

CLSI'dan EUCAST'e Geçişte Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

The Comparison of Antibiotic Susceptibilities of Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates in Transition from CLSI to EUCAST

Serap SÜZÜK¹, Banu KAŞKATEPE², Havva AVCIKÜÇÜK³, Sebahat AKSARAY⁴, Ahmet BAŞUSTAOĞLU⁵

¹ Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı, Ankara.

¹ Public Health Institution of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

² Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Ankara University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Ankara, Turkey.

³ Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

³ Ankara 29 Mayıs State Hospital, Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

⁴ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

⁴ Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁵ Girne Amerikan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Girne, KKTC.

⁵ Girne American University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Girne, TRNC.

Geliş Tarihi (Received): 16.04.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 16.08.2015

ÖZ

Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) sonuçlarına göre enfeksiyonların tedavi protokollerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç sorununun kontrol altına alınmasında önemlidir. ADT için dünyada yaygın olarak kullanılan iki standart mevcuttur. Bu standartlardan biri, yıllardır ülkemizde kullanılan "Clinical Laboratory Standards Institute" (CLSI), diğeri ise Avrupa Birliği'ne üye birçok ülkede kullanılan ve 2015 yılında ülkemizde kullanıma giren "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) standardıdır. EUCAST standartlarının ülkemizde kullanıma girmesi ile muhtemel direnç profillerinde bazı değişiklikler olabilecektir. Bunun nedeni EUCAST standartlarının, CLSI (2009) standartları ile kıyaslandığında özellikle gram-negatif basillerde daha yüksek klinik duyarlılık sınır değerlerine sahip olmasıdır. CLSI 2009 yılından sonraki sürümlerinde zon çaplarında büyük değişikliklere gitmiş ve iki standart arasındaki farklılıklar asgari düzeye indirilmiştir. Bilindiği üzere, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) için kullanılan ampirik tedavinin belirlenmesinde, lokal epidemiyolojik verilerin önemi büyüktür. Bu çalışmada, ÜSE etkeni *Escherichia coli* izolatlarının, mevcut antibiyotik duyarlılık zon çaplarının, iki standarda göre lokal epidemiyolojik veri-

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Serap Süzük, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı, Adnan Saygun Caddesi No:55, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye.
Tel (Phone): +90 312 565 5771, **E-posta (E-mail):** serapsuzuk@gmail.com

lerdeki farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, komplike olmayan akut ÜSE etkeni olarak izole edilen 298 *E.coli* suşu dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve BBL Crystal E/NF ID System (Becton Dickinson, USA) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılık testi zon çapları CLSI 2014 ve EUCAST 2014 standartlarına göre değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede, amikasin (%100) ve trimetoprim-sülfametoksazol (%63.09) duyarlılık oranlarının her iki standarda göre de aynı olduğu bulunmuştur. Buna karşın CLSI ve EUCAST'e göre duyarlılık oranları, gentamisin (sırasıyla, %91.95, %84.56; $p=0.004$), sefuroksim aksetil (sırasıyla, %20.13, %77.18; $p=0.000$) ve levofloksasin (sırasıyla, %73.83, %67.11; $p=0.044$) için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar göstermiştir. Ampisilin (sırasıyla, %32.89, %36.24; $p=0.219$), ampisilin-sulbaktam (sırasıyla, %65.77, %69.13; $p=0.216$), siprofloksasin (sırasıyla, %72.48, %71.14; $p=0.392$) ve imipenem (sırasıyla, %94.63, %95.30; $p=0.426$) için ise duyarlılık oranları arasında bulunan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu geçiş sürecinde, antibiyotik duyarlılık oranlarındaki değişimler dikkate alınarak, klinisyen ile mikrobiyoloji laboratuvarı arasındaki işbirliği ön planda tutulmalı ve lokal sürveyans çalışmalarının sürekliliği sağlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*; antibiyotik duyarlılık testi; Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI); European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

ABSTRACT

Determination of treatment protocols for infections according to antimicrobial susceptibility test (AST) results is important for controlling the problem of antibiotic resistance. Two standards are widely used in the world. One of them is Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standards used in Turkey for many years and the other is the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards which is used in European Union member countries and came into use in 2015 in Turkey. Since the EUCAST standards had higher clinical sensitivity limits particularly for gram-negative bacilli compared to CLSI (2009) standards, there will be some changes in antibiotic resistance profiles of Turkey with the use of EUCAST. CLSI has changed zone diameters after 2009 versions and the differences between the two standards were brought to a minimum level. Knowledge of local epidemiological data is important to determine empirical therapy which will be used in urinary tract infections (UTI). The aim of this study was to determine the differences of antibiotic susceptibility zone diameters based on our local epidemiological data among uropathogenic *Escherichia coli* isolates according to EUCAST 2014 and CLSI 2014 standards. A total of 298 *E.coli* strains isolated from urine samples as the cause of uncomplicated acute UTI agents, were included in the study. Isolates were identified by conventional methods and with BBL Crystal E/NF ID System (Becton Dickinson, USA). AST was performed with Kirby Bauer disk diffusion method and results were evaluated and interpreted according to the CLSI 2014 and EUCAST 2014 standards. According to the results, susceptibility rates of isolates against amikacin (100%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (63.09%) were identical in both standards. However, statistically significant differences were observed between CLSI and EUCAST standards in terms of susceptibilities against gentamicin (91.95% and 84.56%, respectively; $p=0.004$), cefuroxime axetil (20.13% and 77.18%, respectively; $p=0.000$) and levofloxacin (73.83% and 67.11%, respectively; $p=0.044$). No statistically differences between two standards for ampicillin (32.89% and 36.24%, respectively; $p=0.219$), ampicillin-sulbactam (65.77% and 69.13%, respectively; $p=0.216$), ciprofloxacin (72.48% and 71.14%, respectively; $p=0.392$) and imipenem (94.63% and 95.30%, respectively; $p=0.426$) were determined. In this transitional period, continuity of cooperation between the clinician and microbiology laboratory should be kept forefront and the maintenance of local surveillance studies should be provided by taking into account the changes in antibiotic susceptibility results.

Keywords: *Escherichia coli*; antibiotic susceptibility test; Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI); European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

GİRİŞ

Antibiyotik direnç sorunu, hem halk sağlığı hem de sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar açısından önemli bir sorundur. Antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) sonuçlarına göre enfeksiyonların tedavi protokollerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç sorununun kontrol altına alınmasında önemlidir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı ise ADT'nin doğru bir şekilde yapılması, sonuçların yorumlanması ve raporların hastaya, hekime veya hasta yakınlarına bildirilmesinde kritik bir role sahiptir^{1,2}. Direnç sorunlarından kaynaklı tedavi başarısızlıklarının kontrol altına alınabilmesi için; ADT'nin yapılmasında, yorumlanmasında ve raporlanmasında standardizasyon sağlanmalıdır. Standardizasyon; ulusal bazda direnç profillerinin belirlenmesinde, uluslararası platformlarda direnç profillerinin kıyaslanmasında ve uluslararası süveyans sistemlerinde yer alabilmek için önemlidir. Bu amaçla ADT için dünyada yaygın olarak kullanılan iki standart mevcuttur. Bu standartlardan biri, yıllardır ülkemizde kullanılan "*Clinical Laboratory Standards Institute*" (CLSI), diğeri 2015 yılından itibaren Avrupa Birliği'ne üye birçok ülkede kullanılmaya başlanan "*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*" (EUCAST) önerileridir^{1,2}. Coğrafi açıdan komşumuz olan ülkelerin çoğunda EUCAST standartlarının kullanılması ve üyesi olduğumuz uluslararası süveyans sisteminde ADT sonuçlarımızın kıyaslanması amacıyla EUCAST standartlarının kullanımı büyük önem taşımaktadır.

EUCAST standartlarının ülkemizde kullanıma girmesi ile muhtemel direnç profillerinde bazı değişiklikler olabilecektir. İki standardın çalışma prensiplerindeki farklılıklardan dolayı, bu değişikliklerin olması muhtemeldir. Evrensel boyutta bir birliktelik sağlayabilmek adına CLSI, 2009 yılından sonraki rehberlerinde yöntem değişikliğine gitmiş ve iki standart arasındaki farklılıklar asgari düzeye indirilmiştir³. Bu çalışmada, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının, ADT'deki antibiyotik duyarlılık zon çaplarının iki standarda göre değerlendirilmesi ve olabilecek muhtemel farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu değişimin, lokal epidemiyolojik verilerde oluşturabileceği farklılıkların da ortaya konması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 2013-Mart 2014 tarihleri arasında, Kırıkkale Yüksek İhtisas Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına ÜSE tanısı ile gönderilen 2268 idrar örneğinden, komplike olmayan akut ÜSE etkeni olarak izole edilen 298 (%54.9) *E.coli* izolatı dahil edildi. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar (KlasMed, Türkiye) ve Eosin-Metilen-Blue (EMB) (KlasMed, Türkiye) agara kantitatif yöntemle ekilerek 37°C'de 18-20 saat inkübe edildi. Laktoz pozitif ve metalik röfle veren koloniler Kligler demir agar, sitrat agar, üre besiyeri gibi klasik ortamlarda değerlendirilerek ve BBL Crystal E/NF ID System (Becton Dickinson, ABD) ile çalışılarak *E.coli* olarak tanımlandı. Bakterilerin 0.5 MacFarland bula- nıklığında süspansiyonu hazırlanarak CLSI ve EUCAST kriterlerine göre Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agara (KlasMed, Türkiye) ekimi yapıldı. İzolatların 18-24 saatlik inkübasyonundan sonra milimetrik cetvel ile inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi. Sonuçlar hem CLSI 2014 M100-S24⁴ hem de EUCAST 2014⁵ standartlarına göre yorumlandı (Tablo I). Çalışmada CLSI standartlarına göre orta duyarlı bulunan

izolatlar dirençli kabul edildi. Çalışmaya ait tüm testler çalışmanın yapıldığı tarihler arasında Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesinde çalışıldı.

Çalışmada kullanılan besiyerleri, bakteri tanımlama testi ve antibiyotik duyarlılık testinde kullanılan besiyerlerinin ve disklerin kalite kontrolü, *E.coli* ATCC 25922 suşuyla hem CLSI hem de EUCAST önerilerine göre yapıldı.

Veriler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testi kullanıldı ve %95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 298 *E.coli* izolatının antibiyotik duyarlılık test sonuçları, hem CLSI hem de EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiş ve her birisi ile elde edilen duyarlılık oranları, karşılaştırmalı olarak, istatistiksel değerlendirme sonuçları ile birlikte Tablo II'de gösterilmiştir.

İki standarda göre yapılan değerlendirmede, gentamisin ($p = 0.004$), sefuroksim aksetil ($p = 0.000$) ve levofloksasin ($p = 0.044$) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Diğer antibiyotikler arasında ya hiç fark bulunmamış (amikasin, trimetoprim-sülfametoksazol) ya da istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklar saptanmıştır (ampisilin, ampisilin-sulbaktam, siprofloksasin, imipenem).

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi genellikle çok karmaşık olmamasına rağmen, hatalı ve yanlış yaklaşımlar, ÜSE etkeni bakterilerin antibiyotik direncinde artışa neden olmaktadır. Tüm dünyada ve ülkemizde ÜSE etkeni olan *E.coli* bakterisine yönelik ampirik olarak sıklıkla trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), kinolonlar, amoksisilin-klavulanat gibi antibiyotikler reçete edilmektedir⁶. Ülkemizde de, CLSI verilerine göre yapılan kısıtlı ve yorumlu antibiyogram test sonuçlarına göre sıklıkla grup A (ampisilin, sefozilin ve gentamisin veya tobramisin) ve grup U'da (fosfomisin, norfloksasin veya ofloksasin, nitrofurantoin, sulfizoksazol, trimetoprim) yer alan antibiyotikler ampirik tedavide kullanılmaktadır. Bununla beraber grup A'da yer alan antibiyotiklerin dışında, sıklıkla grup B'de yer alan siprofloksasin ve SXT de kullanılmaktadır⁴. Ülkemizde 2015 yılı sonunda, ADT için kullanılan CLSI standardının yerine EUCAST standardına geçilmesi kararlaştırılmıştır. Bu süreç içinde lokal ve ulusal epidemiyolojik verilerimizde farklılıkların ortaya çıkması muhtemeldir. Bu çalışmada, CLSI ve EUCAST'de disk içeriği aynı olan antibiyotiklerin iki standarda göre duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ampirik tedavi, hastanın bireysel özellikleri ile birlikte epidemiyolojik verilere dayalı yerel duyarlılık oranlarına göre planlanan bir tedavi yöntemidir⁷. Genellikle özgül enfeksiyonlar veya özgül patojenlerin ampirik tedavisinde, antibiyotik direnci belli bir eşiği aşmadığı sürece önerilmektedir. Örneğin, sistitin ampirik tedavisinde kullanılacak bir antibiyotiğin, %80 duyarlılık oranına sahip olması beklenmektedir⁸. Tedavi protokollerinin belirlenmesinde epidemiyolojik veriler, en az standartlar kadar değer taşımaktadır. Bu

Tablo 1. Çalışmada Test Edilen Antibiyotiklerin Disk İçeriği ile CLSI (2014) ve EUCAST (2014) Sınır Değerleri									
Sıra no	CLSI'a göre bildirim grubu	Antibiyotik diski adı	CLSI ve EUCAST disk içeriği (µg)	CLSI-2014		EUCAST-2014		Dirençli	Dirençli
				Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı		
1	A	Ampisilin	10	≥ 17	14-16	≤ 13	≥ 14	< 14	< 14
2	A	Gentamisin	10	≥ 15	13-14	≤ 12	≥ 17	< 14	< 14
3	B	Amikasin	30	≥ 17	15-16	≤ 13	≥ 16	< 13	< 13
4	B	Ampisilin-sulbaktam	10/10	≥ 15	12-14	≤ 11	≥ 14	< 14	< 14
5	B	Sefuroksim aksetil	30	≥ 23	15-22	≤ 14	≥ 18	< 18	< 18
6	B	Siprofloksasin	5	≥ 21	16-20	≤ 15	≥ 22	< 19	< 19
7	B	Levofloksasin	5	≥ 17	14-16	≤ 13	≥ 22	< 19	< 19
8	B	İmipenem	10	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 22	< 16	< 16
9	B	Trimetoprim-sülfametoksazol	1.25/23.75	≥ 16	11-15	≤ 10	≥ 16	< 13	< 13

Tablo II. CLSI ve EUCAST Standartlarına Göre Duyarlı Bulunan İzolatların Sayı ve Yüzdeleri

Sıra no	Antibiyotikler	Duyarlı bulunan izolat sayısı (%)		p değeri
		CLSI	EUCAST	
1	Ampisilin	98 (32.89)	108 (36.24)	0.219
2	Gentamisin	274 (91.95)	252 (84.56)	0.004
3	Amikasin	298 (100.00)	298 (100.00)	
4	Ampisilin-sulbaktam	196 (65.77)	206 (69.13)	0.216
5	Sefuroksim aksetil	60 (20.13)	230 (77.18)	0.000
6	Siprofloksasin	216 (72.48)	212 (71.14)	0.392
7	Levofloksasin	220 (73.83)	200 (67.11)	0.044
8	İmipenem	282 (94.63)	284 (95.30)	0.426
9	Trimetoprim-sülfametoksazol	188 (63.09)	188 (63.09)	

nedenle hem klinisyenler hem de mikrobiyoloji uzmanları, kendi lokal epidemiyolojik verilerini bilmeli ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde, standartlar ile epidemiyolojik verileri birlikte değerlendirmelidirler⁹.

Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminde, klinik sınır değerlerin belirlenmesinde CLSI ve EUCAST farklı yöntemler kullanılmaktadır. CLSI, hata oranı sınırlandırılmış yöntem uygulamakta olup bazen bir ara bölge değerlendirmesine gerek duyar ve bunu antibiyotik duyarlılık test sonuçlarında "orta duyarlı" olarak yorumlar^{4,5}. Ayrıca CLSI, sadece klinik sınır değerler doğrultusunda bilgi vermekte olup, antibiyotiğin rutin dozlarda ulaştığı kan konsantrasyonlarına göre etken mikroorganizmanın etkisizleştirilip etkisizleştirilemediği hakkında bilgi sağlar². EUCAST'de ise, klinik sınır değer yanında epidemiyolojik eşik değer (epidemiological cut off, ECOF) ile beraber antibiyotiğin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerine göre MİK temelli zon çapı histogram tekniği kullanılır^{5,10}. Bu özelliklerinden dolayı EUCAST, zon çapı ve MİK klinik sınır değerleri açısından daha şeffaftır⁵. Klinik sınır değerler açısından kıyaslandığında, disk difüzyon zon çapları EUCAST 1.3 (genel olarak değişmemiş olan EUCAST 2.0 ve 3.1)'de CLSI 2009 (hatta güncellenen CLSI 2010-2013 dahil) ile kıyaslandığında sıklıkla daha yüksektir^{5,11-15}. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının raporlanmasında, standartlarda yapılan değişikliklerin önemli etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır¹⁶⁻¹⁹. CLSI'dan EUCAST'e geçiş sürecinde, kümülatif antibiyogram sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada; özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerinde sefalosporin grubu antibiyotiklerin duyarlılık sonuçlarında değişikliklerin önemli olduğu, ancak bu değişikliklerin değerlendirilmesinde lokal epidemiyolojik verilerin de dikkate alınması gerekliliği vurgulanmaktadır⁹.

Çoklu direnç gösteren gram-negatif bakterilerin ADT'lerinde, CLSI 2009 ile EUCAST 2011 standartları arasında dirençli suşların direnç oranında artış olduğu belirtilmektedir³.

Kan kültüründen elde edilen izolatların ADT sonuçlarının iki standarda göre karşılaştırıldığı bir çalışmada²⁰, bizim çalışmamızda elde edilen benzer farklılıklar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ayrıca, imipenem duyarlılık oranları CLSI'a göre %94.63 EUCAST'e göre %95.30 olarak belirlenirken, başka bir çalışmada³ da imipenem duyarlılık oranlarının iki standarda göre sırasıyla %88 ve %89 olduğu gözlenmiştir.

Yaptığımız değerlendirmede, amikasin ve SXT duyarlılığında CLSI ve EUCAST arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak, ampisilin, ampisilin-sulbaktam ve imipenemin EUCAST standardındaki duyarlılık oranlarının, CLSI duyarlılık oranlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, gentamisin, siprofloksasin ve levofloksasinin duyarlılık oranlarının da, CLSI duyarlılık oranlarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık, bu üç antibiyotik arasında sadece levofloksasin için saptanmıştır (Tablo II). Elde edilen verilerde en çarpıcı farklılık, ÜSE tedavisinde çocuklarda da sıklıkla kullanılan sefuroksim aksetil duyarlılığında izlenmiştir. CLSI'a göre *E.coli* izolatlarının sefuroksim aksetile karşı duyarlılık oranı %20.13 iken, EUCAST standardına göre antibiyotik duyarlılık oranı %77.18'dir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde uygulanan standartların, bakterilerin antibiyotik duyarlılığında kümülatif değişikliklere yol açtığı ve mutlaka lokal olarak antibiyotik duyarlılıklarına yönelik surveyans verilerinin toplanması gerekliliği vurgulanmaktadır²¹. Bu çalışma ve ileride yapılacak olan benzer çalışmalar, ayrıca, EUCAST standartlarında yer almayan kısıtlı bildirim ve raporlama kurallarının belirlenmesinde de yol gösterici olabilir. Elde edilen verilere göre; ÜSE ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin duyarlılık test sonuçları arasında, her iki standart önerileri dikkate alındığında çok büyük farklılıklar yoktur. Lokal olarak kullanımı tercih edilen antibiyotiklerin, güncel ve kullanımdaki standarda göre antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının takip edilmesi ile elde edilecek epidemiyolojik verilerin, ampirik tedaviye yön verecek en önemli unsur olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu, Toraks Derg 2002; 3(1):75-88.
2. Söyletir G. EUCAST ve CLSI tercihleri: Türkiye'de nereye gitmeliyiz? Ankem Derg 2013; 27 (Ek 2): 19-20.
3. Hombach M, Wolfensberger A, Kuster SP, Böttger EC. Influence of clinical breakpoint changes from CLSI 2009 to EUCAST 2011 antimicrobial susceptibility testing guidelines on multidrug resistance rates of gram-negative rods. J Clin Microbiol 2013; 51(7): 2385-7.
4. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. M100-S23, CLSI Vol 34, No:1, 2014. Wayne, PA.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. Erişim: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf
6. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51(1): 69-76.
7. Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 2007; 27(9): 1306-12.

8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52(5): 103-20.
9. Wolfensberger A, Sax H, Weber R, Zbinden R, Kuster SP, Hombach M. Change of antibiotic susceptibility testing guidelines from CLSI to EUCAST: influence on cumulative hospital antibiograms. PLoS One; 8(11): e79130.
10. Kronvall G, Giske CG, Kahlmeter G. Setting interpretive breakpoints for antimicrobial susceptibility testing using disk diffusion. Int J Antimicrob Agents 2011; 38(4): 281-90.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Nineteenth Informational Supplement M100-S19. Wayne, PA: CLSI 2009.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement M100-S20, 2011. CLSI, Wayne, PA.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement M100-S21, 2011. CLSI, Wayne, PA.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement M100-S22, 2012. CLSI, Wayne, PA.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement M100-S23, 2013. CLSI, Wayne, PA.
16. Hombach M, Bloemberg GV, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3): 622-32.
17. van der Bij AK, van Dijk K, Muilwijk J, et al. Clinical breakpoint changes and their impact on surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bacteraemia. Clin Microbiol Infect 2012; 18(11): E466-72.
18. Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hsueh PR. Comparison of CLSI 2009, CLSI 2010 and EUCAST cephalosporin clinical breakpoints in recent clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* from the SMART Global Surveillance Study. Int J Antimicrob Agents 2010; 36(3): 293-4.
19. Rodríguez-Baño J, Picón E, Navarro MD, López-Cerero L, Pascual A. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect 2012; 18(9): 894-900.
20. Blandino G, Mastrojeni S, Inturri R, Sciacca A, Nicoletti G. Antimicrobial susceptibility of strains of *Enterobacteriaceae* isolated from bloodstream infections using current CLSI and EUCAST breakpoints. Health 2014; 6(2): 153-7.
21. Stokkou S, Tammer I, Zibolka S, Grabau C, Geginat G. Impact of minimal inhibitory concentration breakpoints on local cumulative bacterial susceptibility data and antibiotic consumption. BMC Res Notes 2014; 7: 603.