



Pozitif Sinyal Veren Kan Kültürü Şişelerinde Doğrudan Hızlı Antimikrobiyal Duyarlılık Test Yöntemi ile Elde Edilen Sonuçların Standart Disk Difüzyon Yöntemi ve Phoenix Otomatize Sistem Sonuçları ile Karşılaştırılması

Comparison of Results Obtained Directly by Rapid Antimicrobial Susceptibility Test Method in Positive Signaling Blood Culture Bottles with Standard Disk Diffusion Method and Phoenix Automated System Results

Göksele BİLİR^(ID), Emel SESLİ ÇETİN^(ID), Mümtaz Cem ŞİRİN^(ID)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Makale atfı: Bilir G, Sesli Çetin E, Şirin MC. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinde doğrudan hızlı antimikrobiyal duyarlılık test yöntemi ile elde edilen sonuçların standart disk difüzyon yöntemi ve Phoenix otomatize sistem sonuçları ile karşılaştırılması. FLORA 2024;29(1):116-128.

ÖZ

Giriş: Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDİ), mortalitesi yüksek çeşitli klinik tablolara neden olabildiği için acil tanı konulup antimikrobiyal tedaviye başlanması sağkalım açısından önemlidir. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden hızlı antimikrobiyal duyarlılık test (HADT) yöntemi ile ilgili standart öneriler "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" tarafından 2019 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada pozitif sinyal vermiş, Gram boyamasında bakteri tespit edilmiş olan kan kültürü şişelerinden EUCAST HADT yöntemi kullanılarak yapılan ADT sonuçlarının standart disk difüzyon (SDD) yöntemi ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bact/ALERT 3D kan kültürü inkübatöründe pozitif sinyal vermiş 96 kan kültürü şişesinden Gram boyama sonrası HADT işlemi uygulanmış, ayrıca kan örneklerinin katı besiyerlerine inokülasyonları sonrası üreyen izolatlar EUCAST SDD ve BD Phoenix otomatize sistemi ile test edilmiştir. Hızlı antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları her iki yöntem ile karşılaştırılarak; kategorik uyum (CA), çok büyük hata (VME), büyük hata (ME), küçük hata (mE) oranları belirlenmiştir.

Bulgular: Hızlı antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları SDD sonuçları ile %97.5, otomatize sistem sonuçları ile %93.6 oranında uyumlu bulunmuştur. Hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi dördüncü, altıncı ve sekizinci saatte otomatize sistem sonuçları ile sırasıyla %1.85, %2.4 ve %2.31 VME oranları gösterirken SDD sonuçları ile sırasıyla %1.32, %1.07 ve %1.06 VME oranları göstermiştir. Karbapenemaz tarama sonuçları değerlendirildiğinde HADT yöntemi 34 izolatin hepsinde otomatize sistem ile uyumlu sonuç vermiştir. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üretimi açısından 34 izolatin 33 (%97)'ünde SDD ve otomatize sistem ile uyumlu sonuç vermiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarında HADT tüm saatlerde bütün antimikrobiyal ajanlar için SDD ile %100 uyumlu bulunmuştur.

Sonuç: EUCAST HADT yönteminin önemli KDİ etkenleri için 4-8 saat içinde güvenilir ADT sonuçları verebileceği ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmasının KDİ'lerin tedavilerinin hızlıca yönlendirilmesinde katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: EUCAST hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi; kan kültürü; standart disk difüzyon; Phoenix otomatize sistemi

Geliş Tarihi/Received: 02/08/2023 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 23/10/2023

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

ABSTRACT

Comparison of Results Obtained Directly by Rapid Antimicrobial Susceptibility Test Method in Positive Signaling Blood Culture Bottles with Standard Disk Diffusion Method and Phoenix Automated System Results

Göksel BİLİR, Emel SESLİ ÇETİN, Mümtaz Cem ŞİRİN

Department of Medical Microbiology, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Türkiye

Introduction: Due to the potential for high mortality associated with bloodstream infection (BSI), prompt diagnosis and initiation of antimicrobial therapy are crucial for survival. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) published standard recommendations for the rapid antimicrobial susceptibility test (RAST) method from blood culture bottles showing a positive signal in 2019. This study aimed to compare the AST results obtained using the EUCAST RAST method from blood culture bottles exhibiting a positive signal and bacteria identified through Gram staining with the results obtained by the standard disk diffusion (SDD) method and the BD Phoenix 100 automated system.

Materials and Methods: Rapid antimicrobial susceptibility test was applied per EUCAST recommendations. The isolates obtained after inoculation of the blood samples into solid media were also tested with the EUCAST SDD method and the BD Phoenix system. By comparing the RAST results obtained with both methods, the study determined categorical agreement (CA), very major error (VME), major error (ME), and minor error (mE) rates.

Results: The results of the RAST method were found compatible with 97.5% of SDD results, and 93.6% of the automated system results. Rapid antimicrobial susceptibility test demonstrated VME rates of 1.85%, 2.4%, and 2.31% with automated system results at four, six, and eight hours, respectively. In comparison, it showed VME rates of 1.32%, 1.07%, and 1.06% with standard disk diffusion (SDD) results at the corresponding time points. The carbapenemase screening results of RAST were compatible with the automated system for all isolates. In terms of ESBL production, 97% of isolates gave results compatible with SDD and the automated system. In *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* isolates, RAST was 100% consistent with SDD for all antimicrobial agents at all reading times.

Conclusion: The EUCAST RAST method can provide reliable AST results within 4-8 hours for important BSI pathogens, and its use in microbiology laboratories can play a crucial role in swiftly guiding treatment decisions.

Key Words: EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing; blood culture; standard disk diffusion; Phoenix automated system

GİRİŞ

İnsan sağlığını ve yaşamını tehdit eden önemli sorunlardan biri olan kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ) gecikmiş veya uygun olmayan tedavi ile ilişkili yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Bu nedenle KDİ’de etkenin kültür ortamında gösterilerek en kısa sürede belirlenip etkene yönelik antimikrobiyal tedaviye geçilmesi sağkalm açısından oldukça önemlidir^[1,2].

Kan dolaşımı infeksiyonlarının tanısında altın standart geleneksel kan kültürü (KK) yöntemidir^[3]. Ancak KK yönteminde etkenin kültür ortamında üretilmesi ve bu etkene yönelik antimikrobiyal duyarlılık test (ADT) sonuçlarının elde edilerek klinisyene bildirilmesi, en az 48-72 saatlik uzun bir süreç gerektirir^[4]. Bu nedenle KDİ olan hastalarda hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi (HADT)’ne duyulan ihtiyaç giderek daha da önemli hale gelmektedir^[5,6].

“The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)” tarafından önerilen standart ADT yöntemi, 16-20 saatlik inkübasyona dayalıdır ve hem ülkemizde hem de dünyada birçok laboratuvar günümüzde EUCAST’ın standart disk difüzyon (SDD) yöntemini kullanmaktadır. Ancak KDİ tedavisine yönelik ADT sonucu için hızlı dönüş talebi; EUCAST’ı doğrudan KK şişelerinden SDD yöntemine dayalı HADT yöntemini geliştirmeye teşvik etmiştir. EUCAST, ilk kez 2019 yılında doğrudan pozitif KK şişelerinden HADT yöntemini uygulayan bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada en sık KDİ etkeni olduğu düşünülen mikroorganizmalar için belirlenmiş antimikrobiyal ajanlar kullanılmıştır. İnkübasyonun dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerinde inhibisyon zon çaplarının ölçülmesi ile elde edilen sonuçlara dayanarak EUCAST, HADT yöntemi ile ilgili standart önerilerini yayımlamıştır^[5].

Bu çalışmada pozitif sinyal vermiş, Gram boyamasında saf olarak gram-negatif veya gram-pozitif bakteri tespit edilmiş olan KK şişelerinden EUCAST HADT yöntemi kullanılarak elde edilen ADT sonuçlarının SDD yöntemi ve BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson Company, ABD) otomatize sistemi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılması ve böylece bu yöntemin kullanılmasının hastanemizde yatan hastalarda gelişebilecek KDI'ler sırasında hastaların tedavisinin daha hızlı yönlendirilmesinde sağlayacağı desteğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Klinik İzolatlar

Bu çalışma, Nisan-Temmuz 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahili, cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan gönderilmiş olan aerop/anaerop KK şişelerinden izole edilmiş *Escherichia coli* (n= 20), *Klebsiella pneumoniae* (n= 14), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 11), *Acinetobacter baumannii* (n= 7), *Staphylococcus aureus* (n= 17), *Enterococcus faecium* (n= 21) ve *Enterococcus faecalis* (n= 6) klinik izolatları dahil edilmiştir.

Kan kültürü şişeleri BacT/ALERT 3D kan kültürü (bioMérieux, Fransa) inkübatörüne yerleştirilmiş ve beş gün boyunca takip edilmiştir. Pozitif sinyal veren KK şişelerine 0-18 saat içerisinde EUCAST önerileri doğrultusunda HADT işlemi uygulanmış, bir yandan da referans yöntemlerle pozitif kan kültürü şişelerine uygulandığı şekilde uygun katı besiyerlerine inokülasyon yapıp inkübasyon süresi sonunda EUCAST SDD yöntemi ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi ile ADT ve tanımlama işlemleri yapılmıştır.

EUCAST HADT Yöntemi

Pozitif sinyal veren şişelerden alınmış örnekler Gram boyama yöntemiyle boyanmış, tek tür olarak gram-negatif veya gram-pozitif bakteri görülen KK şişeleri çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü pozitifliği ve Gram boyama sonrasında tüm örneklerde, rutin KK ve HADT işlemleri gerçekleştirilmiştir. Konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem ile tür tayini yapıldığında *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *E. faecium* dışında tanımla-

nan türlere ait sonuçlar çalışma dışı bırakılmıştır. Aynı hastadan alınmış KK örneklerinden ilk pozitif sinyal veren şişeler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hızlı antibiyotik duyarlılık test yöntemi, EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir^[5]. Kan kültürü besiyerinden 100-150 µL örnek alınıp Mueller-Hinton agar (MHA) (Becton-Dickinson Company, ABD) besiyerine aktarılmış ve steril pamuklu eküvyon çubuk ile agar yüzeyine iyice yayılmıştır. Sonrasında gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler için önerilen diskler yerleştirilmiştir. Gram-negatif bakteriler için; piperasilin-tazobaktam (TZP) (30-6 µg), sefotaksim (CTX) (5 µg), seftazidim (CAZ) (10 µg), amikasin (AK) (30 µg), gentamisin (GN) (10 µg), imipenem (IPM) (10 µg), meropenem (MEM) (10 µg), tobramisin (TOB) (10 µg), siprofloksasin (CIP) (5 µg) ve trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) (1.25-23.75 µg) diskleri kullanılmıştır. Gram-pozitif bakterilerden ise *S. aureus* için; sefoksitin (FOX) (30 µg), norfloksasin (NOR) (10 µg), GN (10 µg) ve klindamisin (DA) (2 µg), *Enterococcus (E. faecalis* ve *E. faecium)* türleri için; ampisilin (AM) (2 µg), vankomisin (VA) (5 µg), linezolid (LZD) (10 µg) ve GN (30 µg) diskleri kullanılmıştır. Plaklar dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerde EUCAST HADT sınır değer tablolarına göre değerlendirilmek üzere aerobik ortamda 35 ± 2°C'de inkübe edilmiştir. Öngörülen okuma zamanında (dördüncü, altıncı ve sekizinci saat) (± 5 dakika içinde) inhibisyon zonları ölçülmüş ve sonraki değerlendirme için (6 ve/veya 8. saat) plaklar 10 dakika içinde inkübasyona bırakılmıştır. Plaklar sekizinci saatten uzun süre inkübe edilmemiş ve okunmamıştır.

Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) taraması için dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerde CTX ve CAZ diskleri; karbapenemaz üretiminin taranması için ise altıncı ve sekizinci saatteki MEM tarama değerleri kullanılarak *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL ve karbapenemaz üretimi EUCAST HADT önerileri doğrultusunda araştırılmıştır^[7].

EUCAST Standart Disk Difüzyon Yöntemi ve Bakteri Tanımlanması

EUCAST HADT için değerlendirilmeye alınan KK şişelerinden koyun kanlı, EMB ve çikolata agar (Becton-Dickinson Company, ABD) besiyerlerine ekim yapılmış, 35 ± 2°C'de 16-24

saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası üreyen bakterilerin tanımlanması için BD Phoenix 100 otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanılırken antibiyotik duyarlılıkları için EUCAST SDD ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi kullanılmıştır.

Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz tespiti için SDD yönteminde, CTX ve CAZ ile bunların klavulanik asit eklenmiş kombinasyon diskleri kullanılmıştır. Kombinasyon diskleri çevresindeki zon, tek başına sefalosporin içeren diskin inhibisyon zonuna kıyasla ≥ 5 mm ise test pozitif olarak değerlendirilmiştir. Enterokok izolatlarında VA direncinin tespiti için VA disk, *S. aureus*'ta metisilin direncinin (MRSA) tespiti için FOX disk kullanılmıştır^[8]. Yöntemler arasında uyumsuzluk tespit edilen Enterokok izolatları ek olarak gradient şerit test (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile de test edilmiştir.

Otomatize sistem, SDD ve HADT ile tespit edilen VA dirençli *Enterococcus* (VRE) ve karbapenemaz üreten *Enterobacterales* (CRE) izolatlarında karbapenem ve VA direnç genlerinin araştırılması amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu temelli BD MAX sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştır.

Kalite Kontrol Testleri

Kalite kontrol testleri, SDD ve HADT sırasında kullanılan besiyerleri ve diskleri değerlendirmek için EUCAST önerilerine göre yapılmıştır^[9]. HADT kalite kontrolünde *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. faecalis* ATCC 29212 suşları kullanılmıştır. 0.5 McFarland'a ayarlanmış 1 mL bakteri süspansiyonu, 5 mL steril kan numunesi ile birlikte KK şişelerine enjekte edilerek BacT/ALERT 3D KK inkübatörüne yerleştirilmiştir. Pozitif sinyali takiben standart suşlara HADT prosedürü daha önce anlatıldığı şekilde uygulanmıştır. Standart disk difüzyon ve HADT kalite kontrolleri haftada bir kez gerçekleştirilmiştir.

Veri Analizi

Bakteri türüne göre EUCAST'ın önerdiği antimikrobikaller kullanılarak elde edilen HADT sonuçları yine EUCAST önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir^[10]. Okunamamış inhibisyon zon çapları ve teknik belirsizlik alanına (ATU) dahil olan sonuçlar değerlendirmeye alınmamıştır. Elde edilen HADT sonuçları EUCAST SDD testi ve otomatize sistem sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar kategorik uyum (CA), çok büyük hata (VME; HADT= S ve referans yöntem= R), büyük hata (ME; HADT= R ve referans yöntem= S) ve küçük hata [mE; HADT= S veya R ve referans yöntem= artan maruziyet (I)] olarak sınıflandırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 96 pozitif KK şişesinden 20 *E. coli*, 14 *K. pneumoniae*, 11 *P. aeruginosa*, yedi *A. baumannii*, 21 *E. faecium*, 17 *S. aureus* ve altı *E. faecalis* klinik izolatu tanımlanmıştır. Tüm izolatların HADT ile tespit edilen okunabilir inhibisyon zon çapı yüzdesi dördüncü saatten sekizinci saate doğru artış göstermiş olup, okunabilir inhibisyon zon çapı ortalama yüzdesi sırasıyla; dördüncü saatte %80.7, altıncı saatte %90 ve sekizinci saatte %92.7 olarak bulunmuştur. *E. coli*, *S. aureus* ve *E. faecium*'da sekizinci saatte; *K. pneumoniae* ve *E. faecalis*'te altıncı ve sekizinci saatlerde zon çaplarının %100'ü okunabilmiştir. Tür bazında; dördüncü, altıncı ve sekizinci saatler için okunabilir inhibisyon zon çapı değerlerine dayanarak duyarlı (S), dirençli (R) ve ATU olarak değerlendirilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen izolatlar sahip oldukları antibiyotik direnç paternleri açısından değerlendirildiğinde, GSBL aktivitesi açısından HADT yöntemi 34 izolatın 33'ünde (%97) SDD ve otomatize sistem ile uyumlu sonuç vermiştir. Standart disk difüzyon testi ve otomatize sistem ile GSBL negatif bulunan toplam 20 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatu, tüm okunma saatlerinde HADT ile de negatif bulunurken, 13 izolat SDD, otomatize sistem ve HADT (dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerde) ile GSBL pozitif bulunmuştur. Bir izolat ise dördüncü, altıncı ve sekizinci saatte CTX ile GSBL pozitifliği gösterirken SDD ve otomatize sistem ile GSBL negatif bulunmuştur.

Karbapenemaz tarama sonuçları açısından değerlendirildiğinde HADT yöntemi 34 izolatın hepsinde otomatize sistem ile uyumlu sonuç vermiştir. Otomatize sistem ile karbapenem direnci negatif bulunan toplam 28 izolat tüm okunma saatlerinde HADT ile de karbapenemaz tarama testi negatif bulunmuş, otomatize sistem ile karbapenemaz üreticisi olarak tespit edilen altı izolat HADT ile uygulanan MEM disk tarama yönteminde karbapenemaz aktivitesi pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Tür bazında HADT yöntemi ile bulunan sonuçlar

Bakteri		<i>E. coli</i> n= 20	<i>K. pneumoniae</i> n= 14	<i>P. aeruginosa</i> n= 11	<i>A. baumannii</i> n= 7	<i>S. aureus</i> n= 17	<i>E. faecium</i> n= 21	<i>E. faecalis</i> n= 6
Test Sayısı (n)		200	140	77	49	68	84	24
Okunabilir bölge sayısı n (%)	4. saat	182 (91)	133 (95)	*	38 (77.6)	52 (76.5)	51 (60.7)	20 (83.3)
	6. saat	196 (98)	140 (100)	37 (48.1)	47 (95.9)	63 (92.6)	80 (95.2)	24 (100)
	8. saat	200 (100)	140 (100)	41 (53.2)	47 (95.9)	68 (100)	84 (100)	24 (100)
ATU n (%)	4. saat	11 (6)	4 (3)	*	-	1 (1.9)	13 (25.5)	5 (25)
	6. saat	19 (9.7)	5 (3.6)	4 (10.8)	1 (2.1)	3 (4.8)	18 (22.5)	5 (20.8)
	8. saat	15 (7.5)	5 (3.6)	7 (17.1)	1 (2.1)	4 (5.9)	17 (20.2)	5 (20.8)
S olarak yorumlanan sonuçlar n (%)	4. saat	121 (66.5)	92 (69.2)	*	13 (35.1)	42 (80.8)	12 (23.5)	12 (60)
	6. saat	123 (62.7)	92 (65.7)	27 (73)	15 (31.9)	48 (76.2)	34 (42.5)	16 (66.7)
	8. saat	123 (62)	93 (66.4)	29 (70.7)	15 (31.9)	50 (73.5)	34 (40.5)	16 (66.7)
R olarak yorumlanan sonuçlar n (%)	4. saat	50 (27.5)	37 (27.8)	*	25 (64.9)	9 (17.3)	26 (51)	3 (15)
	6. saat	54 (27.6)	43 (30.7)	6 (16.2)	31 (66)	12 (19)	28 (35)	3 (12.5)
	8. saat	61 (30.5)	42 (30)	5 (12.2)	31 (66)	14 (20.6)	33 (39.3)	3 (12.5)

* *P. aeruginosa*'da dördüncü saat okuması yapılmamıştır.

Enterokok izolatları VA direnci açısından değerlendirildiğinde SDD ve otomatize sistem ile VA'ya duyarlı bulunan iki *E. faecium* izolatı HADT ile tüm okunma saatlerinde VA'ya dirençli bulunmuş ve moleküler yöntem ile test edildiğinde bu iki izolatta da VA direncinden sorumlu VanA geni saptanmıştır. Bu izolatlar gradient şerit test yöntemi ile test edildiğinde VA minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri >256 mg/L ile dirençli bulunmuştur. Yine SDD ve otomatize sistem ile VA'ya dirençli bulunan üç *E. faecium* izolatı HADT ile doğru olarak tespit edilmiş, moleküler yöntem ile test edildiğinde bu üç izolatta da VA direncinden sorumlu VanA geni saptanmıştır. Gradient şerit test yöntemi ile test edildiğinde VA MİK değeri >256 mg/L bulunmuştur. Hem otomatize sistem hem de SDD ile metisilin direnci saptanan dört *S. aureus* (MRSA) izolatı HADT ile de MRSA olarak tespit edilmiştir.

HADT ile Otomatize Sistem Sonuçlarının Uyumlularının değerlendirilmesi

Hızlı antibiyotik duyarlılık test yöntemi ile otomatize sistem sonuçları %93.6 oranında genel ortalama CA göstermiştir. *E. coli* izolatlarında HADT sonuçları otomatize sistem ile karşılaştırıldığında VME'ye rastlanılmamıştır (Tablo 2).

İmipenem ve SXT için tüm okunma zamanlarında %100 uyumlu sonuç alınmıştır.

K. pneumoniae'de ise HADT ile otomatize sistem karşılaştırıldığında; dördüncü saatte bir izolatta IPM'de VME'ye rastlanırken, altıncı ve sekizinci saatlerde bu büyük hata artan inkübasyon süresi ile ortadan kalkmıştır. Tobramisin ile altıncı ve sekizinci saatte bir izolatta VME gözlenmiştir. Bir *A. baumannii* izolatında TOB ile tüm okunma zamanlarında, AK ile altıncı ve sekizinci saatlerde VME gözlenmiştir. İki *P. aeruginosa* izolatında MEM ile altıncı ve sekizinci saatte VME gözlenirken, ME'ye rastlanılmamıştır. İki *S. aureus* izolatında GN ile tüm okunma saatlerinde VME tespit edilmişken FOX ve DA ile tüm Stafilokok izolatlarında %100 uyumlu sonuç elde edilmiştir. *Enterococcus faecium* izolatlarından ikisinde tüm okunma saatlerinde GN ve AM ile VME'ye rastlanırken, LZD için otomatize sistem ile %100 uyumlu sonuçlar alınmıştır. *Enterococcus faecalis* izolatlarından sadece birinde GN ile tüm okunma saatlerinde ME görülürken, diğer antimikrobiyal ajanlar için otomatize sistem ile %100 uyumlu sonuç alınmıştır (Tablo 3).

HADT ile SDD Sonuçlarının Uyumlularının Değerlendirilmesi

Hızlı antibiyotik duyarlılık test yöntemi ile SDD sonuçları %97.5 oranında genel ortalama CA göstermiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. faecalis* izolatlarında HADT tüm okunma zamanlarında bütün antimikrobiyal ajanlar için SDD ile %100 uyumlu bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 2. HADT ile Phoenix 100 otomatize sistemi arasındaki CA ve hata oranları

Bakteri		<i>E. coli</i> n= 20	<i>K. pneumoniae</i> n= 14	<i>P. aeruginosa</i> n= 11	<i>A. baumannii</i> n= 7	<i>S. aureus</i> n= 17	<i>E. faecium</i> n= 21	<i>E. faecalis</i> n= 6
Test Sayısı (n)		200	140	77	49	68	84	24
CA (%)	4. saat	94.1	97.6	*	94.8	96.2	92.2	95
	6. saat	93.8	98.6	90.9	93.6	96.2	95	95.8
	8. saat	92.4	98.6	79.4	93.6	94.2	94	95.8
Türe bağlı ortalama CA (%)		93.4	98.3	85.1	94	95.5	93.7	95.5
Genel ortalama CA (%)					93.6			
VME n (%)	4. saat	-	1 (0.8)	*	1 (2.6)	2 (3.8)	2 (3.9)	-
	6. saat	-	1 (0.7)	2 (6.1)	2 (4.3)	2 (3.2)	2 (2.5)	-
	8. saat	-	1 (0.7)	2 (5.9)	2 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.4)	-
ME n (%)	4. saat	8 (4.7)	-	*	-	-	2 (3.9)	1 (5)
	6. saat	9 (5.1)	-	-	-	-	2 (2.5)	1 (4.2)
	8. saat	12 (6.5)	-	-	-	2 (2.9)	3 (3.6)	1 (4.2)
mE n (%)	4. saat	2 (1.2)	2 (1.6)	*	1 (2.6)	-	-	-
	6. saat	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (3)	1 (2.1)	-	-	-
	8. saat	2 (1.1)	1 (0.7)	5 (14.7)	1 (2.1)	-	-	-

* *P. aeruginosa*'da dördüncü saat okuması yapılmamıştır.

Escherichia coli suşlarında HADT sonuçları SDD ile karşılaştırıldığında, bir izolatta IPM sadece dördüncü saatte VME göstermiştir. Gentamisin, SXT ve CAZ ise %100 uyum göstermiştir. *Klebsiella pneumoniae*'de ise bir izolatta TZP dördüncü saatte, TOB ise altıncı ve sekizinci saatte VME'ye neden olurken, ME ve mE'ye rastlanılmamıştır. *Acinetobacter baumannii*'de birer izolatta dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerde TOB'de, altıncı ve sekizinci saatlerde AK'de VME görülürken ME'ye rastlanılmamıştır (Tablo 5).

Staphylococcus aureus izolatlarında dördüncü ve altıncı saatte herhangi bir hataya rastlanmazken, sadece sekizinci saatte birer izolatta GN ve NOR'de ME görülmüştür. *Enterococcus faecium* izolatlarında dördüncü, altıncı ve sekizinci saatlerde birer izolatta GN ve AM'de VME görülürken, LZD ise tüm okunma zamanlarında %100 uyum göstermiştir. *Enterococcus faecalis*'te ise hataya rastlanılmamış, tüm antibiyotikler için HADT ile SDD %100 uyumlu bulunmuştur (Tablo 5).

TARTIŞMA

Hızlı antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA); CA \geq %90, VME \leq %1.5, ME \leq %3.0 ve mE $<$ %10 Cumitech ise CA \geq %90, VME \leq %3, ME \leq %3 ve ME ile mE toplamının \leq %7 olması gerektiğini belirtmiştir^[11,12]. EUCAST HADT yönteminin referans yöntemlerle uyumunu

araştıran çoğu çalışmada bu kriterlerin tam olarak karşılandığı görülmektedir. Çalışmamızda SDD ve otomatize sistem ile karşılaştırıldığında HADT'nin; ortalama CA, VME, ME ve mE açısından bu kriterler ile uyumlu sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışmamızda, HADT yönteminin ortalama CA'sı SDD ile karşılaştırıldığında %97.5, otomatize sistem ile karşılaştırıldığında ise %93.6 olarak bulunmuştur. Bu \geq %90'lık değerler, daha önce yapılan benzer çalışmalarla uyumludur^[13-15]. Jusuja ve arkadaşları ile Erdoğan ve arkadaşları HADT ile bioMérieux Vitek 2 otomatize sistemini karşılaştırdıkları çalışmada, CA'yı sırasıyla %97 ve %91.8 bulmuştur^[13,16]. Erdoğan ve arkadaşları ile Perillaud ve arkadaşları HADT ile SDD arasında ise sırasıyla %97.7 ve %96.8 uyum bulmuşlardır^[16,17]. Kategorik uyum sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda gram-negatif bakteriler için HADT ile SDD sonuçları karşılaştırıldığında CA'nın %97.3 olduğu görülmüştür. Bu oran, literatürdeki çeşitli çalışmalarda %89.3-97.7 arasında bildirilen CA oranları ile benzer bulunmuştur^[15-18]. Hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi ile otomatize sistem arasındaki CA değerlendirildiğinde ise çalışmamızda %92.7 CA belirlenmiştir. Erdoğan ve arkadaşları ile Berinson ve arkadaşları da benzer şekilde HADT ile otomatize sistem arasındaki CA'yı sırasıyla %91.8 ve %83.6 olarak bildirmişlerdir^[16,19].

Tablo 3. HADT ile Phoenix 100 arasında antimikrobiyal ajan bazında CA ve hata oranları

	HADT [n (%)]									PHOENIX 100 CA (%)
	4 Saat			6 Saat			8 Saat			
	VME	ME	mE	VME	ME	mE	VME	ME	mE	
<i>E. coli</i>										
AK	-	3 (15.8)	1 (5.3)	-	3 (15)	1 (5)	-	3 (15)	1 (5)	79.6
GN	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	95
TOB	-	1 (6.25)	-	-	1 (5.6)	-	-	2 (10.5)	-	92.6
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	-	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	94.9
CIP	-	-	1 (5.9)	-	1 (5.6)	-	-	1 (5)	-	94.5
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	-	1 (5.9)	-	-	1 (5)	-	-	3 (15)	-	91.4
CTX	-	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	94.9
CAZ	-	-	-	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	96.7
<i>K. pneumoniae</i>										
AK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
GN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	-	-	-	1 (7.1)	-	-	1 (7.1)	-	-	95.3
IPM	1 (7.1)	-	1 (7.1)	-	-	1 (7.1)	-	-	1 (7.1)	90.5
MEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	-	-	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-	97.6
CTX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>A. baumannii</i>										
AK	-	-	-	1 (14.3)	-	-	1 (14.3)	-	-	90.5
GN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	1 (16.7)	-	-	1 (14.3)	-	-	1 (14.3)	-	-	84.9
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CIP	-	-	1 (25)	-	-	1 (20)	-	-	1 (20)	78.3
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>P. aeruginosa</i>										
AK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	4. saat okuması yok	-	-	2 (22.2)	-	1 (11.1)	2 (20)	-	3 (30)	58.3
CIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CAZ	-	-	-	-	-	1 (100)	-	-	1 (100)	0

Tablo 3. HADT ile Phoenix 100 arasında antimikrobiyal ajan bazında CA ve hata oranları (devamı)

	HADT [n (%)]									PHOENIX 100 CA (%)	
	4 Saat			6 Saat			8 Saat				
	VME	ME	mE	VME	ME	mE	VME	ME	mE		
<i>S. aureus</i>											
FOX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
NOR	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.9)	-	-	98
GN	2 (13.3)	-	-	2 (12.5)	-	-	2 (11.8)	1 (5.9)	-	-	85.5
DA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>E. faecium</i>											
GN30	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (4.8)	-	-	-	95
AM	1 (6.7)	-	-	1 (5.9)	-	-	1 (4.8)	1 (4.8)	-	-	92.6
LZD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
VA	-	2 (11.8)	-	-	2 (9.5)	-	-	2 (9.5)	-	-	89.7
<i>E. faecalis</i>											
GN30	-	1 (5)	-	-	1 (4.2)	-	-	1 (4.2)	-	-	95.5
AM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
LZD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
VA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100

* *P. aeruginosa*'da dördüncü saat okuması yapılmamıştır.

Tablo 4. HADT ile SDD arasındaki CA ve hata oranları

Bakteri		<i>E. coli</i> n= 20	<i>K. pneumoniae</i> n= 14	<i>P. aeruginosa</i> n= 11	<i>A. baumannii</i> n= 7	<i>S. aureus</i> n= 17	<i>E. faecium</i> n= 21	<i>E. faecalis</i> n= 6
Test Sayısı (n)		200	140	77	49	68	84	24
CA (%)	4. saat	95.8	99.2	*	94.8	100	92.2	100
	6. saat	96.5	99.3	100	93.6	100	95	100
	8. saat	95.7	99.3	100	93.6	97.1	95.2	100
Türe bağlı ortalama CA (%)		96	99.3	100	94	99	94.1	100
Genel ortalama CA (%)				97.5				
VME n (%)	4. saat	1 (0.6)	1 (0.8)	*	1 (2.6)	-	2 (3.9)	-
	6. saat	-	1 (0.7)	-	2 (4.3)	-	2 (2.5)	-
	8. saat	-	1 (0.7)	-	2 (4.3)	-	2 (2.4)	-
ME n (%)	4. saat	3 (1.8)	-	*	-	-	2 (3.9)	-
	6. saat	3 (1.7)	-	-	-	-	2 (2.5)	-
	8. saat	5 (2.7)	-	-	-	2 (2.9)	2 (2.4)	-
mE n (%)	4. saat	3 (1.8)	-	*	1 (2.6)	-	-	-
	6. saat	3 (1.8)	-	-	1 (2.1)	-	-	-
	8. saat	3 (1.6)	-	-	1 (2.1)	-	-	-

* *P. aeruginosa*'da dördüncü saat okuması yapılmamıştır.

Tablo 5. HADT ile SDD arasında antimikrobiyal ajan bazında hata ve CA oranları

	HADT [n (%)]									SDD CA (%)
	4 Saat			6 Saat			8 Saat			
	VME	ME	mE	VME	ME	mE	VME	ME	mE	
<i>E. coli</i>										
AK	-	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	94.9
GN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
IPM	1 (5.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	98.2
MEM	-	-	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	94.9
CIP	-	-	2 (11.8)	-	-	2 (11.1)	-	-	2 (10)	89
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	-	1 (5.9)	-	-	1 (5)	-	-	2 (10)	-	93
CTX	-	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (5)	-	94.9
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>K. pneumoniae</i>										
AK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
GN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	-	-	-	1 (7.1)	-	-	1 (7.1)	-	-	95.3
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	1 (7.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	97.6
CTX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>A. baumannii</i>										
AK	-	-	-	1 (14.3)	-	-	1 (14.3)	-	-	90.5
GN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	1 (16.7)	-	-	1 (14.3)	-	-	1 (14.3)	-	-	84.9
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CIP	-	-	1 (25)	-	-	1 (20)	-	-	1 (20)	78.3
SXT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>P. aeruginosa</i>										
AK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TOB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
IPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
MEM	4. saat okuması yok			-	-	-	-	-	-	100
CIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
TZP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
CAZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100

Tablo 5. HADT ile SDD arasında antimikrobiyal ajan bazında hata ve CA oranları (devamı)

	HADT [n (%)]									SDD CA (%)	
	4 Saat			6 Saat			8 Saat				
	VME	ME	mE	VME	ME	mE	VME	ME	mE		
<i>S. aureus</i>											
FOX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
NOR	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.9)	-	-	98
GN	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.9)	-	-	98
DA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
<i>E. faecium</i>											
GN30	1 (5.3)	-	-	1 (5)	-	-	1 (4.8)	-	-	-	95
AM	1 (6.7)	-	-	1 (5.9)	-	-	1 (4.8)	-	-	-	94.2
LZD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
VA	-	2 (11.8)	-	-	2 (9.5)	-	-	2 (9.5)	-	-	89.7
<i>E. faecalis</i>											
GN30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
AM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
LZD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
VA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100

* *P. aeruginosa*'da dördüncü saat okuması yapılmamıştır.

Gram-negatif bakterilerin HADT ile elde edilen verileri analiz edildiğinde; GN, CAZ ve SXT sonuçlarının SDD ile %100 uyumlu olduğu görülmüştür. Otomatize sistem ile HADT kıyaslandığında ise sadece SXT %100 uyum göstermiştir. Trimetoprim-sulfametoksazol her iki yöntemle karşılaştırıldığında %100 uyum gösteren tek antibiyotik olmuştur. Hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi ile elde edilen IPM sonuçları SDD ile kıyaslandığında %99.55; otomatize sistem ile kıyaslandığında %97.62'lik uyum göstermiştir. Meropenem sonuçlarına bakıldığında HADT ile SDD kıyaslandığında %98.72; otomatize sistem ile kıyaslandığında %88.3'lük bir uyum görülmüştür. Gram-negatif bakteriler için karbapenemler ve SXT ile elde edilen HADT sonuçlarının SDD ve otomatize sistem ile olan yüksek uyumu daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.^[13,15]

Klebsiella pneumoniae'de HADT ile SDD ve otomatize sistem karşılaştırıldığında ME'ye rastlanmazken *E. coli*'de; HADT ile SDD karşılaştırıldığında %2.1, HADT ile otomatize sistem karşılaştırıldığında ise %5.4 ortalama ME oranı görülmüştür. *K. pneumoniae*'deki CA gösteren antibiyotik sayısının *E. coli*'den yüksek olması

çalışmamızın dikkate değer sonuçlarından biridir. Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında tespit edilen düşük hata oranları (Tablo 2,4) yapılmış benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.^[5,13,20,21]

P. aeruginosa haricindeki türlerin tüm okunma zamanlarındaki ortalama okunabilir zon yüzdesi %85.3-98.3 arasında değişirken *P. aeruginosa*'da bu oran %50.65'te kalmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*'daki düşük yüzde türe özgü nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca dördüncü saatte *P. aeruginosa* izolatlarının zon çapları belirsiz üreme nedeniyle ölçülememiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ile ilgili olan bu bulgumuz hem EUCAST HADT rehberinde *P. aeruginosa* için altıncı ve sekizinci saatte okuma yapılması önerisi ile hem de yapılmış benzer çalışmalar ile uyumludur.^[5,22]

Çalışmamızdaki gram-pozitif bakteriler ile ilgili CA sonuçları değerlendirildiğinde HADT'nin SDD ile arasındaki CA *S. aureus* için %99, Enterokok türleri için %97.1 iken otomatize sistem ile arasındaki CA ise *S. aureus* için %95.5, Enterokok türleri için %94.6 olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarda *S. aureus* için

%99.4-100, Enterokok türleri için ise %99.2-100 arasında bildirilen CA oranları ile benzerdir^[5,17,23].

Hızlı antibiyotik duyarlılık testi, her iki yöntemle karşılaştırıldığında *S. aureus*'ta FOX ve DA'daki %100'lük uyum Kansak ve arkadaşlarının bulguları ile benzerlik göstermektedir^[22]. Jasuca ve arkadaşları otomatize sistem ile yaptığı çalışmada *Enterococcus*'ta VME'ye AM'nin, ME'ye ise VA'nın neden olduğunu gösterirken Kansak ve arkadaşları ise AM ile elde edilen sonuçları %100 uyumlu bulmuştur^[13,22]. Çalışmamızda VME'ye AM ve GN, ME'ye ise VA neden olurken bu hataların hepsi *E. faecium*'da görülmüştür. *Enterococcus faecalis*'te ise *E. faecium*'a göre daha yüksek uyum oranları tespit edilmiş olup, VME'ye rastlanmamıştır. Çalışmamızda 21 *E. faecium* izolatının ikisinde HADT ile VA direnci tespit edilirken SDD ve otomatize sistem ile S bulunmuş olması bu iki suş için ME olarak değerlendirilmiş ancak bu suslarla moleküler yöntemde VanA geni varlığı ve gradient şerit testte VA için >256 mg/L sonucu alınmıştır. Bu bulgu, özellikle *E. faecium* izolatlarında SDD ve otomatize sistem ile elde edilen VA duyarlılık sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Gram-negatif bakterilerde GN, CAZ ve SXT'nin; gram-pozitif bakterilerde ise FOX, DA, NOR ve LZD'nin dördüncü saatte bile yüksek uyumlu sonuçlar vermesi, KDİ'nin tedavisi planlanırken bu antimikrobiyal ajanların seçenek olarak değerlendirilmelerinde klinisyene önemli bir laboratuvar desteği oluşturabilir. İnhibisyon bölgelerinin erken okunabilir olması özellikle KDİ'nin ampirik tedavisinde tercih edilen ajanlar açısından önemli klinik katkı sağlayabilir. Bununla birlikte gram-negatif bakterilerde özellikle TZP ve IPM, gram-pozitif bakterilerde ise VA, ATU olarak değerlendirilen sonuçların büyük bir kısmından sorumlu bulunmuştur. Bu sonuçlar HADT yönteminin söz konusu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımlarına ilişkin yönlendiriciliğine kısıtlama getirebilir.

Soo ve arkadaşları HADT performansını Vitek 2 otomatize sistemi ile karşılaştırmışlar ve dördüncü saatte *E. coli*'de TZP'de görülen yüksek orandaki ME'nin, sonraki okuma sürelerinde önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir^[21]. Sonuçlarımız, bu çalışmanın aksine *E. coli*'de TZP'de, *S. aureus*'ta ise GN ve NOR'daki ME'lerin düşük de olsa arttığını göstermiştir. Soo ve arkadaşlarının çalışma verileri irdelendiğinde

dördüncü saatte değerlendirilebilir inhibisyon zonu görülen suş sayısının çalışmamıza göre daha az oranda olduğu ve dördüncü saatte dirençli olarak değerlendirilen beş suşun dördünün ilerleyen saatlerdeki okumalarda duyarlı olarak değerlendirildiği görülmektedir. Araştırmacılar bu farkın dördüncü saatteki yanlış okumalardan kaynaklanmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla ilerleyen saatlerde azalmış olduğu ileri sürülen ME oranının gerçek bir azalma değil, ilk saatlerdeki okuma hatası kaynaklı ve ilerleyen saatlerde değerlendirilen suş sayısındaki belirgin artıştan dolayı rölatif bir değer olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise dördüncü saatte değerlendirilebilir zon capı tespit edilen 17 izolatın birinde ME tespit edilmişken, ilerleyen saatlerdeki okumalarda 20 suşun ikisinde ME tespit edildiği için ME oranı az da olsa artmış olarak değerlendirilmiştir.

Martins ve arkadaşları ile Akerlund ve arkadaşları ATU oranının dördüncü saatten sekizinci saate doğru azaldığını rapor etmişlerdir^[18,20]. Çalışmamızda ise ATU oranının bazı türler için dördüncü saatten sekizinci saate doğru düşük oranda olsa da arttığı görülmüştür. Değerlendirme zamanına dayalı olarak ATU oranında gözlenen bu farklılığın, yöntemin değerlendirilmesindeki güçlükten ve bu güçlüğün uygulayıcılar arasında oluşturabileceği farklı değerlendirme sonuçlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi yöntemi ile elde edilen sonuçlar, önemli direnç mekanizmalarının fenotipik tespiti açısından SDD ve otomatize sistem sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Karbapenemaz varlığının tespitinde tüm *Enterobacterales* suşları için, GSBL tespitinde bir suş hariç tüm *Enterobacterales* suşları için, metisilin direncinin tespitinde tüm *S. aureus* suşları için, VA direncinin tespitinde ise iki *E. faecium* suşu hariç tüm Enterokok izolatları için bu yöntemlerle tam uyumlu sonuçların elde edildiği görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçları yapılan diğer çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde göstermektedir ki KDİ'ye neden olan patojenin doğru ve hızlı tanımlanması ile ADT'nin hızlı bir şekilde sonuçlandırılması, antibiyotik tedavisinin daha erken başlanmasına ve dolayısıyla hastaların hayatta kalma oranının artmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilerek olumsuz yan etki ve antibiyotik

direnç gelişimi de en aza indirilebilir. Bununla birlikte, HADT yönteminin kısıtlılıkları arasında; Gram boyamada birden fazla bakteri türü tespit edildiğinde yöntemin uygulanamayışı, yöntemin EUCAST HADT prosedürlerine göre sınırlı sayıda tür ve antimikrobiyal ajan içermesi, yöntemin uygulanabilmesi için MALDI-TOF MS ve nükleik asit amplifikasyon testleri gibi hızlı bir tanımlama sistemine ihtiyaç duyulması sayılabilir. Ayrıca doğru ve hızlı antibiyotik kullanım politikası oluşturabilmek için daha fazla tür ve antimikrobiyal ajanlar ile yapılacak, daha kapsamlı ve özellikle klinik destekli araştırmalar HADT yönteminin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 18.11.2022 ve Karar No: 22/35).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: GB, EŞÇ

Analiz/Yorum: GB

Veri Sağlama: GB, EŞÇ

Yazım: GB, EŞÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
2. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:740-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.027>
3. Rutanga JP, Nyirahabimana T. Clinical significance of molecular diagnostic tools for bacterial bloodstream infections: A systematic review. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2016;2016:6412085. <https://doi.org/10.1155/2016/6412085>
4. Chandrasekaran S, Abbott A, Campeau S, Zimmer BL, Weinstein M, Thrupp L, et al. Direct-from-blood-culture disk diffusion to determine antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria: Preliminary report from the Clinical and Laboratory Standards Institute Methods Development and Standardization Working Group. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01678-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01678-17>
5. Jonasson E, Matuschek E, Kahlmeter G. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:968-78. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz548>
6. Inglis TJJ, Ekelund O. Rapid antimicrobial susceptibility tests for sepsis; the road ahead. *J Med Microbiol* 2019;68:973-7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000997>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Screening for ESBL and carbapenemases in *E. Coli* and *K. Pneumoniae* for epidemiological purposes as part of the RAST procedure. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/2022/RAST_detection_of_resistance_mechanisms_v_2.0_final.pdf
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Zone diameter breakpoints for rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from blood culture bottles version 3.0. Available From: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/EUCAST_RAST_Breakpoint_Table_v_3.0.pdf.
11. US FDA. Class II Special Controls Guidance Document: Antimicrobial susceptibility test (AST) systems. US FDA, 2009. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/antimicrobial-susceptibility-test-ast-systems-class-ii-special-controls-guidance-industry-and-fda>.
12. Clark RB, Lewinski MA, Loeffelholz MJ, Tibbetts RJ. Cumi-tech 31A, verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. Coordinating ed, Sharp SE. ASM Press 2009.
13. Jasuja JK, Zimmermann S, Burckhardt I. Evaluation of EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) for positive blood cultures in clinical practice using a total lab automation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1305-13 <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03846-3>

14. Bianco G, Boattini M, Comini S, Iannaccone M, Cavallo R, Costa C. Rapid determination of ceftazidime/avibactam susceptibility of carbapenemase-producing Enterobacteriales directly from blood cultures: A comparative evaluation of EUCAST disc diffusion RAST and direct Etest® RAST. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:1670-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac092>
15. Shan Y, Hu B, Guo W, Wang B, Zhou C, Huang S, et al. Evaluation of the EUCAST rapid antimicrobial susceptibility test for Enterobacteriales-containing blood cultures in China. *J Clin Microbiol* 2022;60:e0255921. <https://doi.org/10.1128/jcm.02559-21>
16. Erdoğan G, Karakoç AE, Yücel M, Yağcı S. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinde EUCAST doğrudan hızlı antimikrobiyal duyarlılık testi yönteminin değerlendirilmesi [Evaluation of EUCAST Direct Rapid Antimicrobial Susceptibility Test Method in Blood Culture Bottles with Positive Signal]. *Mikrobiyol Bul* 2021;55:626-34. <https://doi.org/10.5578/mb.20219713>
17. Périllaud C, Pilmis B, Diep J, Péan de Ponfily G, Vidal B, Couzigou C, et al. Prospective evaluation of rapid antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion on Mueller-Hinton rapid-SIR directly on blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.016>
18. Martins A, Wink P, Pereira D, Souza A, Aquino V, Barth A. Rapid antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae by disk diffusion directly from blood culture bottles using the EUCAST RAST breakpoints. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:637-42. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.05.015>
19. Berinson B, Olearo F, Both A, Brossmann N, Christner M, Aepfelbacher M, et al. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST): Analytical performance and impact on patient management. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:1332-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab026>
20. Åkerlund A, Jonasson E, Matuschek E, Serrander L, Sundqvist M, Kahlmeter G; RAST Study Group. EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: Validation in 55 European laboratories. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3230-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa333>
21. Soo YT, Waled SNMB, Ng S, Peh YH, Chew KL. Evaluation of EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:993-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03815-w>
22. Kansak N, Adaleti R, Nakipoglu Y, Aksaray S. Evaluation of the performance of rapid antibiotic susceptibility test results using the disk diffusion directly from the positive blood culture bottles. *Indian J Med Microbiol* 2021;39:484-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.06.008>
23. Fitzgerald C, Stapleton P, Phelan E, Mulhare P, Carey B, Hickley M, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of positive blood cultures using MALDI-TOF MS and a modification of the standardised disc diffusion test: A pilot study. *J Clin Pathol* 2016;69:jclinpath-2015-203436. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203436>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Göksel BİLİR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Isparta, Türkiye
E-posta: gokselbilir87@gmail.com