

ANTİBİYOGRAM: DÜZENLEME, BİLDİRME VE DEĞERLENDİRME İLKELERİ

Arif KAYGUSUZ

Bir antibiyotiğin bulunmasından klinik kullanıma hazır hale gelmesine kadar yıllarca süren çalışmalar gerekmektedir. Buna karşın bakterilerin bir antibiyotiğe karşı direnç kazanması bazen bir tedavi süresi kadar kısa olabilmektedir. Örneğin *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Pseudomonas* gibi bakteri türleri, karbapenemler dışında birçok beta-laktam antibiyotiğe tedavi sırasında %20-80 gibi yüksek oranlarda direnç geliştirmektedirler(28,42). Benzer şekilde *P.aeruginosa*'da tüm antibiyotiklere, stafilokoklarda da kinolonlara karşı tedavi sırasında direnç gelişimi sıktır(34,36). Bugün elimizde vankomisine dirençli enterokoklar için güvenle kullanılabilir hemen hemen hiçbir antibiyotik bulunmamaktadır. Bundan başka çoğul dirençli *Staphylococcus aureus* ile *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella* gibi Gram negatif çomak suşlarının giderek yayılması ve bu bakteriler için de tedavide kullanılacak seçeneklerin giderek azalması(14), her türlü teknolojik gelişmeye rağmen dirençli bakterilere karşı mücadelenin o kadar kolay olmadığını göstermektedir.

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, antibiyotiklerin kullanımı ile artar(1,13,14,29). Antibiyotiklerinin çok kullanıldığı hastanelerde izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci yüksektir(1,14,38). Hastanelerde antibiyotiklerin neredeyse yarısı gereksiz veya uygunsuz kullanılmakta, bu da önemli mali kayıplara ve bakterilerde direncin çabuk artmasına neden olmaktadır(1,10,14,38,51). Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmayı sağlamak üzere, hastanelerde antibiyotiklerin kullanımı belirli kurallara bağlanmaktadır. Bu kurallar tedavide; en etkili, en dar spektrumlu, en az toksik ve en ucuz antibiyotiklerin seçilmesini sağlamak üzere(1,10,13,14,15,18,26,38), mikrobiyoloji laboratuvarı, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, farmakologlar, enfeksiyon kontrol ve antibiyotik kontrol komiteleri ve hastane eczanesinin işbirliği ile oluşturulmaktadır(10,18,34,35). Artık mikrobiyoloji laboratuvarının görevi eskiden olduğu gibi sadece duyarlılık deneyi yaparak sonuçlarını bildirmekten öte anlamlar kazanmıştır. Duyarlılık deneylerinde kullanılacak antibiyotiklerin seçiminden, sonuçların bildirilmesine kadar tüm süreçlerde antibiyotiklerin uygun kullanımını sağlamak ve gereksiz kullanımını önlemek üzere mikrobiyoloji laboratuvarı önemli görevler üstlenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarının enfeksiyon etkeni olmayan bakterilere duyarlılık deneyi yapmayarak, izole edilen mikroorganizmaya tedavide etkisiz olan antibiyotikleri denemeyerek veya sonuçlarını bildirmeyerek, etkili bulunan antibiyotiklerden; en dar spektrumlu, en az toksik ve en ucuz olanlarından (parënteral ve oral seçeneklerin de bulunduğu) en az sayıdaki antibiyotiği bildirerek, klinikçinin en doğru seçimi yapmasına yardımcı olması ve böylece antibiyotiklerin uygun kullanımına katkıda bulunması yaygın kabul gören bir görüş haline gelmiştir(1,10,13,15,18,26,34,35,38).

Duyarlılık deneylerinin yapılmasının gerekli olduğu durumlar

Antibiyotik tedavisine başlamadan önce antibiyotik tedavisi indikasyonu konular. Benzer şekilde antibiyogram yapılması için de belirli indikasyonlar gerekir. Duyarlılık deneylerinin yapılması için izole edilen bakterinin; 1. İnsanlarda sıklıkla enfeksiyona

neden olan patojen veya potansiyel patojen bir mikroorganizma, 2. Antibiyotiklere duyarlılıklarının tahmin edilememesi, 3. Deneneceği antibiyotiklerle ilgili standart bir yöntem belirlenmiş olması gerekir(34,35,52).

Viral infeksiyonlar için antibiyotik kullanılmasının gereksiz olduğu her hekim tarafından bilinmekle birlikte, maalesef ülkemizde gastroenteritlerde ve üst solunum yolları infeksiyonlarında, etkenin viral olma olasılığı hesaba katılmadan rutin olarak flora bakterilerine duyarlılık deneyi yapılması konusunda klinisyenlerin laboratuvarları zorladıklarını duyuyoruz. Aslında her bakteri infeksiyonu için bile antibiyotik tedavisi her zaman gerekmez. Bakteriyel gastroenteritlerde genellikle antibiyotik tedavisi gerekmediği gibi, örneğin *Salmonella typhimurium* gastroenteriti gibi hallerde portörlük olasılığını/süresini artırdığı için antibiyotik tedavisi kontrendike olabilir(50). Hatta bu nedenle barsak patojeni bakteriler için duyarlılık deneyi sonuçlarının bildirilmemesi bile önerilmektedir(26). Bu ve benzeri durumlarda hekimi antibiyotik kullanımına yönelebileceği için antibiyogram yapılmasını gereksiz sayabiliriz. A grubu β -hemolitik streptokok izole edildiğinde, bu bakteri için ilk seçenek olan penisiline dirençli suş henüz saptanmadığından, eğer hastada penisilin allerjisi yoksa duyarlılık deneyinin yapılmasına gerek yoktur. *Corynebacterium*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Brucella* için duyarlılık deneyleri standardize edilmediğinden bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda duyarlılık deneyi yapılmadan ampirik tedavi yapılmaktadır(9,34,35). Standardize edilmemiş bir yöntem ile duyarlılık deneyinin bir yararı olmayabilir, hatta yanlış sonuçların alınmasına yol açabilir(34,35).

Her ne kadar virüsler(47), mantarlar(11) ve parazitler(43) için de duyarlılık deneyleri yapılmakta ise de, hemen her klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yapılabilecek kadar kolay olanı ve yaygın kullanılan bakteriler için yapılan duyarlılık deneyleridir. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter*, stafilokok, enterokok ve bazı streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* gibi klinik örneklerden sık olarak izole edilen ve antibiyotiklere duyarlılıkları değişiklik gösteren bakteriler için duyarlılık deneyleri disk difüzyonu ile de yapılacak şekilde standardize edilmiştir ve gerekli olduğunda her mikrobiyoloji laboratuvarında yapılabilir(34,35). *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* dışındaki nonfermentatif çomaklar (diğer *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve diğer çabuk üreyen nonfermentatif Gram negatif çomaklar), viridans streptokoklar, anaerob bakteriler için duyarlılık deneyleri dilüsyon testleri ile minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) bakılarak yapılmaktadır(35). *Mycobacterium tuberculosis* ve mantarlar için duyarlılık deneyleri dilüsyon testleri ile MİK bakılarak veya standardize edilmiş diğer yöntemlerle araştırılabilir.

Duyarlılık testinin seçimi

Duyarlılık deneyleri yapılmasında amaç izole edilen bakterinin hangi antibiyotiklerin normal kullanım yolu ve dozu ile elde edilen serum/doku konsantrasyonu ile inhibe edilemeyeceğini (dirençli), veya inhibe edilebileceğini (duyarlı) saptamaktır(59). Bu amaçla uygulanan standard difüzyon veya dilüsyon yöntemlerinden birinin diğerine genel bir üstünlüğünden söz edilemez. Her testin eksikleri bulunur ve bu da başka bir testle giderilebilir. Bu nedenle seçilen testlerin doğru yerde ve doğru şekilde kullanılması gereklidir. Disk difüzyonu, en kolay, en ucuz, en iyi standardize edilmiş, tekrarlanabilirliği en iyi, dolayısı ile sanılanın aksine en güvenilir testlerden biridir(24,25).

Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının MİK bakılarak saptanması, duyarlılık konusunda daha ayrıntılı bilgiler verdiğiinden, özellikle klinik öncesi çalışmalarda antibiyotiklerin etkinliklerini saptamada vazgeçilemeyecek önemli yöntemlerden biridir(4).

Antibiyotiğin çok küçük MİK verdiği bakteri türleri o antibiyotiğin spektrumuna dahil edilir. Antibiyotiğin serum veya dokuda oluşan konsantrasyonunun suşun MİK'na (veya o bakteri türünün MİK₉₀'ına) bölünmesi ile elde edilen "inhibitör indeksi" ise antibiyotiğin spektrumu içindeki bakterilerden hangisine karşı daha aktif olduğunu gösterir. Bir antibiyotiğin bir bakteri türüne etkili kabul edilebilmesi için inhibitör indeksin en azından 2 olması istenir. Örneğin 3. kuşak sefalosporinlerin çoğu hem *Klebsiella pneumoniae* hem de *P.aeruginosa* için düşük MİK değeri verirler. *Pseudomonas*'lar için en yüksek inhibitör indeksi ise seftazidim ve sefoperazonla elde edilir ve böylece bu iki antibiyotiğin antipsödomonas aktivitesinin diğerlerinden daha iyi olduğu anlaşılır(7) (Tablo 1).

Tablo 1. 1 g İV uygulama ile 1/2 saatte elde edilen ve serum zirve düzeylerinin suşların MİK₉₀'ına bölünmesi ile hesaplanan inhibitör indekslerine göre 3.kuşak sefalosporinlerin etkinliklerinin karşılaştırılması(7).

Antibiyotikler	K.pneumoniae		P.aeruginosa	
	1/2 saat	12 saat	1/2 saat	12 saat
Sefotaksim	500	0	1.6	0
Seftizoksım	750	0	2.3	0
Sefoperazon	500	4	15.6	0.13
Seftriakson	500	100	0	0
Seftazidim	130	1.5	16.3	0.19

Benzer şekilde bir hastanın tedavisinde de inhibitör indeksten yararlanılması, aynı gruptan benzer etkili olan antibiyotiklerden inhibitör indeksi daha büyük olanın tedavide seçilmesi düşünülebilir. Çünkü duyarlı bulunduğu antibiyotikle daha düşük MİK değeri veren suşlarla oluşan infeksiyonlar tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Örneğin, sefoperazona duyarlı bakterilerle infekte hastaların tedavisinde, sefoperazonun MİK'u <1 µg/ml, <16 µg/ml, <32 µg/ml olan suşlarla infekte olan hastalarda tedaviye cevapsızlık sırasıyla %4, %16 ve %32 olarak saptanmıştır(23). Aminoglikozidlere duyarlı 236 Gram negatif bakteri suşu infeksiyonunda; suşlardan tedaviye iyi cevap verenlerin MİK ortalaması 2.1 µg/ml bulunurken, tedaviye cevap vermeyenlerin MİK ortalaması 3.1 µg/ml bulunmuştur. Bu hastalarda tedaviye yanıt serum zirve aminoglikozid konsantrasyonu ile yakından ilgili bulunmuş ve serum zirve konsantrasyonu/MİK oranı ≥8 olan hastaların %90'ı tedaviye iyi yanıt vermiştir(32). Siprofloksasin kullanan 50 hastada ise tedaviye iyi yanıt veren hastalarda etken olan Gram negatif bakteri suşlarına MİK ortalaması 0.08 µg/ml bulunurken, tedaviye cevap vermeyenlere MİK ortalaması 0.58 µg/ml bulunmuştur(23). Bununla beraber ticari olarak satılan ve MİK saptayan kitler, otomatize cihazlar veya E test(17,25) kullanılmadıkça yapılmalarının daha zor olması ve yüksek maliyet getirmesi nedeniyle, dilüsyon testleri ile rutin olarak MİK bakılmasını savunmak zordur. Endokardit veya osteomyelit gibi ciddi infeksiyonlarda MİK bakılarak kantitatif değerler elde edilmesinin tedavi için daha önemli olduğu ileri sürülmekte ise de, bu konuda görüş birliği yoktur(23-25). Kullanımları giderek artan ticari kitler veya otomatize cihazlar MİK saptamanın zorluklarını ortadan kaldırmış, hatta sonuç verme süresini kısaltmıştır. Bununla birlikte bu testlerde kullanılan bakteri sayısı az (inokulum yoğunluğunun düşük olması) veya inkübasyon süresi kısa olduğunda, stafilokok ve enterokoklarda vankomisin direncini, pnömokoklarda penisilin direncini, enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direncini, stafilokoklarda metisilin direncini, Gram negatif çomaklarda düşük veya yüksek düzeyde sentezlenen kromozomal β-laktamazları ve genişlemiş spektrumlu β-laktamazları saptamada yeter-

siz kalabilmektedirler(12,24,25,39,42,58). Bu durumlarda ek testler veya firma tarafından önerilen değişiklikler yapılmalıdır(21,24,25). Disk difüzyonu ile alınan sonuçların yetersiz olduğu veya disk difüzyonu ile standardizasyonun sağlanmadığı durumlarda da gerekli ek testlerin yapılması veya MİK saptanması gerekir(34,35,45,46) (Tablo 2).

Tablo 2. MİK bakılmasının gerekli olduğu durumlar(34,35).

- Oksasiline dirençli *S.pneumoniae* için penisilin ve 3.kuşak sefalosporin direnci araştırılması
- *H.influenzae*'de β -laktamaza bağlı olmayan ampisilin direnci araştırılması
- *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* cinsi dışındaki nonfermentatif (örneğin *Pseudomonas* spp. ve *S.maltophilia*) çomaklarda duyarlılık testi yapmak için
- Mueller-Hinton agarda (disk difüzyonunda) üremeyen bakteriler için
- Tedavide vazgeçilemez özellikteki bir antibiyotikle alınan sonuç disk difüzyonu ile orta (şüpheli) ise
- Disk difüzyon testi sonucu ile tedavi sonucu uyuşmuyor ise
- Stafilokoklarda oksasilin direnci şüpheli ise (Agarda tarama testi)
- Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci sonucu disk difüzyonu ile şüpheli ise (Agarda tarama testi)
- Steril vücut sıvılarından izole edilen viridans streptokoklar için
- Anaerob bakteriler için

Dirençten sorumlu mekanizmayı ortaya koyan çok spesifik ve hızlı yöntemler de bulunmaktadır. Bunlardan rutinde en çok kullanılanı nitrosefin ile β -laktamaz saptanmasına dayanan testtir. Bu testle bakterinin izole edildiği gün birkaç dakikada sonuç alınabilir. Nitrosefin ile β -laktamaz saptanan bakteriler ve elde edilen pozitif sonucun ne anlama geldiği Tablo 3'de gösterilmiştir. Bakterilerin saptanmasında ve identifikasyonda kullanılan moleküler yöntemler antibiyotik direncinin saptanması konusunda da oldukça duyarlı ve spesifik sonuçlar vermekte ve gelecek için ümit vermekte ise de, bugün için rutinde kullanımları sınırlıdır(48,49).

Tablo 3. Bakteri türlerinde β -laktamaz pozitifliğinin anlamı(9,34,35).

<i>H.influenzae</i>	:	Ampisilin ve amoksisiline direnç
<i>N.gonorrhoeae</i>	:	Penisilin, ampisilin ve amoksisiline direnç
<i>Moraxella catarrhalis</i>	:	Ampisilin ve amoksisiline direnç
Stafilokok	:	Tüm penisilinlere direnç
Enterokok	:	Tüm penisilinlere direnç

Rutin olarak kullanılan duyarlılık deneyleri antibiyotiklerin bakteriyostatik (inhibitör) etkilerini belirler. Oysa antibiyotiklerin bakteriyostatik etkilerinin değişmediği ama sadece bakterisid etkilerinin değiştiği durumlar bakterisid etkinin tedavi için önemli olduğu durumlarda tedavinin başarısız kalmasına neden olabilir. Örneğin daha iyi yanıt almak umuduyla antibiyotik kombinasyonu ilk kez 1951 yılında menenjit tedavisinde denenmiş, tek başına penisilinle tedavi edilenlerde fatalite %21 olurken, penisilinle klortetrasiklin kombinasyonu kullanan hastalarda %79 olmuş ve bu deneme bir trajedi ile sonlanmıştır(27). Bugün bunun nedeninin penisilinlin bakterisid etkisinin tetrasiklinle ortadan kalkması olduğunu biliyoruz. Benzer şekilde eritromisin penisilinlin *S.pneumoniae*'ye bakterisid etkisini in-vitro koşullarda tamamiyle ortadan

kaldırmakta, in-vivo koşullarda fareler üzerinde yapılan peritonit modelinde eritromisin ile birlikte penisilin verildiğinde mortalite 27/36 (%72), penisilin tek başına verildiğinde mortalite 4/24 (%17) ($p=0.00003$) olmaktadır(22). Bakterisid etki önemli olmakla birlikte, antibiyotiklerin bakteriler üzerine bakterisid etkisini araştıran testler uygulanmaları zor ve iyi standardize edilememiş testlerdir ve rutinde pek kullanılmazlar(20) ama antibiyotiklerin klinik kullanıma girmeden önceki değerlendirilmelerinde oldukça yararlıdırlar(4).

Mikroorganizmalar devamlı değişiklik göstermekte, zamanla yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedirler. Bu nedenle ticari kitler ve yarı otomatize veya tam otomatize sistemler de dahil olmak üzere rutinde kullanılan duyarlılık deneyleri ile direncin saptanması sık olarak sorun olabilmektedir(42,55). Bu durumlarda direnci saptamak üzere testlerde değişiklikler yapılmakta veya yardımcı testler geliştirilmektedir(42,46). Örneğin stafilokoklarda metisilin ve vankomisin direncinin, enterokoklarda vankomisin, β -laktamaza bağlı penisilin ve yüksek düzeyde aminoglikozid direncinin, pnömokoklarda penisilin direncinin, Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu β -laktamazların, düşük veya yüksek düzeyde sentez edilen kromozomal AmpC β -laktamazların saptanması sorun olabilir(46). Stafilokoklarda metisilin direnci besiyerine NaCl ilavesi ve inkübasyon süresinin 24 saate tamamlanması, agarda tarama testinin kullanılması(8,46,54) veya moleküler biyolojik yöntemlerle *mec* geninin gösterilmesi ile daha duyarlı ve güvenilir şekilde saptanabilir(49,54). Stafilokoklar ve enterokoklarda vankomisin direnci, agarda tarama testi ve inkübasyon süresinin 24 saate tamamlanması ile(8,46) veya moleküler biyolojik yöntemlerle *vanA*, *vanB*, *vanC* genlerinin gösterilmesi ile(49) daha duyarlı ve güvenilir şekilde saptanabilir. Enterokoklarda penisilaz nitrosefin diski ile ve yüksek düzeyde aminoglikozid direnci de agarda tarama testi(8,34,35,46) veya aminoglikozid modifiye eden enzim genlerinin moleküler biyolojik yöntemlerle gösterilmesi ile(49) daha duyarlı ve güvenilir şekilde saptanabilir. Gram negatif çomaklarda GSBL, bakterii 3.kuşak sefalosporinlere duyarlı bulunsu bile, zon çaplarında azalma veya MİK değerlerinde yükselme olması, klavulanik asitle sinerji saptanması(2,16,21,34,35,42) veya TEM, SHV(5,49) ve OXA(56) türevi mutant enzim genlerinin moleküler biyolojik yöntemlerle saptanması ile gösterilebilir. İndüklenebilen AmpC β -laktamazlar, bakterinin sefoksitine dirençli olması veya sefoksitin ile bir β -laktam arasında indüksiyon (antagonizma) saptanması, bakterinin tür düzeyinde identifikasyonu ile gösterilebilir(2,16,42,46). Bu şekilde ilave testlerle ortaya konulan direnç mekanizmaları ve bu sonucun önemi laboratuvar tarafından rapor kağıdında klinisyene iletilmelidir. Tedavi için önemli olan bir antibiyotiğe dirençten şüphelenildiğinde laboratuvarın bu araştırmaların yapılması istenebilir. Tablo 4'de rutinde kullanılan testlerde gerekli değişiklik yapılmadığında veya ek test uygulanmadığında yakalanamayacak ve tedavide önemli sorunlar yaratacak antibiyotik direnci-bakteri çiftleri belirtilmiştir.

Tablo 4. Direncin özellikle araştırılması gerektiği durumlar (34,35,42,46).

Gram negatif çomaklarda 3.kuşak sefalosporin direnci
Stafilokoklarda metisilin direnci
Enterokoklarda ve stafilokoklarda vankomisin direnci
Enterokoklarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci
Pnömokoklarda penisilin ve 3.kuşak sefalosporin direnci
Enterokoklarda β -laktamaza bağlı penisilin direnci

Denenecek antibiyotiklerin seçimi

Duyarlılık deneylerinde denenecek antibiyotikler izole edilen bakteriye sadece in-vitro etkili olan antibiyotikler olmamalı, o bakteriye bağlı infeksiyonlarda infeksiyon bölgesi de dikkate alınarak etkili olan ve ilk veya alternatif seçenek olarak tedavide kullanılabilecek antibiyotikler olmalıdır (seçimli antibiyogram)(18,25,34,35). Denenecek antibiyotikler mikrobiyoloji laboratuvarı, infeksiyon hastalıkları uzmanları, infeksiyon kontrol ve antibiyotik kontrol komiteleri ve hastane eczanesinin işbirliği ile belirlenir(25,34,35). İn-vitro etkili olan ama tedavide etkisiz olan antibiyotikler veya belirli anatomik bölgelerin infeksiyonlarında, örneğin menenjitte BOS'da, üriner sistem infeksiyonlarında idrarda, kolesistitte safra kesesinde, osteomyelitte kemik dokusunda yeterli konsantrasyona ulaşamayan antibiyotikler o infeksiyondan izole edilen bakteriler için denememelidir(34,35). İn-vitro duyarlı bulunduğu halde belirli bakterilere in-vivo etkisiz olmaları nedeniyle tedavide kullanılması düşünülmeyecek antibiyotikler Tablo 5'de gösterilmiştir. Laboratuvarın bu antibiyotikleri belirtilen bakteriler için denemesi veya bildirmesi tehlikeli sonuçlar doğurabilecek önemli bir hata sayılmaktadır.

Tablo 5. İn-vitro duyarlı bulunduğu halde belirli bakterilere karşı tedavide kullanılmaması gereken antibiyotikler(18,34,35,50).

Enterokok	: Sefalosporinler, klindamisin, kotrimoksazol, tek başına aminoglikozid
Salmonella ve Shigella	: Aminoglikozidler, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler
Anaerop bakteri	: Aminoglikozidler
Listeria	: Sefalosporinler
Nocardia	: Sulfonamidler dışında birçok antibiyotik

Seçilecek antibiyotiklerin belirlenmesinde bölgede veya hastanedeki direnç durumları ve kullanılan test yöntemi de önem taşır. Örneğin disk difüzyonu ile 9 cm'lik petrilere 8 disk deniyorsa, 9 antibiyotiğin denenmesi veya iki petride 16 antibiyotik deniyorsa 17 antibiyotiğin denenmesi, gereksiz emek ve para kaybına neden olabilir. Direncin düşük olduğu yerlerde örneğin toplumdan kazanılan infeksiyonlarla ilgilenen bir mikrobiyoloji laboratuvarında, çok sayıda antibiyotiğin denenmesi de gereksiz emek ve para kaybına neden olur(25). Tedavi açısından yararsız olacağından ülkede veya hastane eczanesinde bulunmayan antibiyotiklerin denenmesi de gereksizdir.

Sonuçların bildirilmesi

Duyarlılık deneyinde elde edilen tüm sonuçlar klinisyene iletilmemelidir. Yersiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımını önlemek, bir başka deyişle en uygun antibiyotiğin kullanımını sağlamak için antibiyotiklerden en etkili, en dar spektrumlu, en az toksik ve en ucuz antibiyotiklere öncelik tanıyarak belirli bir algoritma izlenmelidir(15,18,34). 1. kuşak sefalosporinlere ve gentamisine duyarlı bulunan bir Gram negatif çomak suşunda, 3. kuşak sefalosporin, karbapenem gibi β -laktamların, netilmisin veya amikasin gibi aminoglikozidlerin sonucunun bildirilmesi bu antibiyotiklerin gereksiz kullanımına neden olur. Ancak ciddi bir infeksiyondan izole edilen bakteri infeksiyonunda ilk seçenek olan antibiyotiklerin (örneğin Gram negatif enterik çomak, pnömokok, *H.influenzae* gibi bakterilerin neden olduğu bakteriyemi ve menenjitlerde 3.kuşak sefalosporin) sonucu her zaman bildirilmelidir(34,35). Bundan başka klinisyenin yanlış yorumlama yapmasını önlemek için beklenilmeyen bir direnç de bildirilmelidir(10,34). Örneğin imipenem dirençli ama 3.kuşak sefalosporine duyarlı bir suşta imipenem direnci bildirilmelidir. Çünkü uygulamamızın amacını ve kurallarını zamanla öğrenen klinisyen, sonucunu bildirmedığımız daha geniş spektrumlu antibiyotiği, daha dar spektrumlu antibiyotiğin sonucuna bakarak etkili sanacaktır. Birden fazla etken

üretildiğinde de daha uygun bir seçim yapılmasını sağlamak üzere sonuçların hepsi bildirilmelidir. Bir hastane enfeksiyonunu izlemek üzere epidemiyolojik amaçlarla veya bilimsel çalışma amacıyla denenen antibiyotikler de raporda bildirilmemelidir. Raporlar bilgisayarda yazılıyorsa, sonuçların bildirilmesinde istenilen algoritmayı sağlayan bilgisayar programlarından yararlanmak işlerin kolay ve düzenli şekilde yürütmesini sağlar.

Acaba antibiyotik duyarlılık deneyleri, sadece etkenin üretildiği ve duyarlılığının saptandığı bir enfeksiyonu olan hastanın hangi antibiyotiklerle tedavi edilebileceğini mi göstermektedir? Duyarlılık deneylerinin yararları bununla sınırlı değildir. Aslında antibiyotik tedavisi uygulanan hastaların ancak 1/3'ünde etken üretilip duyarlılık deneyi yapıldıktan sonra antibiyotik kullanılmakta, geri kalan 2/3 hastada ise profilaktik veya ampirik olarak uygulanmaktadır(14). Profilaktik veya ampirik antibiyotik uygulamaları da antibiyotik duyarlılık deneylerinden elde edilen istatistikî bilgilere göre belirlenmektedir(10,37,39). Belirli periyotlarla çeşitli bakterilere ait duyarlılık sonuçlarının bildirilmesi, profilaktik ve ampirik antibiyotik tedavisini de yönlendirir. Elde edilen verilere göre profilaksi veya ampirik tedavide kullanılacak seçenekler değiştirilir(15). Bu denlerle çeşitli patojenlere ait direnç oranlarının kısa özetlerini belirli periyotlarla kliniklere bildirmesi mikrobiyoloji laboratuvarının görevleri arasında sayılmaktadır. Duyarlılık deneyleri, aynı direnç paterni taşıyan bakterilerin tek bir klonda yayıldıklarını ve bir hastane enfeksiyonu epidemisini gösterebilir(37). Duyarlılık deneyleri ile bir bakteride bazı antibiyotiklere direnç saptanması hastane enfeksiyonu kontrolü uygulamalarının başlatılmasına neden olur. Örneğin metisiline dirençli *S.aureus*, 3.kuşak sefalosporine dirençli *K.pneumoniae* saptandığında gerekli araştırmalar ve enfeksiyon kontrol önlemleri başlatılır(39). Bundan başka duyarlılık deneyleri antibiyotiklerin bir hastanede kullanılmasında, laboratuvar tarafından test edilmesi gereken antibiyotiklere karar verilmesinde de yararlı olacaktır. Örneğin belirli bir antibiyotiğe direncin çok fazla olması o antibiyotiğin hastane formülünden (dolayısı ile duyarlılık deneylerinden) çıkarılmasına neden olabilir(15).

Sonuçların değerlendirilmesi: Antibiyogram? Rezistogram?

Laboratuvar tarafından klinikçiye gönderilen duyarlılık testi sonucu, klinikçinin duyarlı bulunan her antibiyotiği kullanabileceğini bildiren bir izin belgesi gibi görülmemelidir(44). Bir antibiyotiğin dirençli bildirilmesi o antibiyotiğin kullanılmasında için gerekli ve yeterli olmasına rağmen; bir antibiyotiğin duyarlı bildirilmesi o antibiyotiğin tedavide kullanılabilmesi için gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. Antibiyotik seçiminde test sonucu dışında birçok faktör önemli rol oynar(31,41,42,53). Bu nedenle antibiyograma hangi antibiyotiklerin kullanılacağı öğrenmek üzere başvurulmalıdır. Duyarlı bulunan her antibiyotiğin her zaman kullanılabilmesi düşüncesi, antibiyotik duyarlılık testlerinin ve dolayısı ile antibiyotiklerin uygunsuz kullanımını sonucunu doğurur. Duyarlılık testlerinin asıl amacı direnci saptamak olduğundan(29,30,40,41,42,53,57), duyarlılık testi sonuçlarına antibiyogram yerine rezistogram denilmesini önerenler de bulunmaktadır(40). Duyarlılık testlerinin asıl amacı direnci saptamak olduğundan, antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonunda direncin doğru ve duyarlı şekilde saptanmasına daha çok önem verilir(29,57). Bir bakterinin yanlış şekilde duyarlı saptanması 'çok büyük hata' olarak değerlendirilir(33,52,53) ve bir testin bu şekilde tehlikeli olabilecek sonuçları vermesi gerekir(29,57). Örneğin FDA (ABD'de) bir duyarlılık testinin ancak: 1. çok büyük hata oranı=%1.5 (direnci saptayamama), 2.büyük hata oranı=%3 (yanlış dirençli bulma) olduğunda testin kullanılabilirliğini onaylamaktadır(33).

Mikrobiyoloji laboratuvarının izole edilen bir bakterinin duyarlılık deneyi sonucu ile birlikte, tedavide önemli olacak ek bilgileri ve yorumları da raporuna yansıtması beklenir. Bugüne kadar antibiyotik direncinin mekanizmaları konusunda yapılan çalışmalar, bakterilerde bulunan intrinsek ve/veya sonradan kazanılan birçok direnç mekanizmasını ortaya koymuştur. *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus vulgaris* ve *Morganella morganii* türe özgü aktivite gösteren indüklenebilir kromozomal beta-laktamazları nedeniyle belirli beta-laktam antibiyotiklere intrinsek olarak dirençli bulunurlar(3,6). Dolayısı ile bu bakterilerin belirli β -laktam antibiyotiklere direnci duyarlılık deneyi yapmadan da bilinebilir(6). Bu gibi durumlarda identifikasyonla duyarlılık deneyleri tutarlı sonuç vermemelidir. Vermediğinde nerede hata yapıldığı araştırılır, bu şekilde kalite kontrolü de yapılmış olur(3,6,19,39,53). Antibiyotik direncinin mekanizmaları konusunda yapılan çalışmalar, bazı antibiyotiklere direncin hemen daima aynı gruptan diğer antibiyotiklere de direnç sağlayan bir mekanizmanın varlığına işaret edebileceğini göstermektedir. Örneğin Gram pozitif koklarda gentamisin direnci tobramisin, netilmisin ve amikasin de direnci gösterir (Tablo 6).

Tablo 6. Gram pozitif bakterilerde aminoglikozid değiştiren enzimlerin direnç oluşturduğu aminoglikozidler(20).

Mekanizma	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin	Kanamisin
APH(2'')+AAC(6')	+	+	±	±	+
ANT(4')-I	-	+	+	-	+
APH(3')-II	-	-	±	-	+

Tablo 6'dan da anlaşılacağı üzere Gram pozitif bakterilerde gentamisin direnci bifonksiyonel APH(2'')+AAC(6') enzimi nedeniyle oluşmaktadır. Bu enzim gentamisin, tobramisin ve kanamisinini modifiye etmesine karşın; netilmisin ve amikasinin bakteriyostatik etkinliklerini etkilemez. Buna karşın bakterisid etkileri enzim tarafından giderilir ve beta-laktamlarla kombine edildiklerinde sinerjik etki görülmez. Bu nedenle sadece gentamisin denenerek diğer aminoglikozidlere direnç saptanır. Aslında Gram pozitif bakterilerde bulunan enzimlere bağlı aminoglikozid direncini saptamada netilmisin ve amikasin disklerinin denemesine gerek olmadığı açıktır. Hatta netilmisin ve amikasinin denenmemesi yanlış duyarlılık bildirilmesini de önler. Gentamisine duyarlı suşlarda sinerjik etki için gentamisinin kullanımı yeterli olacağından rutin testlerde sadece gentamisin duyarlılığının araştırılması yeterlidir. Gentamisine duyarlı bildirilen suşlarda ANT(4')-I veya APH(3')-II enzimi nedeniyle tobramisin, amikasin ve kanamisine direnç olabileceğinden ve bu antibiyotikler test edilmemişse duyarlı sanılabileceğinden; tedavide kullanılmaları risk oluşturur(20). Benzer şekilde seftazidime dirençli bir *K.pneumoniae* suşunun GSBL oluşturduğu ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli olacağı söylenir. Tablo 7'de belirli antibiyotiklerin bakterilerde başka hangi antibiyotiklere de direnci işaret edeceği gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda bakterinin dirençli olduğu belirli antibiyotiklerden hareketle, direnç mekanizması tahmin edilebilir. Bu şekilde tahmin edilen direnç mekanizmasından etkilenen diğer antibiyotiklerin de dirençli olması gerektiği söylenebilir ki, bu bir şekilde antibiyotik duyarlılık deneylerinin yorumlandıktan sonra kliniğe iletilmesidir(6,20,53). Bu şekilde ortaya konulan direnç mekanizmaları ve bu sonucun önemi rapor kağıdında klinisyene iletilmelidir(39).

Bazen de direnç gerçekten olmadığı halde tedavi sırasında ortaya çıkabilir ve bu durum bazı bakterilerde sık rastlanır. İndüklenebilir beta-laktamaz oluşturan bakterilerde başlangıçta duyarlı buldukları beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimi

yüksek olduğundan bu bakteriler izole edildiğinde klinisyenin uyarılması ve direnç gelişiminin klinik laboratuvar işbirliği ile yakından izlenmesi için kültür ve antibiyotik duyarlılık deneylerinin sık aralarla tekrarlanması gerekir(34). Bu bakteriler izole edildiğinde klinisyenin bu konuda uyarılması hastanın takibini ve laboratuvarla işbirliğini sağlayacaktır.

Tablo 7. Bakterilerde belirli antibiyotiklere direncin anlamı(6,20,34).

Stafilokoklarda metisilin direnci	:	Tüm β -laktam antibiyotiklere direnci gösterir
Stafilokoklarda gentamisin direnci	:	Netilmisin, tobramisin ve amikasinine de direnci gösterir
Enterokoklarda gentamisin direnci	:	Netilmisin, tobramisin ve amikasinine de direnci gösterir
Gram pozitif bakterilerde		
eritromisin direnci	:	Tüm makrolidlere direnci gösterir.
Gram negatif bakterilerde		
3. kuşak sefalosporin direnci	:	Karbapenem dışında tüm β -laktamlara direnci gösterir.

Sonuç

Antibiyotiklere duyarlılık deneyleri eskilerin değimi ile 'efradını cami, ağyarını mani' şekilde yapılmalı ve klinisyene iletilmelidir. Yani hastanın tedavisinde gerekli olacak her türlü bilgiyi içermeli, gereksiz bilgileri ise içermemelidir. Ne kadar çok antibiyotik denenip bildirilirse o kadar iyidir denilmemelidir. Çünkü çok sayıda antibiyotik arasından en uygununu seçmek zordur ve bu nedenle de gereksiz olanların denenip bildirilmesi uygunsuz kullanıma neden olabilir.

Antibiyotiklerin bakteri türlerine göre tedavide kullanılacak olanlardan seçilerek denenmesi ve sonuçların en etkili, en dar spektrumlu, en az toksik ve en ucuz antibiyotiklere öncelik tanıyarak belirli bir algoritma içerisinde bildirilmesinin sayısız yararları vardır ve bu uygulamalar:

Hastanın en uygun antibiyotikleri kullanmasını sağlar.

Bakterilerin direnç gelişimini geciktirir.

Klinisyenin antibiyotik seçimini kolaylaştırır.

Klinisyenin antibiyotikler konusundaki bilgilerini artırır.

- Az sayıda antibiyotikle ilgilenme nedeniyle etkinlik, toksisite ve etkileşim konusunda daha ayrıntılı bilgi kazandırır.

Laboratuvarın gereksiz iş ve zaman kaybını önler.

Kurum, dolayısı ile ülke ekonomisine katkı sağlar.

Klinisyenlerin bu uygulamaları kişisel haklarına müdahale olarak algılamaları ve hastama istediğim antibiyotiği yazırım diye düşünmeleri, bu yararlı sonuçlardan vazgeçmek anlamına gelecektir. Bu nedenlerle bir klinisyen infeksiyonun etiyojisini ortaya koyacak incelemeleri yaparak kendisine devamlı yardım ve hizmet sunan mikrobiyoloji laboratuvarının aynı zamanda hastasının tedavisinde de en uygun antibiyotiği seçmesi için kendisine yardımcı olmasını beklemeli, istemeli, bunun için gerekli işbirliği ve desteği de esirgememelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE, Akova M: Rasyonel antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal direnç ilişkisi, *Antibiyotik Bülteni* 1:11 (1991).
- 2- Akata F: Gram negatif bakterilerde β -laktamaz tipleri ve antibiyogramdan β -laktamaz tipini tahmin etmede kullanılabilecek yöntemler, *İnfeksiyon Derg* 11:303 (1997).

- 3- Babahoğlu G, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Duyarlılık deneyleri sonuçları identifikasyon hatalarımızı açığa vuruyor, *ANKEM Derg 11*:415 (1997).
- 4- Beam TR, Gilbert DN Jr, Kunin CM: General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products, *Clin Infect Dis (Suppl 1)*:S5 (1992).
- 5- Bush K: Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15*:361 (1996).
- 6- Courvalin P: Interpretive reading of in vitro antimicrobial susceptibility tests (the antibiogramme), *Clin Microbiol Infect 2 (Suppl 1)*:S26(1996).
- 7- Cunha BA: *Third-generation Cephalosporins. A Rationale Basis for Selection*, Health Communication Press, New Jersey (1985).
- 8- Derbentli Ş: Stafilokok ve enterokoklarda antibiyotik duyarlılık deneylerinin özellikleri, *ANKEM Derg 10*:211 (1996).
- 9- Doern GV: Susceptibility tests of fastidious bacteria, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.1342, ASM Press, Washington (1995).
- 10- Ena J: Optimal use of antibiotics, "Wenzel RP (ed): *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 3.baskı" kitabında s.323, Williams and Wilkins, Baltimore (1993).
- 11- Espinel-Ingroff A, Pfaller MA: Antifungal agents and susceptibility testing, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.1405, ASM Press, Washington (1995).
- 12- Ferraro MJ, Jorgensen JH: Instrument-based antibacterial susceptibility testing, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.1379, ASM Press, Washington (1995).
- 13- French GL, Phillips I: Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections, "Mayhall CG (ed.): *Hospital Epidemiology and Infection Control*" kitabında s.980, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 14- Gaynes R: The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals, *Infect Dis Clin North Am 11*:757 (1997).
- 15- Gross PA: The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use, *Infect Dis Clin North Am 11*:803 (1997).
- 16- Güllay Z: Enterobacteriaceae ailesinde antibiyotik duyarlılık deneylerinde yeni gelişmeler, *ANKEM Derg 10*:205 (1996).
- 17- Hiendler J: E test, "Isenberg HD (ed): *Essential Procedures for Clinical Microbiology*" kitabında s.235, ASM Press, Washington (1998).
- 18- Hiendler J: Selecting antimicrobial agents for testing and reporting, "Isenberg HD (ed): *Essential Procedures for Clinical Microbiology*" kitabında s.241, ASM Press, Washington (1998).
- 19- Hiendler J: Antibiograms as a supplemental quality control measure for antimicrobial susceptibility tests, "Isenberg HD (ed): *Essential Procedures for Clinical Microbiology*" kitabında s.248, ASM Press, Washington (1998).
- 20- İnce D: Metisiline ve gentamisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında glikopeptid antibiyotiklerle netilmisin kombinasyonunun in vitro etkinliği, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (1997).
- 21- Jacoby GA: Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino- β -lactams, *Infect Dis Clin North Am 11*:875 (1997).
- 22- Johansen HK, Dessau RB, Jensen TG, Lundgren B, Frimodt-Moller N: Antagonism between penicillin and erythromycin leads to higher mortality in pneumococcal infection in mice, *37th ICAAC:Abstract A-29*, Toronto (1997).
- 23- Johnson CC: In vitro testing: Correlations of bacterial susceptibility, body fluids levels, and effectiveness of antibacterial therapy, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4.baskı" kitabında s.813, Williams and Wilkins, Philadelphia (1996).
- 24- Jorgensen JH: Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance, *Infect Dis Clin North Am 11*:785 (1997).

- 47- Swierkosz EM, Biron KK: Antiviral agents and susceptibility testing, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.1415, ASM Press, Washington (1995).
- 48- Tenover FC: Bauer and Kirby meet Watson and Crick: antimicrobial susceptibility testing in the molecular era, *ASM News* 58:669 (1992).
- 49- Tenover FC, Popovic T, Olsvik O: Genetic methods for detecting antibacterial resistance genes, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı" kitabında s.1368, ASM Press, Washington (1995).
- 50- Töreci K: Antibiyotik duyarlılık deneyleri sonuçları ile antibiyoterapi sonuçları arasında uyumsuzluk nedenleri, *ANKEM Derg* 1:400 (1987).
- 51- Töreci K: Antibiyotikler ve hastane infeksiyonları, *ANKEM Derg* 5:79 (1991).
- 52- Töreci K: Antibiyotik duyarlılık testlerinde standardizasyon, *ANKEM Derg* 9:209 (1995).
- 53- Töreci K: Antibiyotik duyarlılık deneylerinin önemi, *ANKEM Derg* 10:201 (1996).
- 54- Ünal S: Stafilokoklarda metisilin direnç mekanizmaları ve metisilin direnç tespit yöntemleri, *Flora* 1:14 (1996).
- 55- Vahaboğlu MH, Mülazımoğlu L, Erdem İ, Yıldırım İ, Taşer B, Avkan V: Taksim Hastanesi'nde β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin sürveyansı, *Klinik Derg* 6:79(1993).
- 56- Vahaboğlu H, Öztürk R, Akbal H, Sarıbaş S, Tansel Ö, Coşkun F: Practical approach for detection and identification of OXA-10-derived ceftazidime-hydrolyzing extended-spectrum β -lactamase, *J Clin Microbiol* 36:827 (1998).
- 57- Verbist L: Relevance of antibiotic susceptibility testing for clinical practice, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12(Suppl 1):2 (1993).
- 58- Washington II JA, Knapp CC, Sanders CC: Accuracy of microdilution and autoMicrobic system in detection of β -lactam resistance in Gram negative bacterial mutants with derepressed β -lactamase, *Rev Infect Dis* 10:824 (1988).
- 59- Williams D: Susceptibility testing, *Antibiotics Chemother* 1:15 (1997).