

ANTİBİYOGRAMIN KLİNİĞE YANSIMASI: KLİNİSYEN GÖZÜYLE ANTİBİYOGRAM

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
TRABZON
iftihar@yahoo.com

ÖZET

Mikrobiyoloji laboratuvarı enfeksiyon tanı ve tedavisinde klinisyenlere bir müttefik olarak hizmet vermektedir. Özellikle, klinik örneklerden bakterinin izolasyonu hastaların tedavi stratejilerini belirlemek için yararlı bilgiler vermektedir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının sorumluluğu bakteriyel izolatları tanımlamak ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir. Ancak, antibiyotik seçimi için sadece antibiyotik duyarlılık sonuçları değil, hastanın klinik özellikleri de dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, antibiyotik duyarlılığı, enfeksiyon

SUMMARY

The Antibigram with the Clinician's Perspective

The microbiology laboratory serves as a valuable ally to clinicians in the diagnosis and treatment of infection. In particular, the isolation of bacteria from clinical samples yields useful information that is translated directly into therapeutic strategies for the patient. The responsibility of the clinical microbiology laboratory is to identify the bacterial isolate and to determine antibiotic susceptibility patterns. However, not only a result of antibiotic susceptibility but also clinical characteristics of the patient must be considered for choice of antibiotics.

Keywords: antibiotic, antibiotic susceptibility, infection

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde birçok in vitro metot kullanılır. Bu metotlar, manuel yöntemler ve cihaz esaslı yöntemler olarak sınıflanabilir. Disk difüzyon, sıvı mikrodifüzyon ve E-test manuel yöntemler; Vitek (bioMérieux, Durham, NC), Phoenix (BD, Franklin Lakes, NJ), MicroScan (Siemens, Sacramento, CA) ve TREK (Trek Diagnostics Systems, Cleveland, OH) cihaza bağlı yöntemlerdir. Bu testlerde duyarlı, orta duyarlı ve dirençli şeklinde yorumlanarak sonuç verilebildiği gibi, antibakteriyel aktivite minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) dikkate alınarak kantitatif olarak da yorumlanabilir⁽⁵⁾. Genel olarak, in vitro antibiyotik duyarlılık testleri kullanılarak belirlenen direnç, antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığı için bağımsız risk faktörüdür. Diğer bir ifadeyle, duyarlılığı yüksek antibiyotikler kullanıldığında elde edilen klinik başarı duyarlılığı azalmış

antibiyotiklerden daha yüksektir. Ancak burada önemli bir soruya da cevap vermek gerekir. Direnç daima başarısızlığı, duyarlılık başarıyı mı öngörür?

Tablo. Sefotaksim ile tedavi edilen hastalarda MİK sonuçları ile hastalık seyri arasındaki ilişki.

Sefotaksim MİK (µg/ml)	Duyarlılık sonucu*	Hasta sayısı	İyileşme yüzdesi	Eradikasyon yüzdesi
≤ 4	S	1003	94	91
8	S	273	90	86
16	I	151	77	75
32	I	70	84	71
64	R	19	64	50

S: duyarlı; I: orta duyarlı; R: dirençli

Tablo'da sefotaksim ile tedavi edilen Gram negatif enfeksiyonlarda MİK değerleri ile klinik başarı ve eradikasyon oranlarını gösteren bir çalışmanın verileri özetlenmiştir. Burada da görüldüğü gibi duyarlılık ile başarı arasında

pozitif korelasyon vardır. Dikkati çeken bir nokta direnç saptanan 19 hastada % 64'ünde iyileşme ve % 50 eradikasyon sağlanmış olmasıdır. Benzer sonuçlar diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Duyarlı olan patojenlerin tedavisinde % 90-95 başarı elde etme olasılığı vardır. Ancak infekte eden bakteride direnç tespit edilmiş olsa bile hastaların neredeyse üçte ikisi tedaviye cevap verebilmektedir. Bu sonuçlar her zaman duyarlılık sonuçları ile klinik cevabın korele olmadığını, cevabı etkileyen başka faktörler olduğunu düşündürmektedir. Acaba in vitro/in vivo farklılıklar mı olmaktadır? Bazı klinik durumlarda gerçekten in vitro/in vivo farklılıklar vardır. Örneğin polimikrobiyal infeksiyonu olan hastalar veya nötroopenik hastalar birden fazla antibiyotik kullanırlar. Antibiyogramlar saflaştırılmış bakterilerle yapılır. Halbuki konakta birden fazla patojen etken olabilir. Ayrıca ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alınmalıdır. İnfeksiyon sahasındaki ilaç konsantrasyonu MİK değerinin altında kalıyorsa tedavi başarısızlığı olacaktır⁽¹⁻³⁾.

Diğer önemli nokta bakteriyel virülans faktörleridir. Virülansı yüksek mikroorganizmalar daha ciddi infeksiyonlara neden olurlar ve duyarlı olsalar bile bunların tedavisi daha zor olabilir. İn vitro duyarlılık testleri virülansı belirleyemez. Antibiyotik duyarlılık testlerinde konak faktörleri dikkate alınamaz. Konağın immün durumu, lökosit sayısı, sitokin cevabı gibi faktörler de dikkate alınamaz. Aslında infeksiyöz ajanların ortadan kaldırılmasında bütün bu faktörler çok önemlidir. Ancak hematolojik maligniteli hastalar gibi immün süpressif hastalarda bu konak faktörleri tedaviyi daha az etkiler. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık sonuçları bu hastalarda belki de daha bağımsız yorumlanıp uygulanabilir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucu MİK değeri olarak mı, yorum olarak mı verilmelidir? Aslında her ikisi de verilmelidir. Bazen MİK testi, E-test veya disk diffüzyon yöntemleri ile çalışılırken disklerin veya çubukların kayması gibi teknik nedenlerle sonuçlarda oynamalar olabilmektedir. Bu durumlarda yorum olarak sonuç bildirmek daha doğru olabilir^(2,5).

Üriner sistem, polimikrobiyal infeksiyon-

lar ve oral antibiyotiklerle tedavi edilen ayaktan hastalarda in- vitro duyarlılık testlerinin prediktif değeri çok düşüktür. Bu hastalara antibiyogram yapmak zaman alıcı ve pahalı olup, gereksiz ilaç kullanımına yol açabilir⁽⁴⁾.

İzole edilen mikroorganizmaların gerçekten patojen olup olmadığı bilinmeden antibiyogram yapılırsa yanıltıcı sonuç verilmiş olabilir. Pratik uygulamalarımızda özellikle kan kültürlerinde izole edilen stafilokoklarda bu sorunla sıkça karşılaşmaktayız. Ancak ampirik tedavilere rehberlik etmede ve karar vermede antibiyogramların çok önemli rolü olduğu unutulmamalıdır. Yoğun bakım hastaları gibi ciddi hastaların ampirik tedavisi bu esasa göre yapılmaktadır. Kurumlarda direncin izlenmesi, antibiyotik yönetim programlarının oluşturulması antibiyogramlarla mümkündür.

İn vitro duyarlılık testlerinin prediktif değeri nasıl artırılır? MİK eşik değerleri ile klinik korelasyon olmalıdır. Ancak bunu takip etmek oldukça zordur. Bazı bakteriler antibiyotiklerin bağlanma hedeflerini değiştirebilirler, hücre dışına atarlar veya salgıladıkları enzimlerle antibiyotikleri parçalayabilirler. Bütün bu mekanizmalar antibiyotiği etkisiz hale getirecektir. Bu dirençleri antibiyogramlarla belirlemek her zaman olası değildir. Örneğin *Staphylococcus aureus* izolatlarında mecA'nın varlığı veya yokluğunu araştırmak in vitro duyarlılık testlerinden daha anlamlıdır. Ya da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriaceae*'larda MİK değerlerinin çok düşük olabilmesi nedeni ile kullanılacak beta-laktam grubu antibiyotiklere yanıt alınamayabilir. Bu nedenle üriner sistem infeksiyonları bile olsa ESBL olarak sonuç bildirmek daha doğru olacaktır. Klinik örneklerden direkt olarak direnç faktörlerinin belirlenmesi antibiyogramdan daha etkili ve zaman kazandırıcı olabilecektir^(2,3).

Kültür-antibiyogram sonuçlarının kliniğe bildirilmesi 2-4 gün zaman alabilmektedir. Bu süre ayaktan izlenen hastalarda uzun bir süre olarak görüldüğünden tedavi kararında genellikle etkisiz olmaktadır. O nedenle sonuçların bildirilmesi çok da dikkate alınmamaktadır.

Sonuç olarak in vitro duyarlılık testlerinin klinik olarak doğru değerlendirilmesi ve yorum-

lanması gerekir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve mikrobiyolog birlikte çalışmalıdır. Duyarlılık testlerinin yapılmasına doğru karar verilmeli ve gerçekten enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalara yapılmalıdır. Gelecekte bu problemin çözümünde MİK eşik değerleri ile klinik korelasyonun tam olarak sağlanması ve fenotipik veya genotipik metotlarla direk olarak direncin belirlenebilmesi önemli katkı sağlayacaktır. Sadece duyarlılık test sonuçları değil, hasta özellikleri, klinik durum, antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Doern GV, Brecher SM. The clinical predictive value (or Lack Thereof) of the results of in vitro antimicrobial susceptibility tests, *J Clin Microbiol* 2011;49(Suppl):S11-4.
2. Murray PR Jones, Novick W. Analysis of the clinical predictive value of quantitative and qualitative susceptibility tests with cefotaxime Abstr. 23rd Intersci. Conf Antimicrob Agents Chemother abstr. 545, p. 182. (1983).
3. Murray PR, Witebsky FGS. The Clinician and the Microbiology Laboratory, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice Infectious Diseases, 7. baskı" kitabında, s.233-65, New York, Churchill Livingstone (2010).
4. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection, *Br J Gen Pract* 2010;60(576): 511-3.
<http://dx.doi.org/10.3399/bjgp10X514765>
PMid:20594440 PMCID:2894379
5. Vyas JM, Ferraro MJ. Overview of antibacterial susceptibility testing, UptoDate. Erişim tarihi; 01.05. 2013.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00580-11>
PMCID:3185848

Eş Zamanlı Oturum: Panel 3 sunularından

PEDİATRİDE İNVAZİF MANTAR İNFEKSİYONLARI

Yöneten: **Ateş KARA**

- Pediatriye invazif fungal infeksiyonlar ve tedavi yaklaşımları
Ateş KARA