ANKEM Derg 16 (No. 3): 178-179 (2002)

TEDAVİ UYGULAMALARINDA ANTİBİYOGRAM YORUMLAMANIN ÖNEMİ

Mehmet Ali ÖZİNEL

İnfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının en önemli görevlerinden biridir. Klinisyenlerin gözüyle pragmatik bakışla duyarlılık test sonuçları, etkenin ne olduğundan daha değerlidir. Antibiyotik direncinin günümüzdeki boyutu ile birçok infeksiyonda tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu gerçeği, bu yaklaşımı bir ölçüde haklı kılmaktadır.

Duyarlılık testlerinden elde edilen sonuçlar klinik hekimine bildirilmeden ya da hastaya rapor edilmeden önce laboratuvar tarafından yorumlanmalıdır. Bu testlerde uygulanan yönteme göre ya milimetre cinsinden inhibisyon zon çapları ölçülür ya da µg/ml cinsinden minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) belirlenir. Bu ölçüler bu halleriyle klinik değer taşımaz. İlk olarak elde edilen sayısal değerin klinik anlamı ortaya konmalıdır. Klinik hekimini tedavide yönlendirecek olan bilgi, etken bakterinin hangi antibiyotiklere duyarlı olduğudur. Klinik uygulamada bakterinin duyarlı bulunduğu, bir başka deyişle etkili olduğu belirlenen antibiyotikler arasından infeksiyon bölgesine göre hastaya ait bazı faktörler de dikkate alınarak uygun olan bir antibiyotik seçimi yapılır.

Test sonucunda elde edilen değerin duyarlılık düzeyi olarak ifade edilebilmesi, duyarlı ya da dirençli kategorilerinden hangisinde yer aldığının belirlenmesinde testin yapıldığı yönteme göre tanımlanmış ve standardize edilmiş olan değerlendirme tablolarından yararlanılır.

Disk difüzyon testinde ölçülen zon çapları, standart dilüsyon testleri ile elde edilen MİK'ler ile ters orantılıdır. Bu korelasyon ile disk difüzyon testinde de antibiyotiğin MİK değeri hakkında bilgi sahibi olunur. Disk difüzyon testinin sonuçlarının değerlendirilmesinde inhibisyon zon çaplarına karşılık gelen MİK değerleri esas alınır. Dilüsyon testlerinde ise test sonucunda doğrudan MİK değeri belirlenir.

MİK değerleri ve bunlara karşılık gelen inhibisyon zon çapları ilacın normal doz-dağılım şemalarının farmakokinetiği ile birarada değerlendirilerek test sonucunun hangi kategoride yer aldığı belirlenir. Antibiyotiğin farmakokinetik özellikleri dikkate alınmaksızın, sadece MİK değerlerine bakılarak karar verilmesi doğru değildir. Her antibiyotik için farklı cinslerden, bazan farklı türlerden bakterilerin MİK değerleri ayrı klinik anlam taşımaktadır. Çoğu kez infeksiyon etkeni bakteri için daha yüksek MİK değeri ya da daha küçük inhibisyon zonu oluşturan antibiyotik daha etkili olmaktadır. Bu nedenle klinik hekimine MİK değerinin bildirilmesi veya en geniş inhibisyon zonu oluşturan antibiyotiğin en etkili ajanmış gibi değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım değildir. Test sonucunda elde edilen değerin yer aldığı duyarlılık kategorisi belirlenmeli ve raporda mutlaka belirtilmelidir.

"Duyarlı" grubu, bakterinin MİK değerinin antibiyotiğin terapötik kullanımı ile elde edilen serum ve doku düzeylerinden daha düşük olduğunu, dolayısıyla etken olduğu infeksiyonun o antibiyotik için önerilen dozda kullanımı ile tedavi edilebileceğini gösterir.

"Orta derecede duyarlı" grupta antibiyotik için MİK değerleri genellikle erişilebilir kan ve doku düzeylerindedir. Duyarlı suşlara kıyasla daha düşük yanıt oranları beklenen izolatlar bu grupta yer almaktadır. Bu sonuç test edilen antibiyotiğin fizyolojik olarak yoğun olduğu vücut bölgelerinde (örneğin, idrarda kinolonlar ve beta-laktamlar gibi) ya da ilacın normalden yüksek dozlarının intravenöz yoldan kullanılabileceği olgularda klinik olarak etkili olacağını belirtmektedir. Bu değerlendirme aynı zamanda farmakotoksisite sınırları dar olan ilaçlar için bazı küçük, kontrolsüz, teknik faktörler nedeniyle yorumlarda büyük farklılıklar oluşmasını engelleyen bir tampon bölge oluşturmaktadır.

"Dirençli" test sonucu, etken bakterinin normal dozda uygulanmasıyla erişilebilen sistemik konsanrtrasyonları ile inhibe olmadığını ifade eder. Bu suşlarda özgül direnç mekanizmalarının bulunması olasıdır. Etken ile oluşan infeksiyonun tedavisinde ilacın güvenilir bir klinik etkinliği yoktur.

Yukarıda değinildiği gibi laboratuvarın rapor ettiği duyarlılık test sonuçları aslında ölçüm sonucu değil birer yorumdur. Bunun ötesinde duyarlılık test sonuçlarından elde edilebilecek bazı bilgilerin uyarı ya da yorum şeklinde kliniğe bildirilmesinde yarar vardır.

1- Bazı bakterilerin belirli antibiyotiklere in-vitro testlerde duyarlı bulunduğu halde klinik olarak etkinlik beklenmediği durumlar.
2- Özgül direnç mekanizmalarının (beta-laktamaz, GSBL, PBP değişikliği gibi) neden olduğu direncin belirlendiği bakterilerde diğer antibiyotikler için de dirençli sonuç beklenen durumlar.
3- Sınıf temsilcisi durumunda olan antibiyotiklerin test sonuçlarının geçerli olduğu diğer ajanlar.
4- Kemoterapide tek başına kullanılması önerilmeyen antibiyotikler (stafilokoklar için rifampin, granülositopenik hastalarda ve ciddi sistemik infeksiyonlarda *Pseudomonas* suşları için beta-laktamlar) ve test sonuçlarının ancak kombine kullanımda sinerjistik etkiyi tanımladığı durumlar (enterokoklar için penisilin ve ampisilin ile aminoglikozidler).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

Bu yorumlamaların doğru yapılabilmesi ve duyarlılık test sonuçlarından klinik yarar elde edilebilmesi için testlerin uygulanması sırasında da tanımlanmış olan standart yönteme uygun çalışma yapılmış olmalıdır. Bu standartlarda testin uygulanması sırasında uyulması gereken kurallar ve dikkat edilmesi gereken yönler tüm detaylarıyla tanımlanır. Ayrıca test sonuçlarının yorumlanması ve klinik hekimine bildirilmesindeki ilkeler de bu standartlarda yer almaktadır. Laboratuvara gelen her örnek için etkenin saptanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi aşamalarında olduğu gibi sonuçların yorumlanmasında ve bildirilmesinde de standartlara uyulması in-vivo/in-vitro uyumsuzlukların azaltılmasında önemlidir.

KAYNAKLAR

1- Acar N: İn vitro-İn vivo sonuç uyumsuzluklarında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı,* İstanbul (1997).

2- Hesler MT, KayeD: Principles of selection and use of antibacterial agents: In vitro activity and pharmacology, *Infect Dis Clin North Am 14:*265 (2000).

3- http://www.cdc.gov/ncidod/hip/lab/lab.htm

4- http://www.phppo.cdc.gov/dls/master/default.asp

5- Jorgensen JH: Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance, *Infect Dis Clin North Am 11:*785 (1997).

6- Kaygusuz A: İn vitro duyarlılık testlerinin önemi ve duyarlılık deneyleri ile ilgili sorunlar, "A Yücel, F Tabak, R Öztürk, A Mert (eds): *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*" kitabında s.34, İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:12, İstanbul (1998).

7- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP: Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes, *J Antimicrob Chemother 48 (Suppl 1)*: 87 (2001).

8- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Aerop Üreyen Bakteriler için Dilüsyon Yöntemi ile Antimikrobik Duyarlılık Testleri*, Dördüncü baskı, Onaylanmış Standart: M7-A4, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2000).

9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Antimikrobik Disk Difüzyon Testleri için Uygulama Standartları*, Altıncı baskı, Onaylanmış Standart: M2-A6, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2000).

10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları*, Onbirinci bilgi eki: M100-S11, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara (2001).

11- Turnidge JD, Jorgensen JH: Antimicrobial susceptibility testing: General considerations, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology,* 7th ed." kitabında s. 1469, ASM Press, Washington (1999).