1125-6) ve diğeri 2012 yılında İtalya’da (Sarti et al 2012; 50: 169-72) yapılmıştır. *E. faecium* izolatlarının çoğu PBP’lerde olan değişiklikler nedeniyle beta-laktam antibiyotiklere dirençli olduğundan, β -laktamaz inhibitörlerinin ampisilin ve amoksisilinin etkinliğine katkısı

olmaz; ancak İtalya'daki çalışmada sadece β -laktamaza bağlı dirençli olan birkaç izolat ampisilin-sulbaktama duyarlı bulunmuştur. β -laktamaza bağlı direnç son yıllarda yapılan önemli surveyans çalışmalarında saptanmamıştır; oldukça seyrek ve coğrafi olarak sınırlıdır. Ayrıca, enterokoklarda β -laktamaza bağlı direnç saptanması teknik olarak sorunludur. Sonuç olarak, penisiline dirençli *E. faecium*'un amoksisilin klavulanata dirençli olarak değerlendirilmesi daha güvenlidir. Eğer β -laktamaza bağlı direnç artarsa bu notu tekrar gözden geçirmek gerekebilir.

27. Mupirosin için EUCAST sınır değerleri tablosunda: “bu sınır değerler *S. aureus* burun dekolonizasyonu için düzenlemiştir” denilmiştir. Diğer stafilokok türlerinde, özellikle de bazı koagülaz negatif stafilokoklarda MİK dağılımları gösterildiğine göre, sadece MİK mi bildirilmelidir yoksa hiçbir sonuç verilmemelidir?

Direnç mekanizmaları ve klinik önem verileri sadece *S. aureus* içindir, bu yüzden sadece *S. aureus* için sonuç verin.

28. EUCAST yöntemleri ve sınır değerleri dikkate alındığında, bazı β -laktamaz negatif *H. influenzae* izolatları sefuroksime dirençli ancak ampisiline duyarlı saptanıyor, bu olabilir mi?

EUCAST *H. influenzae*'da bulunan beta laktam direncini taramak için 1 ünite benzilpenisilin diski önermektedir. Bir ünitelik benzilpenisilin diski β -laktamaz ve PBP mutasyonlarını da içeren tüm beta laktam direnç mekanizmalarının saptanmasında duyarlı bir belirteçtir. Eğer benzilpenisilin zon çapı >12 mm ise klinik sınır değere sahip tüm beta laktamlar duyarlı olarak bildirilebilir (bakınız: EUCAST sınır değerler tablosundaki ek tablo). Benzilpenisilin tarama testi ile ilgili bilgiler EUCAST sınır değer tablo-

su ve internet sitesinde <http://www.eucast.org/ast-of-bacteria/calibration-and-validation/mev-cuttur>.

H. influenzae'da bulunan PBP mutasyonlarının çeşitliliği ve sayısı son yıllarda artış göstermiştir. PBP mutasyonlarının çeşitli tipleri bulunmakta, bazıları özellikle penisilinleri (ampisilin dahil) diğerleri daha çok sefalosporinleri (sefuroksim üzerinde özellikle etkilidir) etkilemektedir. Sefuroksim sefalosporinleri etkileyen PBP mutasyonlarının tanısında duyarlı bir belirteçtir. Bu mutasyonlar ampisilin ve amoksisilini aynı derecede etkileyebilir. BLNAR (beta-laktamaz negatif ampisilin dirençli) terimi bu nedenle yanlış sayılmaz.

29. *H. influenzae* için kullanılan sınır değer tabloları diğer *Haemophilus* türleri için de kullanılabilir mi?

EUCAST sınır değerleri sadece *H. influenzae* için tanımlanmıştır, diğer *Haemophilus* türleri için tedavi sonuçlarına ilişkin elde bulunan veriler sınırlıdır. *H. parainfluenzae* için MİK dağılımları *H. influenzae*'ye çok benzemektedir, özgül sınır değerlerin olmadığı durumlarda bu tür için *H. influenzae*'ye ait sınır değerler uygulanabilir.

30. Laboratuvarımızda EUCAST kullanmaya başladığımızdan beri sefuroksim aksetili *H. influenzae* için “orta” olarak bildiriyoruz. Daha önceleri CLSI kriterleri kullanılırken *H. influenzae* izolatları için sefuroksim aksetili duyarlı olarak bildiriyorduk. Bu antibiyotik daha yüksek dozlarda kullanılabilir mi? Klinisyenler tarafından bölgemizde sık kullanılan ve iyi klinik sonuçlar veren bu antibiyotik hangi nedenle duyarlı olarak bildirilmektedir?

Sefuroksim'in *H. influenzae*'ye etkinliği diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında ve intrave-

nöz verildiğinde bile iyi değildir. Hastalarda yeterli etkin konsantrasyonlara ulaşım ulaşamadığı tartışmalıdır. EUCAST sefuroksim ve sefuroksim aksetil için sınır değerleri belirlerken her yönden (MİK dağılımları, farmokokinetikler, farmakodinamikler, destekleyici klinik bilgiler ve direnç mekanizmaları) ele almıştır; sefuroksim aksetilin (veya sefaklor) *H. influenzae* kaynaklı pnömoni veya otitis media enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımını destekleyici klinik kanıt yoktur. Klinisyenler sefuroksimin iyi klinik yanıt verdiğine inanıyor olabilir fakat *H. influenzae*'ya bağlı üst solunum yolu enfeksiyonlarında kendiliğinden iyileşme sıklığı, bu nedenle antibiyotik tedavisinin yararının değerlendirilmesi güçtür.

H. influenzae'deki kromozomal beta laktam direncinin (β -laktamaz dışında beta laktam direnci) artması ve bu direncin sefuroksimi (sefuroksim aksetil ve sefaklor dahil) diğer beta laktamlardan daha fazla etkilemesi nedeniyle sefuroksim aksetil ile ampirik tedaviden kaçınılmalıdır. KOAH hastalarında görülen alevlenmelerin çoğu üst solunum yolu florasının istilaya uğraması sonucu (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* ve diğerleri) gerçekleşmektedir ve tedavi verilirken hangi etkenin hedef alınacağı net değildir. Belki de kısa vadede herhangi bir antibiyotik kullanımı ile koloni sayılarının düşmesi sonucu görülen klinik yarar, klinisyenlerin gözledikleri klinik yanıt olabilir..

31. *E. faecalis* için verilen nitrofurantoin sınır değeri niçin diğer enterokok türleri, özellikle de *E. faecium* için değildir?

E. faecalis'teki (medyan MİK 8) ve *E. faecium*'daki (medyan MİK 64 ve üzeri) MİK dağılımları en az üç kat dilüsyon fark göstermektedir. *E. faecalis* için S <64 mg/L sınır değeri uygundur fakat *E. faecium* dağılımını ortadan keser ve sonuçların tekrarlanabilir kate-

gorizasyonu için uygun değildir. Bundan başka *E. faecium*'daki düşük doğal direnç ve klinik kanıt yetersizliği EUCAST'ı bu antibiyotiği *E. faecium*'un sınır değerlerinden çıkartmaya yöneltmiştir.

32. *S.pneumoniae*'ya bağlı menenjitte olgularında benzilpenisilin MİK'i ≤ 0.06 mg/L olup oksasilin zon çapı <20 mm olduğunda benzilpenisilini nasıl bildirmeliyiz?

İlk yapılacak iş, her iki testin de tekrar edilmesi- dir. Eğer oksasilin disk difüzyon testini ve MİK saptayacak testi yapacak zamanınız yoksa (menenjitte olmaz) şunu öneriyoruz: MİK saptama kalite standardınız iyiye (ISO standartlarında sıvı besi yeri mikro dilüsyon) ve iyi kalibre edilmiş/kalite kontrolünden geçmiş ise MİK değerimize güvenin ve S (duyarlı) olarak bildirin. Eğer MİK testinizden emin değilseniz ve oksasilin zonunuz sınırdan değilse, R (dirençli) olarak bildirin. Oksasilin diski *S.pneumoniae*'deki beta laktam direncini saptamada çok güvenilir bir belirteçtir.

33. Stafilokoklardaki benzilpenisilin sınır değerleri neden artık koagülaz negatif stafilokoklar için geçerli değildir?

Stafilokoklarda kullanılan benzilpenisilin sınır değerleri *S. aureus*'tan elde edilen verilere dayandırılmış ve birkaç istisna dışında tüm stafilokoklara uygulanmıştır. *S. lugdunensis* gibi türlere ilişkin yeni veriler geldikçe ve penisilinaz saptayan yöntemlerin güvenilirliğinin az olduğu gösterildikten sonra benzilpenisilin sınır değerlerinin tüm stafilokok türleri için uygulanabilirliği sorgulanmıştır.

S. aureus için benzilpenisilin MİK sınır değerleri prensip olarak penisilinaz negatif izolatlar ile penisilinaz üretenlerin ayrılmasına dayandırılmıştır. MİK sınır değerleri tüm penisilinaz üretenleri ayırt etmez, penisilinaz ürettiği gösterilen

izolatlar MİK sınır değerleri sınır değerinin altında bile olsa dirençli olarak bildirilmelidir. Stafilocoklarda kromojenik sefalosporine dayalı yöntemler de de dâhil olmak üzere penisilinaz saptama yöntemlerinin çoğu güvenilir değildir. *S. aureus*'ta keskin zon sınırlarının oluşmasına dayanan disk difüzyon tarama testi doğru okunduğunda penisilinaz üretenlerde güvenilir bir yöntemdir. Buna karşın koagülaz negatif stafilocoklarda bu yöntem güvenilir değildir. *S. lugdunensis* için zon çapı sınır değerleri (ayrıca MİK sınır değerleri) *blaZ* pozitif ve *blaZ* negatif suşları ayırtetmektedir. Koagülaz negatif stafilocoklarda penisilinaz kodlayan çeşitli *blaZ* genleri bulunabilir ve PCR ile genin saptanması kullanılan primerlere göre değişik sonuçlar verebilir. Bu nedenle PCR yöntemi *blaZ* varlığını saptamada referans yöntem olarak kabul edilemez. Ayrıca, benzilpenisilin, çok yüksek oranda izolatın dirençli olması nedeniyle *S. lugdunensis* dışındaki koagülaz negatif stafilocokların tedavisinde tercih edilen bir antibiyotik değildir.

Sonuç olarak mevcut veriler ışığında benzilpenisilin sınır değerleri koagülaz negatif stafilocoklarda kullanılamaz ve şu anda bu sınır değerlere gereksinim de yoktur.

34. Bazen *Haemophilus influenzae* duyarlılık test sonuçlarında ampisiline duyarlı ama amoksisilin-klavulanik aside dirençli oluyor. Böyle izolatları nasıl rapor etmeliyiz?

Ampisiline duyarlı izolatlar ampisilin, amoksisilin ve amoksisilin klavulanik aside duyarlı olarak rapor edilmelidir. PBP' lerinde değişim olan *H. influenzae* izolatlarının aminopenisilinlere duyarlılık testlerini yorumlamak güçtür; zon çapı sınır değerleri 2015'in sonlarında tekrar değerlendirilecektir.

35. *Corynebacterium spp*'de moksifloksasine duyarlılık siprofloksasin duyarlılığından

çıkartılabilir mi?

Moksifloksasin duyarlılığı, siprofloksasin disk difüzyon test sonucundan çıkartılabilir. Ancak, moksifloksasine duyarlı birkaç izolat dirençli olarak kategorize edilecektir.

36. Klindamisine indüklenebilir direnç gösteren stafilocok ve streptokok duyarlılığının rapor edilmesine ilişkin EUCAST tavsiyeleri neye dayanmaktadır?

Stafilocok ve streptokokta; makrolid, linkosamid, streptogramin tip B (MLS_B) antibiyotiklere karşı direnç çoğunlukla *erm* genlerine bağlıdır ve eritromisin, klaritromisin ve azitromisin indükleyicidir, klindamisin değildir (ayrışık direnç veya MLS_B indüklenebilir direnç). Dolayısıyla, antibiyotik duyarlılık testlerinde indüklenebilir suşlar eritromisine direnç gösterir ancak klindamisine göstermez. MLSB yapısal direnci olan suşlar her iki ilaca da dirençlidir.

Uzun yıllardır, indüklenebilir klindamisin direnci (eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı) olan stafilocok yada streptokok suşlarında klindamisine dirençli olarak mı yoksa duyarlı mı verilmesi gerektiği tartışılmaktadır çünkü tedavi sırasında indüklenme sonucu seçilebilecek olan klindamisine dirençli mutantlar büyük olasılıkla tedavi başarısızlığına yol açacaktır.

Mevcut görüş genel olarak indüklenebilir dirençli stafilocokların klindamisine dirençli olarak bildirilmesini desteklemektedir. Hayvan modellerinde, klindamisin tedavisi sırasında klindamisine indüklenebilir direnç gösteren *S. aureus* suşlarının yeniden ürettiği görülmüştür. *S. aureus* için klinik başarısızlıklar da bildirilmiş olmakla birlikte tam netleşmemiştir ve klindamisin hafif deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için kullanılabilir. Dolayısıyla, indüklenebilir direncin saptan-

ması durumunda şu anki öneri, izolatin dirençli olarak bildirilmesi, ancak sonuca klindamisin bu gibi tedaviler sırasında tam direnç gelişme olasılığı olmadığından daha az ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için halen kullanılabileceğine dair bir açıklama eklenmesidir.

Streptokoklardaki önemi bu kadar açık değildir. Hayvan modellerinde klindamisin tedavisi sırasında klindamisine ayrışık dirençli suşların yeniden ürettiği ancak *S. aureus* ile görülenden daha seyrek olduğu görülmüştür. Streptokoklara yönelik klinik veriler çok az olmakla beraber, son zamanlardaki bir bildiride tedavi başarısızlıkları olabileceği belirtilmiştir. EUCAST önerileri dikkatli olunması yönündedir ve ayrışık direncin saptanması durumunda izolatin dirençli olarak rapor edilmesini ve bu gibi kısa tedaviler sırasında yapısal direnç gelişme olasılığı olmadığından rapora klindamisin, hafif deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için halen kullanılabileceğine ilişkin bir açıklama eklenmesini önermektedir.

7. Sınır değerler - Zon çapları

1. EUCAST'ta PK/PD sınır değerlerine karşılık gelen zon çapı sınır değerleri var mı?

PK/PD tablosundaki sınır değerler sadece MİK sınır değerleridir, eşdeğer zon çapı sınır değerleri yoktur.

2. EUCAST eritromisin dışındaki makrolidler için zon çapı sınır değeri vermemektedir, duyarlılığı nasıl karar veririz?

Eritromisin'in duyarlılığı diğer makrolidlere de uyarlanabilir.

3. Sınır değer tablosundaki "IP" (Türkçe dokümanda "HA") ne anlama gelmektedir?

EUCAST tablolarında bazı zon çapları sınır değerleri IP ile (HA) (in preparation-hazırlık aşamasında) değiştirilmiştir. Bunun anlamı, sınır değer şu anda geliştirilmekte olup sınır değer tablosunun daha sonraki bir versiyonunda yayınlanacak olmasıdır.

4. Niçin bazı antibiyotiklerin duyarlı zon çapları >50 mm üzerindedir?

Zon çapı sınır değerinin "S $\geq$ 50 mm" olarak verilmesi, EUCAST klinik sınır değerlerine göre "sınır dışı" bir sonuç sayılır ve bu tür içinde duyarlı bir bakteri saptanmamıştır anlamına gelir; sokak tipleri "I" olarak sınıflandırılır.

5. *Salmonella* spp. için pefloksasin tarama testi sonuçları, siprofloksasin dışındaki florokinolonlara duyarlılık sonucunu çıkarsamak için kullanılabilir mi?

Pefloksasin tarama testinin *Salmonella* spp.'de QRDR mutasyonları veya qnr ve aac6 gibi plazmid kaynaklı florokinolon direncini saptadığı gösterilmiştir ancak EUCAST *Salmonella* spp.'de sadece siprofloksasin, için sınır değer belirlemiştir.

6. Pefloksasin tarama testi *Salmonella* spp. dışındaki türlerde florokinolonlara direnci araştırmak için kullanılabilir mi?

Pefloksasin tarama testi şu ana kadar yalnızca *Salmonella* spp. için doğrulanmıştır, ancak test, 2015 yılında diğer Enterobakterler için de değerlendirilecektir.

7. *Campylobacter jejuni* ve *C. coli* için verilen EUCAST zon çapı sınır değerleri diğer *Campylobacter* türleri için kullanılabilir mi?

Hayır. *Campylobacter* spp. için EUCAST zon çapı sınır değerleri yalnızca *Campylobacter jejuni* ve *C. coli* için geçerlidir. Diğer türler için, MİK belirlenir.

8. Kalite Kontrol

1. EUCAST kalite kontrol suşlarını nereden elde edebilirim?

Kontrol suşları ulusal kültür koleksiyonlarından elde edilebilir (ATCC, NCTC, CIP, vb.). Ayrıca antibiyotik duyarlılık için malzeme sağlayan şirketler tarafından uygun biçimlerde satılmaktadır.

2. Kalite kontrol suşları hangi sıklıkta test edilmelidir?

Kontrol suşları performansları tatmin edici olana kadar (20 ardışık testte 1'den fazla kontrol sınırları dışında olmayacak) günlük olarak test edilmelidir. Test sonuçları tatmin edici olduğunda test sıklığı haftada bir olacak şekilde düşürülebilir.

3. EUCAST kalite kontrol suşlarını otomatize sistemlerin kalite kontrolünde kullanabiliyormiyim?

Etkili bir kalite kontrolünde, otomatize sistemde kullanılan dilüsyon aralıklarını içeren MİK değerleri olan suşlar gerekir. Uygun suşlar üreticilerinden sağlanabilir.

4. Kendi laboratuvarımızın duyarlılık dağılımları ile karşılaştırmak için referans duyarlılık dağılımlarını nereden bulabilirim?

Birkaç değişik kaynaktan sağlanan veriler ile oluşturulan MİK ve zon çapları için referans dağılımlar EUCAST web sayfasında (www.eucast.org) "MİK dağılımları&ECOFFlar" veya "Zon çap dağılımları&ECOFF'lar" başlığı altında bulunmaktadır.

5. Birçok otomatize sistem, beklenen MİK aralıkları ADT panelindeki aralıkta olmayan KK bakterilerinin kullanımını öneriyor.

ISO, en az bir KK bakterisinin MİK değerinin MİK panel aralığında olmasını önerir. KK bakterisinin MİK'inin paneldeki MİK değerlerinin arasında olmaması nedeniyle < ya da > olan KK sonuçlarını kabul etmek güçtür.

KK hakkında vurguladığınız konuya katılıyoruz. Otomatize sistemler de dâhil olmak üzere herhangi bir yöntemdeki MİK test aralıkları, kontrol suşları için belirtilen MİK aralığını içermelidir aksi halde kontrol etkisizdir. MİK aralıkları çoğu ticari ADT sistemlerinde olduğu gibi sınırlı ise, deneme aralığındaki MİK değerleri ile alternatif KK bakterileri mutlaka kullanılmalıdır. Farklı antibiyotikleri kapsayan birçok KK bakteriyi gerektireceğinden, pratikte bu bir sorundur. Şimdiki durumda, dağılımın dışında kalan bir kontrol, hataların saptanması için duyarlılığı bilinmeyen, kalitatif bir kontroldür ve bu nedenle iyi bir kontrol değildir.

6. Kalite kontrolü için CLSI ve EUCAST'ın önerdiği MİK aralıkları arasında neden bazen uyumsuzluklar var?

İlke olarak, CLSI ve EUCAST MİK KK aralıkları arasında farklılık olmamalıdır. Her ikisi de ISO standardı 20776-1'e dayanmaktadır ve şimdi KK aralıklarını güncellemek gerektiğinde EUCAST ve CLSI işbirliği yapmaktadır. Güncellemelerin yayınlanmasının eş zamanlı olmaması belki uyumsuzlukları açıklayabilir. Buna karşın, test koşulları farklı olduğunda, MİK ve zon çapları için KK aralıkları farklı olabilir.

7. Penisilin beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyon diskleri nasıl kontrol edilmelidir?

Enterobacteriaceae'nin antibiyotik duyarlılık testlerinde, penisilin beta-laktam-beta-laktamaz inhibitör kombinasyon disklerinin inhibitör bileşeninin kontrolü için *E. coli* ATCC 35218

(TEM-1 β -laktamaz üreten suş), önerilmektedir ve rutin KK kapsamında yer almalıdır. *E.coli* ATCC 25922, aktif bileşeni kontrol etmek için kullanılır.

9. Diğer Sorular

1. EUCAST sınır değerleri piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam için sabit konsantrasyonda betalaktamaz inhibitörü belirtmektedir. Bu sadece MİK'ler için mi geçerlidir ve bunun nedeni nedir?

Sabit konsantrasyonda inhibitör sadece MİK'ler için geçerlidir. Açıkçası bunun disklerle uygulanabileceği bir yol yoktur.

Geçmişte, beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ilişkin, inhibitör sabit bir konsantrasyonda mı kullanılmalı yoksa antibiyotiğe belirli bir oranda mı olsun tartışması olmuştur. Amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam için genellikle oran kullanılmış, piperasilin-tazobaktam ve tikarsilin-klavulanik asit için sabit inhibitör konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu uyumsuzluğun hiçbir mantığı yoktur ve artık sabit konsantrasyonda inhibitörün uygun olduğu kabul edilmekte ve tüm inhibitör kombinasyonlarına uygulanmaktadır. Bazı gruplar geçmişteki verilerle amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam için oran kullanımını sürdürürken, EUCAST hatanın devam ettirilmesini ve sabit konsantrasyona değiştirilmesini önermektedir. Amaç, aktif antibiyotiğin MİK değerinin inhibitör varlığında değişip değişmediğini belirlemektir. Amoksisilin:klavulanik asit oranı farklı farmasötik preparatlarda farklı olabilir ve hastada enfeksiyon yerinde sabit 2:1 oranında olmaz. Oran kullanmak şu anlama gelir; aktif ilacın MİK'i arttıkça inhibitörün de konsantrasyonu artar, ki bu klinik olarak ulaşılmayacak bir konsantrasyondur.

Bu aynı zamanda gradiyent testleri için geçerlidir ve EUCAST'ta MİK saptarken sadece sabit inhibitör konsantrasyonu içeren gradiyent testleri kullanılabilir.

2. EUCAST karbapenemaz üreten suşları doğrulamak için standart fenotipik/genotipik yöntemler önerecek mi?

2013'de, "direnç mekanizmalarının saptanması ve özgül dirençlerin klinik ve/veya epidemiyolojik önemi için EUCAST kılavuzu" EUCAST web sitesinde kullanıma sunuldu. (<http://www.eucast.org/resistancemechanisms/>)

3. EUCAST'ın sık güncellemelerine laboratuvar nasıl yanıt vermelidir?

EUCAST, 2012 yılından itibaren yılda bir sınır değer tablolarının bir güncellemesini yayınladı. Her yıl, aralık ayının başında yorumlar için tabloların bir ön sürümü yayınlanacak ve her yıl 1 Ocak'ta tabloların son sürümü yayınlanacak. Bir önceki tablodan farklı olan tüm değişiklikler soluk sarı olarak vurgulanacak.

4. EUCAST MİK ve zon çapı dağılımı sitesinde ND kısaltması ne anlama gelmektedir?

ND, ECOFF değeri "tanımlı değil" anlamına gelir. Bu durum dağılımda çok az izolat olduğundan ya da veri yeterince tekrarlanabilir veya yeterince açık bir ECOFF ayarlamak için yeterli olmadığından olabilir. Ek dağılımlar sürekli olarak veri tabanına eklenmekte ve yeni verilerin ışığında gözden geçirilmektedir. Böyle bir incelemeden sonra ECOFF tanımlanabilir ve ND'nin yerine konur.

5. EUCAST sınır değer tablolarına göre, amoksisilin-klavulanik asit MİK'leri sabit konsantrasyonda klavulanik asit (2 mg/L) ile test edilmelidir. Gradyent testler sabit konsantrasyonda klavulanik asit ile yapılabilir mi?

Amoksisilin gradient MİK testlerinin sabit konsantrasyonda klavulanik asit ile yapılamaması için bir neden yoktur, aynı şekilde piperasilin-tazobaktam sabit konsantrasyonda tazobaktam ile test edilmektedir. Günümüzde, sabit klavulanik asit konsantrasyonu içeren amoksisilin-klavulanik asit gradient test şeritleri tüm üreticilerde mevcut değildir. 2:1 oranında amoksisilin-klavulanik asit içeren gradient testler sabit konsantrasyon içerenlerin yerine kullanılamaz, özellikle daha dirençli izolatlarda MİK değerleri 2:1 oranında düşük olabilir. Amoksisilin-klavulanat ve ampisilin-sulbaktam için sabit inhibitör konsantrasyonlu gradient testleri en az bir üreticide mevcuttur, bakınız: <http://www.EUCAST.org/antiMikrobialsusceptibilitytesting/complianceofmanufacturers/>

6. “Diğer streptokoklar” grubunun yerine niçin “viridans streptokoklar” getirildi ve hemolitik olmayan izolatlarda ne yapacağız?

EUCAST sınır değer tablolarında “diğer streptokoklar” “viridans grup streptokoklar” olarak değiştirilmiş olup, “viridans grup streptokoklar” daha bilimsel bir tanımlamadır. Pratikte, içerdiği bakteriler değiştirilmemiştir. Viridans Grubu 30’un üstünde tür içeren geniş bir gruptur. *S. salivarius*, *S. bovis*, *S. mitis*, *S. mutans* ve *S. anginosus* grubu ki bunların her biri birden fazla türü içerir. Viridans gruptaki türlerin bazıları nonhemolitik olabilir. Diğerleri çoğunlukla alfa hemolitik, ve aslında anginosus grubundakilerin bazıları beta hemolitik olabilir. Klinik olarak anlamlı non-hemolitik streptokokların çoğu viridans grubu olacaktır.

7. EUCAST’ın şirketler için otomatize AST sistemlerinin gelişiminde danışman rolü var mı?

EUCAST’ın ticari ADT sistemlerinin gelişiminde danışmanlık rolü yoktur. Ancak, EUCAST ADT sistemlerine ilişkin yorum yapar ve sistemlerinin EUCAST kılavuzlarına uygunluğunun

ticari şirketlerin sorumluluğu altında olduğunu açıkça belirtir.

8. EUCAST iki kat seyreltilmiş konsantrasyonların kısaltmalarının kullanımında tutarlı değildir. MİK değeri 0,125 çıkan bir mikroorganizma EUCAST sınır değer listesinde $S \leq 0,12$ ise nasıl değerlendirilmeli?

Uluslararası alışkanlığa göre MİK dilüsyon serileri 1 mg/L’ın üst ve altında iki kat dilüsyona dayanır. 0,25 mg/L’nin altındaki dilüsyonlar, çoklu ondalık basamağa sahip konsantrasyonlara yol açar. Bu dilüsyonların bazıları için kullanılan kısaltmalarda bazı farklılıklar vardır, büyük ölçüde MİK değerlerinin saptanması için dilüsyonların nasıl hazırlandığına bağlıdır. EUCAST matematiksel olarak doğru olan aşağıdaki kısaltmaları kullanmaya karar vermiştir. EUCAST dökümanları güncellendiğinde kararlaştırılan terminoloji uygulanacaktır.

Konsantrasyon (mg/L)	EUCAST terminoloji	Diğer alternatifler
0.125	0.125	0.12
0.0625	0.06	0.064
0.03125	0.03	0.032
0.015625	0.016	0.015
0.0078125	0.008	-
0.00390625	0.004	-
0.001953125	0.002	-

9. EUCAST sınır değer tablosunda viridans grup streptokoklarda eritromisin için sınır değeri olmamasına karşın indüklenebilir klindamisin direncinin varlığını saptamak için eritromisinin, duyarlılık testlerine dahil edilebileceği önerilmiştir. Bu nasıl mümkün olabilir?

Eritromisin 15 µg diski, sadece eritromisin diskine komşu klindamisin inhibisyon zonundaki düzleşme şeklinde gösterilen indüklenebilir klindamisin direncini saptamak için duyarlılık testine dâhil edildi. Eritromisin duyarlılığı eritromisin zon çapından saptanamaz.

YAZARLARA BİLGİ

- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin yayın organı olup ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu sunumu, bilimsel haberler, bilimsel kitap ve dergi tanıtım yazıları ile okuyucu mektuplarını yayımlayan hakemli bir dergidir.
- Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.
- Yazılar Türkçe olarak yollanmalıdır.
- Yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yayımlanması istenen metnin dayandığı çalışma, daha önce bir yerde yayımlanmamış ya da yayımlamak üzere teslim edilmiş veya kabul edilmiş olmamalıdır. Özet biçiminde yayımlanmış bir ön bildirinin bitmiş biçimine yer verilebilir.
- Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği forma uymayan yazılar, daha ileri bir inceleme gerektirmeksizin yazarlarına iade edilir. Bu nedenle gereksiz yere zaman ve emek kaybına yol açılmaması için, yazı sahipleri dergi kurallarını dikkatli incelemek zorundadır.
- Dergi kurallarına uygunluğuna karar verilen yazılar konu ile ilgili kişilerden en az iki hakeme gönderilir ve hakemlerden yayına uygun olup olmadığı konusunda görüşleri alınır. Düzeltme isteniyorsa tekrar yazara gönderilir ve düzeltmelerin bir ay içinde yapılması gerekir. Bu incelemeden geçen yazılar, Yayın Kurulu tarafından tekrar değerlendirilir ve basılacağı yer ve sayı kararlaştırılır.
- Danışma ve Yayın Kurulları; düzeltme, kontrol ve dizgi aşamasında yayıncı, yazılarda düzeltme yapmak, biçiminde değişiklikler istemek ve yazarları bilgilendirerek kısaltma yapmak yetkisine sahiptir. Yazarlardan istenen değişiklik ve düzeltmeler yapılana kadar, söz konusu yazılar yayın programına alınmayacaktır.
- Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün bir başka yerde yayımlanması söz konusu olursa editörlere bilgi verilmesi zorunludur.
- Yayımlanması kabul edilmeyen metinler geri verilmez.

Başvuru

- Sadece on-line başvurular kabul edilir.
- Tüm yazılar .doc formatında word dosyası şeklinde **tmcdeditor@gmail.com** adresine yollanmalıdır.
- Başvurularda, tüm yazarların adları ve adresleri, açık olarak yazılmalıdır. Ayrıca, yazının tüm yazarlar tarafından onaylandığını ve daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığını ve telif hakkının dergiye bırakılacağını belirten ve tüm yazarlar tarafından imzalanmış web sayfasındaki belgenin (Copyright-Telif) on-line olarak ve posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalarla ilgili olarak etik kurulların onaylarının ve gönüllülerden alınmış yazılı onam formlarının da on-line olarak ve posta ile aşağıdaki adrese gönderilmesi zorunludur.

Prof. Dr. Çağrı Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Morfoloji Binası
Kınıklı / Denizli
Tel: 0 (258) 296 24 91
E-posta: tmcdeditor@gmail.com

Metin Çeşitleri

- Özgün Araştırma:** En çok 15 sayfa; gerekli ve uygun sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 250 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce özetler; Türkçe ve İngilizce en az 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Derleme:** En çok 20 sayfa; 1-4 şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 200 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce özetler; en az 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Mini Derleme:** En çok 10 sayfa; 1-4 şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 50 kaynak; 200 sözcük içeren Türkçe ve İngilizce özetler; en az 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Olgu Sunum:** En çok 5 sayfa; yeterli sayıda şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik; en çok 50 kaynak; 200 sözcüğü geçmeyen İngilizce-Türkçe özet; en az 3 anahtar sözcük ve ana metinden oluşmalıdır.
- Editöre Mektup:** Daha önce yayımlanmış olan bir yazı hakkında olabilir. Yeni bir araştırmaya ait bulguların bildirilmesi durumunda ise en çok 2 sayfa, çok gerekli durumlarda 1 şekil/tablo/fotoğraf/resim/grafik ve en çok 5 kaynak içerebilir.

Metin Bölümleri

1. Başlık Sayfası

- Yazının kısa, açık ve içeriği tam yansıtır Türkçe başlığı
- Türkçe başlık ile birebir uyuşan İngilizce başlık
- Yazarların adları
- Yazarların çalıştığı merkezler
- İletişimden sorumlu yazarın; adı, adresi, telefon-faks numarası ve e-posta adresi
- Araştırma daha önce bir bilimsel toplantıda bildiri (sözlü veya poster) olarak sunulmuş ise, bu bilgi toplantının adı ve tarihiyle birlikte belirtilmelidir.

2. Özet Sayfası

- Türkçe ve İngilizce özetler başlık sayfasından sonraki sayfada yer almalıdır ve bire bir uyumlu olmalıdır.
- Özetler yazının türüne uygun sayıda sözcük içermelidir.
- Türkçe özeti arkasından Türkçe anahtar sözcükler (en az 3 sözcük), İngilizce özeti ardından İngilizce anahtar sözcükler (en az 3 sözcük) gelmelidir.
- Özgün araştırma metinlerinde hem Türkçe hem de İngilizce özetler bölünmüş olmalıdır. Amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerine ayrılmalıdır.
- Olgu sunumu, derleme, editöre mektup gibi diğer metin çeşitlerinde bölümlü özet hazırlamaya gerek yoktur.
- Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.

3. Ana Metin Sayfaları

- Ana metin sayfaları, metin çeşidine göre bölümlendirilmelidir. Özgün araştırmalar amacın belirttiği giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve tartışma kısımlarından oluşmalıdır. Bulgu ve tartışmanın kısa olduğu metinlerde iki başlık birleştirilerek de aktarılabilir. Olgu sunumu amacın belirtildiği kısa bir girişten sonra detaylı olgu ve tartışmadan oluşmalıdır. Derlemelerde önce kısa bir giriş yapılmalıdır ve ardından derlemenin konusuna uygun oluşturulmuş bölümleri kapsamalıdır.

- Mikroorganizma adları ve MİK veya PFGE gibi kısaltmalar ilk kullanıldıklarında tam olarak, açık şekilleriyle yazılmalı mikroorganizma adı daha sonraki kullanımlarda cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmalıdır. *Staphylococcus aureus* S. aureus gibi.
 - *Escherichia coli* ve *Entamoeba coli* gibi, kısaltmaları aynı olacak adlar aynı yazıda geçtiğinde yazı boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Stafilokok, streptokok gibi sadece cins adı geçen cümlelerde dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.
 - Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir. Üç hasta, suşların 28'i gibi. Mümkün olduğunca cümlelere sayılarla başlanmamalıdır.
 - Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle yazılmalıdır. Bakteri tanımlamasında ise küçük harf kullanılmalıdır. Örneğin gram negatif kok yazılmalıdır. Negatif / pozitif kelimeleri açık olarak yazılmalı; (-) veya (+) kısaltmaları kullanılmamalıdır.
- 4. Teşekkür ve Diğer Vurgular**
- Bir teşekkür yazısı varsa Kaynaklar'dan önce olmalıdır.
 - Çalışma kazanılmış bir burs veya proje ile tamamlanmışsa belirtilmelidir.
- 5. Kaynaklar**
- Kaynaklar listesinde yer alan kaynakların tamamının metin içinde kullanılmış olması gereklidir.
 - Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metin içinde cümle sonuna konacak parantez içine Arap rakamları ile yazılmalıdır. Örneğin; gönderilmiştir (1,5,6).
 - Metinde kaynak verilirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Örneğin; Smith ve Gordon'a (4) göre
 - Henüz yayınlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır.
 - Dergimiz, başka çalışmalarda bildirilen kaynakların aktarma şeklinde kullanılmasını kabul etmemektedir. Bir kaynağın aslından yararlanılmamış olduğu düşünüldüğünde, yazarından söz konusu kaynak ya da kaynakların ilk sayfalarının fotokopilerini göndermesi istenir. Yazarlar tarafından doğrulanmayan kaynaklar dizgi aşamasında yazıdan ayıklanacaktır.
 - Kaynaklarda, yazar sayısının altı veya daha az olması durumunda tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Yazar sayısının altıdan fazla olması durumunda ise ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde ise "et al." ilave edilmelidir.
 - Dergi isimlerinin kısaltılması Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılmalıdır (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Index Medicus'ta bulunmayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
 - Dergide kaynaklar yazılırken aşağıdaki örnekler esas alınmalı; noktalamalar, kelime ve harf aralıkları, büyük harfler, dergi ve cilt numarası buna göre düzenlenmelidir.

Örnekler

A. Makaleler

- Standart Dergi Makalesi: Davies J, Courvalin P. Mechanisms of resistance. *Amer J Med* 1977; 62:868-72.

- Dergi Ekinde (Supplement) yer alan makale: Frumin AM, Jennings H. Functional asplenia. *J Infect Dis* 1992; 165 (Suppl 1):S156-8.
- Yazarı verilmemiş makale: Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981; 283:628.
- Elektronik formatta makale: Mansur T, Artunkal S. *Fusarium oxysporum* infection of stasis ulcer: eradication with measures aimed to improve stasis. *Mycosis* 2009 (DOI: 10.1111/j.1439 0507.2009.01800.x)

B. Kitaplar

- Kitap: Pelczar MJ, Chan ACS, Krieg S. Microbiology. 5th ed. New York: McGraw Hill Co, 2003. Bir kuruluş tarafından yayımlanmış olan kitaplarda basımının değil, yayımlanan kuruluşun adı ve varsa yayın numarası kullanılmalıdır. Örneğin "İstanbul Tıp Fakültesi Yayın No 20, 1956." gibi.
- Kitap Bölüm: Cade AR, Gump WS. The bisphenols. In: Reddish GF, Davies J, eds. Antiseptics, Disinfectants and Fungicides. 2nd ed. Philadelphia: Lea Febiger, 1957: 1657-9.
- Kongre Konuşma, Bildiri Özeti: Seyer A, Yaman M. Çeşitli besiyerlerinde *Candida* türlerinin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. XI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 21-25 Ekim 2008, Antalya: Türkiye. Sayfa 509.
- Tez: Küçüker M. Mikoplazmalar [doktora]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1986.

C. Sanal Ortam

- Web sitesi: World Health Organization. Global strategy. Geneva: World Health Organization. 2001 [http://www.who.international].

6. Şekil, Tablo, Fotoğraf, Resim, Grafik

- Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler ana metin içine yerleştirilmiş halde gönderilmemelidir. Tablolar, kaynaklardan sonra her sayfada bir tablo olacak şekilde yazının gönderildiği dosya içinde olmalıdır. Diğer dökümanlar ise ayrı dosyalar halinde gönderilmelidir.
- Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler Arap rakamları ile numaralandırılmalı ve yazı içinde geçtiği yerler belirtilmelidir.
- Tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne, sol kenardan başlanarak yazılmalı ve tablo sıra numarasından sonra nokta kullanılmalıdır. Örneğin; **Tablo 1.** E.coli izolatlarının MİK dağılımları, gibi.
- Tablolarda kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır.
- Tablolarda metnin tekrarı olmamalıdır.
- Şekil, fotoğraf, resim ve grafiklere ait açıklamalar ana metinle beraber en sona eklenerek yollanmalıdır.
- Şekillerde ölçü önemli ise üzerine cm veya mm'yi gösteren bir ölçek çizgisi konmalıdır.
- Fotoğraflar tanınmayı engelleyecek şekilde olmalı ve hastalardan yazılı onam alınmalıdır.
- İsim, baş harfler, hastane kayıt numarası gibi kimlik bilgileri yazılmamalıdır.
- Renkli resim için yazarlardan ayrıca ücret talep edilir.
- Tablo, şekil, fotoğraf, resim ve grafikler gibi dökümanlar başka bir yayından alıntı ise yazılı baskı izni mutlaka gönderilmelidir.

