

## KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI ANTİMİKROBİK REÇETELERİNİN GELİŞTİRİLMESİNE NASIL YARDIMCI OLABİLİR?

Bengül DURMAZ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA  
bdurmaz@inonu.edu.tr

### ÖZET

*Antimikrobiklere direnç oluşumunu geciktirmek ve direnci kontrol altına almak için antimikrobiklerin reçetelenmesinin daha iyi hale gelmesi gereklidir. Ekip çalışması gereken bu konuda mikrobiyoloji laboratuvarına düşen görevler vardır.*

*Klinik mikrobiyolog, örneği gönderen klinisyenle işbirliği içinde olmalıdır. Çabuk tanı ve sonuç verme uygun antimikrobik seçimine rehberlik eder. Test edilecek antimikrobikler CLSI rehberlerine göre, klinisyenlerin gereksinimlerine ve hastane eczanesi ilaç stoklarına göre belirlenmelidir. Laboratuvar, duyarlılık sonuçlarını yıllık olarak rapor etmeli, ortaya çıkan dirençli mikroorganizmaları ve direnç mekanizmalarını farketmek için sürveyans yaparak, direnç değişimi uyarısı vermelidir. Raporlar doğru, eksiksiz, pratiğe uygulanabilir, anlaşılabilir olmalı ve iletişimi cesaretlendirici tavsiyeler içermelidir. Sonuç olarak, antimikrobik kontrol programlarının başarısı için mikrobiyoloji laboratuvarının desteğine gerek vardır.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobik reçetelerini geliştirme, mikrobiyoloji laboratuvarı

### SUMMARY

#### How Can Clinical Microbiology Laboratory Help to Improve Antimicrobial Prescribing ?

*In order to control the antimicrobial resistance and to delay the emergence of resistance, improving antimicrobial prescribing is necessary. This needs a multidisciplinary team work in which clinical microbiology laboratory has an important function.*

*The clinical microbiologist should be in cooperation with clinician sending the specimen to the laboratory. The rapid detection and reporting of the results guide the clinicians in choosing appropriate antimicrobial agents for prescribing. The antimicrobials that will be tested should be chosen using the guidelines developed by CLSI, according to clinical needs of the medical staff and in accordance with the formulary. Laboratory should report susceptibility results of organisms annually. It should carry out surveillance and alert infectious disease specialist for changes in resistance, emerging resistant microorganisms and unusual resistance patterns. Laboratory reports should be informative, accurate, relevant, clear and include advices to encourage further contact. Consequently, for the success of programs to control the antimicrobial usage, supports of microbiology laboratory are required.*

**Keywords:** improving antimicrobial prescribing, microbiology laboratory

Antimikrobiklere direnç, antimikrobik tedavi prensiplerine uyulmaması, yanlış indikasyonla, yetersiz dozda ve sürede ve uygun olmayan yoldan antimikrobik kullanılmasının doğrudan sonucu olarak ortaya çıkar<sup>(9)</sup>. Sağlık kurumlarında ve toplumda antimikrobiklerin akılcı kullanımı ile ilişkili tüm çabalara rağmen günümüzde antimikrobiklere direnç pandemisi tüm dünyayı tehdit etmektedir. Özellikle çoğul dirençli mikroorganizma infeksiyonlarının ortaya çıkışı ile tedavisinin zorluğu, şiddetli seyretmesi, süresinin uzaması, antimikrobiklerin yan etkileri klinik başarının düşmesine sebep olduğu gibi

ekonomik yükü de fazla olmaktadır.

Günümüzde kullanılmakta olan ve kullanıma yeni giren antimikrobiklere karşı direnç oluşumunu en azından geciktirmek ve kontrol altına alabilmek amacı ile dünyada etkili ve esas yaklaşım, antimikrobik kullanımının kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle tüm sağlık kurumlarında ve toplumda bölgesel, ulusal ve uluslar arası düzeyde stratejik hedefler belirlenmekte ve antimikrobiklerin reçetelenmesinin yönetimi ile ilişkili programlar uygulamaya koyulmaktadır (3,5,8,11).

Bu programlar kapsamında, geniş spektrumlu antimikrobiklerin 2 yıl süre ile kullanımının azaltılması sayesinde hastane kaynaklı bakteriyemilerin, Gram negatif bakteriyemilerinin, MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonunun ve *Stenotrophomonas maltophilia* kolonizasyonu veya enfeksiyonunun oranlarında istatistiksel olarak önemli azalma sağlandığı bildirilmiştir. Amerika’da enfeksiyon kontrol yöntemleri ile kontrol altına alınamayan çoğul dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu salgınında, bazı ilaçların kullanımlarının sınırlandırılması, sadece salgını önlemekle kalmamış, *Enterobacteriaceae* ailesinin birçok üyesinin bu ilaçlara karşı direncinde de azalmaya sebep olmuştur<sup>(2)</sup>.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma, hastanelerde yatan hastaların % 30’una antimikrobik reçeteleri yazıldığını ve bu reçetelerin % 40’ından daha fazlasında enfeksiyon kanıtı olmadığını ortaya koymuştur. Reçetelerin % 78.4 oranında ampirik ve % 13.4’ünün ise mikrobiyolojik sonuçlara uygun olarak yazıldığı saptanmıştır<sup>(12)</sup>. Yatan hastalarda yapılan bir başka çalışmada vankomisin kullanımının % 70 ampirik, % 28 kültür sonucuna göre olduğu saptanmıştır<sup>(6)</sup>.

Antimikrobik kullanımında iyileştirme sağlamak için, antimikrobik kullanımı ve direnç arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak eğitici, kolay uygulanabilen ve antimikrobik kullanımını sınırlayıcı bir program yapılmalıdır. Bu program, farklı klinik birim uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından yönetilmeli ve uygulanacağı sağlık kurumu yönetimi tarafından parasal ve idari yönden aktif olarak desteklenmelidir. Bu ekibin iskeletini enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik mikrobiyoloji uzmanı, klinik eczacı ve enfeksiyon kontrol uzmanının oluşturması önerilmektedir<sup>(4,8)</sup>.

Mikrobiyoloji laboratuvarları bu programın uygulanabilmesi için ekip çalışması içinde aşağıda belirtilen önemli görevleri üstlenerek rol almalıdırlar.

### Örnek gönderen klinisyen ile işbirliği

Enfeksiyon etkeninin tanımlanması isteği ile mikrobiyoloji laboratuvarına örnek gönderilmesi, konsültasyon talebi olarak kabul edilmelidir. Örneği gönderen klinisyen ile klinik mikrobiyoloji uzmanı veya enfeksiyon hastalıkları uzmanının yakın temas halinde olmasını sağlayacak politikayı hastanelerin geliştirmesi önerilmektedir<sup>(1)</sup>.

Hastanın klinik durumu (nötropenik? immün yetmezlik?), kullandığı antimikrobikler, allerji durumu istem belgelerinde mutlaka istenmelidir. Ayrıca kommensal bir mikroorganizma tanımlandığında veya çoğul mikroorganizma içeren örneklerde (aerop ve/veya anaerop) klinisyen ile iletişim kurularak duyarlılık testine karar verilmelidir.

### Hızlı tanı ve raporlama

Etkenin süratle tanımlanması ve antimikrobiklere direncin mümkün olan en kısa sürede rapor edilmesi laboratuvarın

birincil hedefi olmalıdır.

Kullanılan yöntem, test edilen suş sayısı ve örneğin alınması ile laboratuvara gelişi, etkenin izolasyonu, antimikrobiklere duyarlılık testlerinin yapılması, sonuçların rapor edilmesi ve klinisyene sonuçların ulaşması arasındaki zaman süresi hızlı rapor etmeyi etkileyen faktörlerdir. Sonuçların bilgisayar ortamında kliniklere ulaştırılması ile, raporların kağıda aktarılmasında yaşanan gecikme aşılabılır.

- Otomatize sistemlerin bakterilerin identifikasyon ve duyarlılık testlerinde kullanılması ile;

- o mikroorganizmaların cins ve tür seviyesinde belirlenmesi hızlanır.

- o Klinik önemi olan mikroorganizmalarda yeni ortaya çıkan direnç mekanizmaları (MRSA, VISA, VRSA, VRE, ESBL salgılayan *Enterobacteriaceae*..... gibi) klinisyene uyarıcı raporlar halinde çok çabuk sunulabilir.

- o Mikobakteriyolojide 1-2 haftada bakteri üremesi saptandığı gibi, üreme sonrası NAP veya diğer biyokimyasal yöntemlerle veya moleküler yöntemlerle basilin tüberküloz kompleks veya atipik mikobakteriler ayrımı yapılabilir.

- Moleküler yöntemler, antimikrobiklere direnç tanısında birkaç saat içinde sonuç vermesi (real-time PZR) ve örneğin taşınması sırasında gecikme ile mikroorganizmanın ölmesinden etkilenmemesi bakımından oldukça avantajlıdır. Ancak henüz rutin olarak direnç tanısında kullanımı, birkaç bakteri ile sınırlı olmakla beraber (*M.tuberculosis*, MRS,VRE..gibi), daha çok epidemiyolojik amaçlı kullanılmaktadır<sup>(10)</sup>.

- Laboratuvar rutin çalışma saatleri dışında acil hizmet sağlamalıdır. Başlangıçta örnekten hazırlanan mikroskopik muayeneden duyarlılık sonuçlarına kadar tüm basamaklarda hız önemlidir. Telefonla acil Gram boyama ve diğer sonuçların alınması mümkün olmalıdır.

### Duyarlılık testlerinde kullanılacak antimikrobiklerin seçimi ve raporu

Mikrobiyoloji laboratuvarı, duyarlılık testlerinde kullanacağı yöntemi, antimikrobiklerin sayısını ve çeşidini, raporlanmasını Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberini esas alarak belirlemelidir. Ancak aynı zamanda klinisyenlerin gereksinimlerini karşılayacak şekilde ve hastane eczanesinde rutin olarak stoklanan antimikrobiklerin listelerine uyumlu olarak hazırlamalıdır.

Sınırlı rapor verme: Hastane stoklarında bulunmayan antimikrobikler veya kullanılması enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı gerektiren antimikrobikler için duyarlılık sonuçları rutin olarak rapor edilmemelidir, çoğul dirençli mikroorganizmalar izole edildiğinde rapor edilmek üzere laboratuvarında saklanmalıdır. Laboratuvar, hangi ilaçları rapor edeceğini, hangilerini bir istek geldiğinde bildirilmek üzere saklı tutulacağını belirlemelidir.

Duyarlılık testleri enfeksiyon etkeni olan bakteriler için

yapılmalıdır. Rutin olarak duyarlılık testi yapılması gereken durumları ve duyarlılık testinin gerekmediği durumları laboratuvar protokolünde bulundurmalı ve klinisyene bilgi vermelidir.

Klinik önemi şüpheli olan bakterilere karşı antimikrobik duyarlılık testleri yapılması, gereksiz antimikrobik kullanımına veya geniş spektrumlu antimikrobik kullanımında artışa yol açabilir.

Duyarlılık testlerini belirli zaman sürelerinde standart suşlar kullanarak denetlemeli, kendi kalite kontrolünü yapmalıdır.

Direnç mekanizmalarını doğrulamak için alternatif test yöntemleri kullanılmalıdır.

### **Antimikrobik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanarak rapor edilmesi**

Yorumlayarak okuma, bakteri suşunun duyarlılık testi sonuçlarının kombinasyonundan elde edilen direnç fenotipinin analizidir. Enfeksiyon etkeni suş, tür seviyesinde tanımlanabilmiş ve yeterince çok sayıda farklı antimikrobikle test edilmişse, antibiyogram sonuçlarından gözlenen direnç fenotiplerinden faydalanarak, test edilen bakterinin antimikrobiklere direnç mekanizmaları hakkında fikir sahibi olunabilir. Fenotip, sadece test edilen antimikrobiklere direnci göstermekle kalmaz, bakteride var olan direnç mekanizmalarını da yansıtarak, testde bulunmayan ilişkili antimikrobiklere direnç durumunu öngörmeyi de sağlar.

Duyarlılık testi sonuçları yorumlanırken, beklenmeyen direnç sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Yüksek sıklıkta mutasyona yol açarak, hastanın tedavisi esnasında dirençli suş seçimine neden olabilecek antimikrobiklerin rapor edilmesinden kaçınılmalıdır. Direnç mekanizmasını en iyi gösteren antimikrobik ailesinin üyesi, indikatör ilaç olarak seçilmelidir<sup>(7)</sup>.

### **Sürveyans**

Bakterilerde ortaya çıkan direnci ve dirençteki değişiklikleri izlemek için standart sürveyans sistemleri kullanılmaktadır. Direnç prevalansı, hastaneler arasında veya coğrafik bölgelere göre farklı olabilir. Son direnç oranları ve eğilimleri hakkında klinisyenlere ve antimikrobik kullanım rehberi hazırlayan komiteye bilgi verilmelidir.

Mikroorganizmaların türlerine ve izole edildikleri kliniklere göre duyarlılık sonuçlarının bir özeti yıllık olarak rapor edilmelidir. Bu bilgi, bilgisayar teknolojisi kullanılarak klinisyenlere elektronik posta aracılığı ile aktarılabilir ya da kurumun internet sahifesinde eğitim ve yönlendirme sayfaları şeklinde yayınlanabilir. Bu veriler, klinisyenlerin ampirik antimikrobik tedavilerinde yol gösterici rol oynar.

İnteraktif bilgi sistemleri ile donatılmış sağlık kurumlarında mikrobiyoloji laboratuvarı, hastane eczanesi ve ilaç alımını

finanse eden kurumun veritabanları arasında veri bütünlüğü sağlanabilir. Böylece antimikrobik kullanımı kontrol edilebilir.

Laboratuvar, yeni ortaya çıkan mikroorganizmaları ve yeni direnç mekanizmalarını farkedebilmek için MİK veya zon çapları verilerini periyodik olarak denetlemelidir. Elde edilen değerler duyarlılık sınırları içinde kalsa bile, ortalama zon çaplarında bir azalma veya MİK'lerinde bir artış, direnç artışına doğru eğilim olduğunu gösteren değişikliklerdir<sup>(11)</sup>. Bu değişiklikler potansiyel olarak önemlidir. Klinik mikrobiyolog klinisyene, enfeksiyon hastalıkları uzmanına bu konuda uyarı vermelidir. Hastane eczanesi ile uyum içinde çalışmalı, bu ilaçları, hastanede antimikrobik kullanım rehberlerini ve rutin olarak stoklanan antimikrobik listelerini hazırlayan komitelere rapor etmelidir.

Ayrıca laboratuvar sonuç raporlarının hasta tedavisine etkisini izlemek için, antimikrobik reçetelerinin laboratuvar sonuçları ile uygunluğunu analiz etmelidir.

### **Tiplendirme, salgın kontrolü**

Hem genetik elemanların transferi hem de klonal bulaş ile direnç prevalansı arttığı gibi, bu direnç mikroorganizma türleri arasında yayılabilir. Bu nedenle laboratuvar, suşları ayırt edici tiplendirme sistemleri, organizmaların yayılımı ve etki yollarını araştırmak için genetik ve immunolojik yöntemler kullanarak salgın kontrolünde rol almalıdır.

### **Eğitim-geri bildirim**

Klinik mikrobiyologlar uygun örneğin alınması, laboratuvara gönderilmesi koşulları ve laboratuvar raporlarına göre antimikrobik seçimi konusunda klinisyene tavsiyeler vermek üzere eğitilmelidirler. Hastanelerde antimikrobiklere duyarlılık durumları ile ilişkili periyodik raporlar verilmesi de eğitimin bir yanıdır.

Tekrarlanan eğitim programları ve eğitim esnasında klinik uygulamayı sınırlayıcı sorunların öğrenilmesi şeklinde geri bildirimler alınması ve önerilerin yapılması, laboratuvarın etkinliğini artırır.

Konferanslar, dersler, video eğitimleri, bölümler arası toplantılar, haber yazıları gibi eğitim uygulamaları içinde klinikte yüz yüze eğitimin en etkili yol olduğu bildirilmektedir<sup>(4)</sup>.

### **Laboratuvar raporlarının içeriği**

Laboratuvar raporları, klinik mikrobiyoloğun uzmanlık sanatını gösterebildiği önemli belgelerdir. İyi yorumlanmalı, kolay okunur ve anlaşılabilir, pratiğe uygulanabilir, doğru ve eksiksiz olmalıdır. Klinik-laboratuvar ilişkisini cesaretlendirici faydalı bilgiler veren kısa yorumlar ve enfeksiyon kontrol tavsiyeleri bulundurulmalıdır.

Gereksiz ayrıntılar yoğun iş yükü altındaki klinisyenin raporlardan yanlış sonuçlar çıkarmasına ve uygunsuz

antimikrobiklerin reçetelenmesine sebep olabilir.  
Laboratuvar raporlarında bildirilmesi gerekenler:

- Kullanılan yöntem
- Bildirimi gereken antimikrobiklerin jenerik isimleri ile listesi
- Sonuçların duyarlı, orta duyarlı veya dirençli verilmesi
- Ponksiyon sıvıları için MİK değerleri
- *S.pneumoniae* için gerekli antimikrobiklerde MİK değerleri.

İşe yarayabilecek bilgiler:

- Belirli direnç fenotipleri ve tedavideki önemleri
- Test edilen suşa ait MİK değerleri ve duyarlılık/direnç sınır değerleri
- Ağır infeksiyonlarda izole edilen etkenler için MİK değerleri
- Antimikrobiklerin ticari isimleri.

Sonuç olarak; multidisipliner bir yaklaşım içinde mikrobiyoloji laboratuvarı üzerine düşen görevleri yerine getirerek, antimikrobiklere direnç pandemisini kontrol altına alma politikalarında çok önemli rol oynayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Cobo J, Oliva J, Sanz J, Aguado JM, Pozo J, Moreno S: Influence of microbiological reports on physician's choice of antimicrobial treatment for susceptible pathogens, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22(9): 569-72.
2. Gould IM: A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance, J Antimicrob Chemother 1999;43(4):459-65.
3. Gould IM: Antibiotic policies and control of resistance, Curr Opin Infect Dis 2002;15(4):395-400.
4. Guven GS, Uzun O: Principles of good use of antibiotics in hospitals, J Hosp Infect 2003;53(2):91-6.
5. Keuleyan E, Gould M: Key issues in developing antibiotic policies: from an institutional level to Europe-wide. European Study Group on Antibiotic Policy (ESGAP), Subgroup III, Clin Microbiol Infect 2001;7 (Suppl 6):16-21.
6. Kuzucu Ç, Ayan M, Durmaz B: Hastanede yatan hastalarda vankomisin kullanımının değerlendirilmesi, İnfeksiyon Derg 2003;17(1):65-6.
7. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon P: Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes, J Antimicrob Chemother 2001;48(Suppl 1):87-102.
8. MacDougall C, Polk RE: Antimicrobial stewardship programs in health care systems, Clin Microbiol Rev 2005;18(4):638-56.
9. Meer JWM, Gyssens IC: Quality of antimicrobial drug prescription in hospital, Clin Microbiol Infect 2001;7(Suppl 6):12-5.
10. Peterson LR, Dalhoff A: Towards targeted prescribing: will the cure for antimicrobial resistance be specific, directed therapy through improved diagnostic testing, JAntimicrob Chemother 2004;53(6):902-5.
11. Shlaes DM, Gerding DN, John JF et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, Clin Infect Dis 1997; 25(3):584-99.
12. Usluer G, Özgüneş I, Leblebicioğlu H and Turkish Antibiotic Utilization Study Group: A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey, Ann Clin Microbiol Antimicrobial 2005;4:16-20.