Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Antibiyotiklerin Seçimi

Özay ARIKAN AKAN

Med-Lab Tanı ve Check-up Merkezi, ANKARA

ÖZET

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık testleri için kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde, ilaçların farmakokinetik özellikleri, laboratuvarın hizmet verdiği hasta popülasyonu ve antibiyotiklerin ulaşılabilirliği göz önüne alınmalıdır. Bu seçim sadece infeksiyon hastalıklarının tedavisini değil bir anlamda ülke ekonomisini de etkileyen önemli bir sorumluluktur. Panellerin oluşturulmasında genel standardizasyon ilkeleri çerçevesinde her laboratuvarın kendi özel seçeneklerini belirlemesi gereklidir. Bunun için ideal koşullarda bir mikrobiyologun yanısıra, infeksiyon hastalıkları uzmanı, hastane infeksiyon kontrol komitesi temsilcisi ve eczane yetkilisini de içine alan bir ekibin ortak çalışmaları gerekmektedir. Oluşturulan standartlar belli periyotlarla gözden geçirilerek gerekirse yenilenmelidir.

Anahtar Kelimeler : Antibiyotikler, Duyarlılık Testleri.

SUMMARY

Selection of Antibiotics in Antibiotic Susceptibility Tests

The selection of antibiotics for antibiotic susceptibility tests in a clinical microbiology laboratory depends on the pharmacokinetic activities of antimicrobials, the type of the patients cared by the facility and the availability of the drugs. The decision not only effects the management of the patients but also is related to the economics as well. Each clinical microbiology laboratory must establish its own standard battery of antimicrobial agents to be tested in clinical isolates. The decision in ideal conditions must be made by cooperative efforts of the microbiology laboratory, the infectious disease and pharmacy services, and infection-control committees. The test panels should be rewieved and revised periodically.

Key Word : Antibiotics, Susceptibility Tests.

Tedavide kullanılan antibiyotiklerin seçiminde hekimlerin klinik tecrübeleri, yayınlar veya çeşitli toplantılar yoluyla edindikleri bilgiler ve mikrobiyoloji laboratuvarlarının verdiği antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları rol oynar. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının tanısal işlevlerinin yanısıra en önemli görevlerinden bir tanesi de, izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarını belirleyerek tedavide yol gösterici olmalarıdır. Antibiyotik tedavisinin önemi günümüzde yalnızca hastaların yararı ile sınırlı değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastanelerin toplam ilaç harcamaları arasında antibiyotiklere ayırılan oranın %50'lere ulaştığı göz önüne alınırsa, konunun maliyet ile ilgili boyutu daha da dikkat çekici olacaktır (1).

Antibiyotik duyarlılık testlerinde dikkat edilmesi gereken temel noktalar şunlardır:

1- Duyarlılığı çalışılacak bakterinin belirlenmesi,

2- Laboratuvara uygun standart yöntemin belirlenmesi,

3- Çalışılacak antibiyotiklerin seçilmesi,

4- Sonuçların kliniğe bildirilmesi.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde çalışılacak bakterinin belirlenmesinde etken veya kontaminant olarak kabul edilen bakteriler temel klinik mikrobiyoloji bilgileri ışığında belirlidir. Antibiyogram yapılacak bakteriler numune türü ve hastaların özelliklerine gore laboratuvarlar arası büyük farklılıklar göstermezler. Antibiyogram testi teknikleri ve standardizasyon konularında ise, çeşitli Avrupa ülkeleri ve ABD'de 1950'li yılların sonundan itibaren çalışmalara başlanmış, 1966 yılında ABD'de Bauer-Kirby ve arkadaşları in vitro agar diffüzyon yöntemini geliştirmişlerdir (2,3). Teknolojik gelişmelere paralel olarak sonraki yıllarda hem bu yöntemde ilerlemeler kaydedilmiş, hem de alternatif yöntemler ortaya çıkmıştır (4). Bir mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılacak standart yöntem, laboratuvarın araştırma veya rutin hizmet gibi farklı amaç ve imkanları doğrultusunda belirlenebilir. Antibiyotik duyarlılık testlerine dahil edilecek antibiyotiklerin seçimi ise birçok faktörün bir arada değerlendirilmesini gerektiren ve çok boyutlu sorumluluk isteyen bir durumdur. Geçtiğimiz 30 yıl içerisinde antibiyotik dünyasında önemli gelişmeler gözlenmiştir. Antibiyotik çeşitleri ve sayılarındaki artışına ek olarak antibiyotiklere dirençli bakterilerin türlerinde de tüm dünyada hızlı bir artış görülmüştür. Örneğin 1970 yılında ABD'de kullanımda sadece iki çeşit sefalosporin varken günümüzde bu sayı otuzu aşmıştır (5,6). Ülkemizde de klinik kullanıma giren antibiyotiklerin sayısı ve çeşidi her yıl artmaktadır. Bu gelişmeler gözönüne alındığında antibiyotik duyarlılık testlerinde çalışılacak antibiyotiklerin seçiminin gitgide zorlaşmakta olduğu açıktır. Bu seçim;

a) Sonuçların klinisyenlerin tedavide kullanımlarına uygun olan antibiyotikleri içermesini sağlamak,

b) Masraf ve iş yoğunluğu açısından çalışma maliyetini minimumda tutmak,

c) Antibiyotiklerin kullanımında suistimali önlemek gibi birçok sorumluluğu bir arada taşımaktadır. Bu sorumluluk antibiyotik kullanım bilincinin düşük olduğu yerlerde çok daha belirginleşmektedir.

Tedavide Kullanılacak Antibiyotiklerin Seçimi

Antibiyotiklerin seçim prensiplerinden önce duyarlılık testlerinin antibiyotik kullanımındaki etkilerini görmek amacıyla kliniklerde antibiyotiklerin kullanım şekillerinden söz etmek uygun olacaktır. Antibiyotikler başlıca profilaktik ya da tedavi amacı ile uygulanabilir. Profilakside seçilecek antibiyotikler uygulanacak girişimin niteliğine göre sorun yaratabilecek patojenler gözönüne alınarak belirlenirler. Profilaktik antibiyotik uygulamasında antibiyotik duyarlılık testleri direk olarak yönlendirici değildir. Tedavi amacı ile antibiyotik kullanımında etkenin belli olmadığı durumlarda ampirik antibiyotik seçimi yapılır. Burada olası patojenlere göre (varsa) önceden belirlenmiş olan antibiyotik direnç paternleri göz önüne alınır. Antibiyotik duyarlılık testleri en belirgin olarak etkenin üretildiği durumlarda yol gösterir. Etkili antibiyotikler arasında daha dar spektrumlu, az toksik ve daha ucuz bir ilacın seçilmesine olanak sağlar.

Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Standardizasyon

Antibiyotik kullanım ilkelerini ve önemini kavrayan ülkelerde yurt çapında standardizasyon çalışmaları yapılmış ve bunun bir bölümünde duyarlılık testlerinde çalışılacak bakteriler ve antibiyotiklerin cinsleri tablolar halinde belirlenmiştir. Hiçbir koşul altında piyasadaki mevcut tüm antibiyotikler duyarlılık testlerine dahil edilemez. Mümkün olduğunca kısıtlı sayıda antibiyotik kullanarak bilgi sahibi olmak için, kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri benzer geniş ailelerde spektrum grupları oluşturulur. Spektrum grubunda olan antibiyotikler antibiyogramlarda birbirini temsil ederler ve birine dirençli bakteri diğerine de dirençli olarak kabul edilir. Spektrum grubunun temsilcisi seçilirken temel kriterlerden

Tablo 1. *Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Sık Rastlanan Bakterilerin Rutin Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Seçilebilecek Antibiyotikler.**

	Enterbacteriaceae	***Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.**	***Staphylococcus* spp.**	***Enterococcus* spp.**
GRUP A Testte ilk seçenek	Ampisilin	Mezlosilin veya tikarsilin, Piperasilin	Penisilin	Penisilin veya ampisilin
	Sefazolin Safalotin	Gentamisin	Oxasilin veya metisilin	Penisilin veya ampisilin
	Gentamisin	Seftazidim		
GRUP B Testte ilk seçenek (seçici bildirim)	Mezlosilin veya piperasilin, Tikarsilin	Sefoperazon Aztreonam	Vankomisin	Vankomisin
	Ampisilin/klavulonik asit veya ampisilin/sulbaktam Piperasilin/tazobaktam Tikarsilin/klavulanik asit		Klindamisin	
	Sefmetazol Sefoperazon Sefotetan Sefoksitin	İmipenem	Azitromisin veya Klaritromisin veya eritromisin	
	Sefomandol veya sefonisid veya sefuroksim		Trimetoprim/ sulfametoksazol	
	Sefotaksim veya seftizoksim veya seftriakson	Amikasin		
	İmipenem	Tobramisin		
	Amikasin	Siprofloksasin		
	Siprofloksasin			
	Trimetoprim/ sulfametoksazol			
GRUP C Ek seçenekler	Seftazidim	Sefotaksim veya serftriakson	Gentamisin	Gentamisin (yüksek düzeyli direnç)
	Aztreonam	Netilmisin		
	Kanamisin	Kloramfenikol		Streptomisin (yüksek düzeyli direnç)
	Netilmisin	Trimetoprim/ Sulfametoksazol	Sifrofloksasin veya ofloksasin	
	Tobrasimin		Kloramfenikol	
	Tetrasiklin		Rifampin	
	Kloramfenikol		Tetrasiklin	
GRUP D İdrar yolu infeksiyonları	Karbenisilin	Karbenisilin	Lomefloksasin veya norfloksasin	Siprofloksasin veya norfloksasin
	Sinoksasin Lomefloksasin veya norfloksasin veya ofloksasin	Seftizoksim	Nitrofurontain	
	Lorakarbef			
	Nifrofurantoin	Tetrasiklin	Sulfisoksazol	Tetrasiklin
	Sulfisoksazol	Lomefloksasin veya norfloksasin veya ofloksasin	Trimetoprim	
	Trimetoprim	Sulfisoksazol		

* (NCCLS- 1995, Vol:15 No:14'ten alınmıştır)

Tablo 2. *Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Nazlı Üreyen Bakterilerin Rutin Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Seçilebilecek Antibiyotiler.**

	***Haemophilus* spp.**	***Neisseria gonorrhoeae***	***Streptococcus pneumoniae***
GRUP A	Ampisilin		Penisilin (oksasilin diski)
Testte ilk seçenek	Trimetoprim/ sulfametoksazol		Eritromisin
			Trimetoprim/ sulfametoksazol
GRUP B	Azitromisin veya klaritromisn		
Testte ilk seçenek (seçici bildirim)	Sefaklor veya sefprozil veya lorakarbef Sefiksim veya sefpodoksim		Vankomisin
	Sefuroksim		Tetrasiklin
	Sefotaksim veya seftazidim veya seftizoksim veya seftriakson		Kloramfenikol
	Kloramfenikol		
	Tetrasiklin		
GRUP C	Sefonisid		
	Aztreonam	Penisilin	
Ek Seçenek	İmipenem	Sefiksim veya sefotaksim veya sefpodoksim veya seftizoksim veya seftriakson	
		Sefmetazol Sefotetan Sefoksitin Sefuroksin	Ofloksasin
		Spektinomisin	
		Tetrasiklin	
	Siprofloksasin veya lomefloksasin veya ofloksasin	Siprofloksasin veya ofloksasin	
	Rifampin		

* (NCCLS – 1995, Vol : 15 No: 14'ten alınmıştır.)

bir tanesi de en dirençli olanın seçilmesidir (7). Spekturm grupları oluşturulması ile antibiyotik duyarlılık testlerinin maliyetini de düşürecektir. Örneğin 150 mm'lik bir Müller Hinton agara 12 diskten fazla konulamayacağına göre, sayının yüksek olması halinde antibiyogram maliyeti iki misli artacaktır.

Ülkemizde antibiyotik duyarlılık testlerinde henüz ulusal bir standardizasyon söz konusu olmadığından bir çok merkezde, ABD'nin Ulusal Laboratuvar Kontrol Komitesi (NCCLS- National Committee for Laboratory Standards) tarafından yayınlanan ve belirli periyotlarda yenilenen standartlar temel alınmaktadır. Bu standartlara göre test için seçilecek antibiyotikler bakterilerin Gram boyanma karakterleri, türü ve infeksiyonun yeri göz önüne alınarak tercih sıralarına göre belirlenmiştir (8). Tablo 1'de klinikte en sık izole edilen bakteriler için, Tablo 2'de ise nazlı üreyen bakteriler için seçilebilecek antibiyotik grupları belirtilmiştir. Bu tablolarda aynı etkinlik spektrumuna sahip olan ve çapraz dirençleri hemen hemen aynı olan antibiyotikler arasında veya kelimesi kullanılmıştır. Bu antibiyotiklerden sadece bir tanesi temsilci disk seçilerek antibiyotik duyarlılık testine dahil edilir. Test panellerine seçilecek antibiyotiklerin tedavide sık kullanılan antibiyotikleri içermesine özen göstermelidir. Öte yandan sık kullanılan antibiyotiklerin bazı bakterilere karşı etkinliği klinik olarak tartışılır olduğundan panele alınmasının doğru olmayacağı düşünülmektedir (Tablo 3) (7). Antibiyogram panellerinin uygulanması sırasında temel ilkelerden şaşmamak kaydı ile bazı hastalara, departmanlara veya bakterilere özel bir takım eklemeler yapılabilmesi konusunda esnek olunabilir.

Bu temel tanımlar ışığında klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına düşen görev kendi antibiyotik panellerinin oluşturulmasıdır. Bunda göz önüne alınacak temel noktalar şunlardır;

• *Hastanenin hitap ettiği popülasyonun ve hastaların özellikleri (hastane-toplum kökenli infeksiyonlar):* Toplumdan kazanılmış infeksiyonların çoğunlukla rastlandığı poliklinik hastalarına hitap eden bir laboratuvarın çalıştığı antibiyotik çeşitleri, hastane kökenli infeksiyonlarla uğraşan ya da immünsüpresse hasta grubu gibi özel bir hasta grubuna hizmet veren laboratuvarlardan daha farklı olacaktır. Ayaktan tedavi edilecek hastalarda üreyen bir suş için oral antibiyotiklerin veya uzun yarı ömre sahip parenteral antibiyotiklerin duyarlılık durumu önem kazanır. Yataklı ünitelerde gelişen infeksiyonlar için ise geniş spektrumlu, *Pseudomonas aeruginosa* dahil dirençli birçok bakteriye etkin antibiyotiklerin direnç durumunun bilinmesi uygun olacaktır.

• *Ülkenin veya ünitenin antibiyotik duyarlılığı:* Çalışılacak antibiyotiklerin seçilmesinde ülkenin ve hastanenin önceden yapılmış çalışmalarla belirlenmiş olan antibiyotik direnç fenotipleri de göz önüne alınmalıdır.

• *Antibiyotiklere eczanelerde ulaşılabilirlik:* Antibiyotik panellerine dahil edilecek antibiyotiklerin ulaşılması mümkün olmalı, piyasadan ya da hastane eczanelerinden elde edilebilmelidir.

İdeal koşullarda antibiyotik duyarlılık testi panellerinin oluşturulmasında tıbbın bir çok alanında olduğu gibi bir ekip çalışması söz konusu olmalıdır. Mikrobiyologlara ek olarak infeksiyon hastalıkları uzmanları, hastane infeksiyon kontrol komitesi temsilcisi ve hastane eczanesinden sorumlu bir kişi ekipte rol almalıdır.

Antibiyotik kullanımının çok bilinçli olmadığı ülkemizde antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanması hem hasta yaklaşımı hem de maliyetleri yönlendiren bir sorumluluk yelpazesine sahiptir. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testlerinde koşullarımıza uygun

Tablo 3. *Klinikte Sık Kullanılan Antibiyotikler Arasında Bazı Bakterilere Karşı Duyarlılık Testi Yapılması Gerekli Olmayanlar.*

Antibiyotik	**Mikroorganizma**
Amikasin Netilmisin	Gram pozitif koklar
Penisilinaza duyarlı penisilinler (benzil pen. hariç)	*Haemophylus* spp. *Neisseria* spp.
Penisilinler (benzil pen. hariç) Kloksasilin, dikloksasilin, nafsilin, flukloksasilin	*Staphylococcus* spp.
Topik ajanlar, ilaç ön maddeleri	Tüm bakteriler

olarak ülke genelinde planlı standardizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Bu konuda rutin hizmet veren mikrobiyoloji laboratuvarı ve araştırma laboratuvarlarının görevleri birbirinden ayırılarak belirlenmeli, klinik ve laboratuvar branşları arasında ortak bir dil oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;16:255-64.
2. Chabbert YE.Why a National Committee? Clin Microbiol Inf 1996;2 (Suppl 1):1-2.
3. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966;45:493-6.
4. Ferraro MJ, Jorgensen JH. Instrument based antibacterial susceptibility testing. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller A, et al (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, American Society for Microbiology, Washington D.C. 1995:1379-84.
5. Mc Gowan JE Jr. Abrupt changes in antibiotic resistance. J Hosp Inf 1991;18(Suppl A):202-10.
6. Doern GV. The role of Clinical microbiology laboratory and the clinical prahmacy in the management of Infectious Disease. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;16:227-9.
7. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests. Clin Microbiol Inf 1996;2(Suppl 1):26-34.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 5th ed: Approved standards. (M2-A5) Villanova, Pa: NCCLS, 1993.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Özay ARIKAN AKAN

Uğur Mumcu Sokağı 53/7

06700 Büyükesat - Ankara

Makalenin Geliş Tarihi: 20.03.1997, Kabul Tarihi: 28.03.1997

VIII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ve İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

6-10 Ekim 1997, Antalya (Hotel Dedeman)

Planlanan Konferans ve Panel Konuları

* Antibakteriyel Kemoterapide Yenilikler
* Antibiyotikler ve İmmün Sistem İlişkisi
* Antifungal Tedavi Yaklaşımları
* Antiviral Tedavide Güncel Durum
* Erişkinlerde Bağışıklama
* Hastane İnfeksiyonları
* İnfeksiyöz İshaller
* Sıtmada Güncel Durum ve Yenilikler
* Solunum Yolları İnfeksiyonlarında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları
* Stafilokok İnfeksiyonları
* Transplantlı Hastalarda İnfeksiyonlar
* Tüberkülozda Güncel Durum ve Direnç Sorunu
* Yavaş Virüs ve Prion Hastalıkları

Organizasyon Sekreterliği: SİNERJİ Turizm & Promosyon Servisleri Ltd. PK. 70 Mecidiyeköy 80310, İstanbul
Tel: 0.212.274 99 55 Fax: 0.212.274 99 53

Kongre Bilimsel Sekreterliği : Prof. Dr. Ayşe Willke, Prof. Dr. İsmail Balık, Doç. Dr. Halil Kurt, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sıhhiye 06100 Ankara
Tel: 0.312.312 30 25 Fax: 0.312. 324 03 28