ANKEM Derg 16 (No. 3): 174-177 (2002)

GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOGRAM YORUMU

Deniz GÜR

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları klinisyene genel olarak 3 grupta bildirilmektedir. Bunlar: "duyarlı", "dirençli" veya "orta derecede duyarlı" gruplarıdır. Buna karşın, bu şekilde bir sonuç verme birbiri ile ilişkili antibiyotiklere karşı direncin sıklıkla aynı mekanizma ile oluştuğunu göz ardı etmektedir. Oysa β-laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler gibi aynı gruptaki antibiyotiklerin etki mekanizmaları aynıdır ve aynı direnç mekanizmalarından farklı derecelerde de olsa etkilenmeleri beklenir. "Yorumlayarak okuma" antibiyotiklere duyarlılık paternini antibiyotikleri tek tek değil, grup olarak ele alarak, altta yatan direnç mekanizmasını da tahmin ederek analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Yorumlayarak okuma için izolatların tür düzeyinde kesin olarak tanımlanmaları ve çok sayıda farklı grup antibiyotik ile karşılaştırılmaları gerekmektedir. Antibiyotik duyarlılık testleri, beklenmeyen sonuçların ve belirli patojenlerde direnç seleksiyonuna yol açma riski olan ilaçların bilinmesi ve "indikatör" ilaçların kullanılmasına dikkat edilerek okunmalıdır.

Beklenmeyen direncin saptanması

Antibiyotik duyarlılık testlerinde nadir direnç paternleri saptandığında bu izolatlar mutlaka bir referans laboratuvara gönderilmelidir. Tablo 1'de Gram negatif bakterilerde çok nadir gözlenen ve bir referans merkez tarafından onaylanmayı gerektiren direnç mekanizmaları gösterilmiştir.

Tablo 1. Gram negatif bakterilerde nadir gözlenen direnç mekanizmaları.

Mikroorganizma	Doğrulanması gereken direnç
Enterobacteriaceae	Meropenem, imipenem (Proteus spp. hariç)
H.influenzae	3. kuşak sefalosporin veya karbapenemlerden herhangi birisi
M.catarrhalis	Siprofloksasin
Neisseria meningitidis	Penisilin (yüksek düzeyde) veya siprofloksasin direnci
Neisseria gonorrhoeae	3. kuşak sefalosporinlerden herhangi biri
Acinetobacter, P.aeruginosa	Kolistin
Anaerobik bakteriler	Metronidazol
Bacteroides	Metronidazol, amoksisilin/klavulanat veya karbapenemler

Bazı durumlarda ise bir mikroorganizmanın bir antibiyotiğe "duyarlı" olarak bildirilmesi "dirençli" olarak bildirilmesinden daha nadirdir çünkü bazı mikroorganizmalar çeşitli antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir ve bu direnç paternlerinin bilinmesi gerekmektedir. Tablo 2'de bazı Gram negatif mikroorganizmaların doğal olarak dirençli olduğu antibiyotikler gösterilmektedir.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sıhhiye, Ankara.

Tablo 2. Çeşitli Gram negatif mikroorganizmaların doğal direnç gösterdiği antibiyotikler.

Mikroorganizma	Doğal dirençli olduğu antibiyotik
Enterobacteriaceae'lerin tümü	Penisilin G, glikopeptidler, fusidik asit, makrolidler, klindamisin, linezolid, streptograminler, mupirosin
Acinetobacter baumannii	Ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler
P.aeruginosa	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kuşak sefalosporinler, ikinci kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim
B.cepacia	Ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler, kolistin, aminoglikozidler
Stenotrophomonas maltophilia	Tikarsilin/klavulanat dışındaki tüm β-laktamlar, aminoglikozidler
Flavobacterium (Chryseobacterium/Myroides)	Ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler
Salmonella spp.	Sefuroksim (in-vitro olarak aktif, in-vivo olarak değil)
Klebsiella spp., Citrobacter diversus	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin
Enterobacter spp., Citrobacter freundii	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kuşak sefalosporinler, sefoksitin
Morganella morganii	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin
Providencia spp.	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, gentamisin, netilmisin, tobramisin, kolistin, nitrofurantoin
Proteus mirabilis	Kolistin, nitrofurantoin
Proteus vulgaris	Ampisilin, amoksisilin, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin
Serratia spp.	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, kolistin
Yersinia enterocolitica	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin, birinci kuşak sefalosporinler
Campylobacter jejuni, Campylobacter coli	Trimetoprim
Haemophilus influenzae	Penisilin G, eritromisin, klindamisin
Moraxella catarrhalis	Trimetoprim

Eğer söz konusu mikroorganizmaların bu antibiyotiklere duyarlı olduğu saptanırsa bakteri tanımlanması ve duyarlılık testinin tekrar edilmesinde yarar vardır.

Direnç seleksiyonuna yol açabilecek antibiyotikler

Eğer bir ilaca direnç yüksek sıklıkta bir mutasyon ile çıkıyor ise o ilaçla tedavi sırasında hastada seleksiyona uğrama olasılığı da yüksektir. Tablo 3'de yüksek risk taşıyan Gram negatif mikroorganizma ve antibiyotik kombinasyonları gösterilmiştir. Risk, infeksiyonun yerine bağlıdır. İlacın yüksek düzeylerinin ulaşmasının güç olduğu bölgelerde risk artmakta, yoğun olarak bulunduğu yerlerde azalmaktadır. Genel olarak, eğer başka bir alternatif yoksa tablo 3'de verilen mikroorganizma/antibiyotik kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. *P.aeruginosa* veya *B.cepacia* için hemen tüm antibiyotikler direnç seleksiyonu yönünden bir risk oluşturmaktadır.

Tablo 3. Mutasyon ile direncin çıkma olasılığı olan antibiyotik/mikroorganizma kombinasyonları.

Mikroorganizma	Antibiyotik
P.aeruginosa	Kolistin dışındaki tüm anti-psödomonal antibiyotikler ve büyük olasılıkla meropenem
B.cepacia	Tüm antibiyotikler
Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella	Tüm üçüncü kuşak sefalosporinler
ESBL'si olan koliformlar	Sefamisinler (permeabilite değişikliği ile)
Tüm koliformlar	Fosfomisin, nalidiksik asit
Serratia marcescens	Netilmisin, tobramisin, amikasin, kanamisin

ESBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar, sefamisinler: sefoksitin, sefotetan.

İndikatör ilaçlar

İndikatör ilaç sadece kendine değil, aynı zamanda aynı grup ilaçlara direnç oluşturan mekanizmayı saptamak için kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç, bir ilaç grubunun içinde direnci en belirgin yansıtan üyesidir. Bu nedenle bazı antibiyotiklerin klinikte kullanılmasa bile indikatör olarak antibiyogramda kullanılmaları önerilmektedir. Örneğin nalidiksik asit, florokinolonlara direnci saptamak için yer alması önerilen bir antibiyotiktir.Gram negatif bakterilerde seftazidim ve sefpodoksim *Klebsiella* ve *E.coli'* de ESBL'ların saptanması için kullanılmaktadır. İndikatör ilaçların Gram negatif bakterilerde kullanılabileceği diğer durumlar tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Gram negatif bakterilerde indikatör olarak kullanılan antibiyotikler.

Mikroorganizma	Dirençli olduğu ilaç	Yorum/ yapılması gereken
H.influenzae	Sefaklor	Büyük olasılıkla β-laktamaz dışı mekanizma ile ampisilin direnci (ampisilinden daha iyi bir indikatör)
N.gonorrhoeae/H.influenzae	Nalidiksik asit	Florokinolonlara duyarlılıkta azalma veya direnç
Klebsiella/E.coli	Seftazidim veya sefpodoksim	ESBL olasılığı, sefamisin dışındaki sefalosporinlerden kaçınılmalı
Enterobacteriaceae	İkinci kuşak sefalosporinlerden herhangi biri	Etkili bir β-laktamaz olasılığı, birinci kuşak sefalosporinlerden kaçınılmalı
Enterobacteriaceae	Üçüncü kuşak sefalosporinlerden herhangi biri	Etkili bir β-laktamaz olasılığı, sefamisinler dışında birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerden kaçınılmalı
Enterobacteriaceae	Üreidopenisilinlerden herhangi biri	Penisilinaz bulunma olasılığı, amino ve karboksi penisilinlerden (örneğin piperasilin) kaçınılmalı
Enterobacteriaceae	Herhangi bir β-laktamaz inhibitör kombinasyonuna direnç	Kombinasyondaki penisiline de dirençli kabul edilir

İzolatlar tür düzeyinde tanımlanır ve farklı çok sayıda antibiyotik ile karşılaştırılırlar ise çoğunlukla direnç profilinde altta yatan mekanizmanın tahmin edilmesi olasıdır. Antibiyogramların yorumlanarak okunması için yorumlayan kişinin antibiyotikler ve direnç mekanizmaları ile ilgili ayrıntılı bilgisi olması gerekmektedir. Bu amaçla son yıllarda geliştirilmiş olan "expert rules (uzman kuralları)" içeren otomatik zon okuyucu sistemler ve VITEK gibi otomatize sistemler kullanılmaktadır.

Yorumlu antibiyogramın önemi

Yorumlu antibiyogramın klinik mikrobiyologlar için en büyük yararı laboratuvarda sürekli bir kalite kontrol sağlamasıdır. Duyarlılık sonuçlarının yorumlanabilmesi için bakterilerin tür düzeyinde tanımlanmaları gerektiği gibi bu bakterilerin doğal direnç gösterdiği antibiyotikler de bakteri tanısını doğrulamaktadır.

Antibiyogramların yorumlanarak okunması klinisyenlere antibiyotik tedavisine karar vermek için önemli veriler sağlamakta, ayrıca tedavinin riskli olduğu bakteri ve antibiyotik kombinasyonlarına dikkatlerini çekmektedir. Bu hem daha iyi bir tedavinin uygulanmasını sağlayacak hem de bakteri direncinin seleksiyonunu azaltacak, böylece antimikrobik ilaçların yarı ömrünü uzatacak bir uygulamadır.

KAYNAKLAR

1- Courvalin P: Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme), *Clin Microbiol Infect 2 (Suppl 1)*:26 (1996).

2- Livermore DM: β-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev 8*:557 (1995).

3- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP: Interpretive reading:recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes, *J Antimicrob Chemother 48 (Suppl S1)*:87 (2001).