

# Antibiyotik Kontrol Politikaları: Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü

Dr. Şengül DERBENTLİ\*

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
İstanbul.

1990'lı yıllardan itibaren, çoğul antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların tüm dünyada hızla yayılmasına paralel olarak, konunun ciddiyetini vurgulayan çok sayıda makale yayınlanmış ve bu makalelerde özellikle "postantimikrobiyal çağı"ndan bahsedilmeye başlanmıştır (1). Bu nedenle günümüzde optimal antimikrobiyal kullanımının yeniden tanımlanması gereksinimi doğmuştur ve yeni tanımlama üç ana hedefi içermektedir:

1. Tedavide kullanılacak antimikrobiyal, infeksiyon etkeni olan patojene in vitro etkili bulunmuş olmalıdır.

2. Tedavi, bir yan etki oluşmaksızın iyileşmeyi sağlamalıdır.

3. Tedavi, ortaya çıkabilecek dirençli mutantların seleksiyonuna en düşük oranda neden olmalıdır (2). Ayrıca, bir antimikrobiyal tedaviye karar verilmeden önce bu temel hedeflere ek olarak; olası direncin diğer hastalara, aileye ve topluma yayılma riski, yoğun bakım üniteleri (YBÜ) gibi yüksek riskli ünitelerde oluşacak ağır selektif baskı, normal floranın baskılanması ve

süperinfeksiyon riski gibi önemli hususların da dikkate alınması önerilmektedir (3).

Bakterilerde antimikrobiyal direncin kontrolü için önerilen başlıca yöntemler; sürveyans (antibiyotik kullanımı ve direnç oranları), antibiyotik kullanımının optimizasyonu (tanı yöntemleri ve antibiyotik rehberleri), eğitim (meslek içi ve toplum) ve önleme (infeksiyon kontrolü ve bağışıklama)'dır (4). Bu etkinliklerin sürdürülebilmesi multidisipliner bir çalışma düzenini gerektirir ve merkezinde antibiyotik kontrol komitesi başkanının bulunduğu bu organizasyonda, klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından sürekli olarak hızlı ve doğru veri akışı sağlanır (5). Gerek yukarıda sözü edilen yöntemlerin gerekse antimikrobiyal yönetim programının uygulanmasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarının görev ve sorumlulukları vardır.

## ANTİMİKROBİYAL MADDELERE DUYARLILIK DENEYLERİ

Hastanelerde kontrollü antibiyotik kullanımına ilişkin özel düzenlemelerin başında klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yapılanlar gelir. Laboratuvarda seçimli duyarlılık deneyleri uygulanarak, seçimli bildirim yapılarak ve hızlı rapor verme mekanizmaları geliştirilerek kontrollü antibiyotik kullanımına büyük katkılarda bulunulur. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, infeksiyon hastalıklarının tedavisi için antimikrobiyal maddelerin kullanımında duyarlılık deneyi sonuçlarının yaratacağı pozitif etkiyi en üst düzeye çıkarmakla yükümlüdür. Bu nedenle "duyarlılık de-

neyleri ne zaman yapılmalıdır?”, “deneylerde hangi antimikrobiallar ve hangi yöntemler seçilmelidir?” sorularına bulunacak olan yanıtlar doğrultusunda çalışmalıdır.

Duyarlılık deneyi yapılmasının ne zaman gerekli olduğunun belirlenmesi şu kriterlere bağlıdır:

- Bakteri suşunun klinik açıdan önemli olması,
- Bakteri suşuna karşı kullanılabilir olan antimikrobialların öngörülebilmesi,
- Suşun denenmesi için güvenilir standart yöntemlerin var olması (3,5).

#### İzolatların Klinik Öneminin Saptanması

Klinik açıdan önemi olmayan (ya da şüphe duyulan) izolatların duyarlılık deneylerinin yapılması ve sonuçların kliniğe bildirilmesi, klinisyenin bu mikroorganizmanın klinik öneminin bulunduğuna ilişkin, yanlış yorum yapmasına neden olabilir. Bu nedenle patojenliği konusunda şüphe duyulan hiçbir izolatın duyarlılık deneyi sonucu rapor edilmemelidir. Aksi halde bu tür hatalı bildirimler gereksiz antimikrobiyal kullanımına yol açar. Laboratuvar, klinik önemi olmayan mikroorganizmalarla sık sık karşılaşmamak için, hastalardan örnek alınmasından laboratuvara gönderilmesine kadar olan süreci de iyi denetlemeli ve gerekiyorsa bu konularda eğitim vermelidir (3,6). Bir bakteri izolatının klinik önemini değerlendirmede yararlanılabilecek başlıca kriterler şunlardır:

- Klinik örneklerden hazırlanan Gram boyamada bakterinin görülmesi, tercihan lökositlerin

bulunması ve kültürde aynı morfolojik özellikteki bakterilerin üremesi,

- İzole edilen bakterinin, örneğin alındığı vücut bölgesinde infeksiyon oluşturma yeteneğinin bilinmesi,
- İzolatın epitel ya da mukoza dokusunda genellikle kolonize olan ya da genellikle patojen olarak tanımlanan bir bakteri olduğunun saptanması,
- Bakterinin izole edildiği vücut bölgesinin normalde steril ya da kolonize durumda olması (6).

#### Duyarlılığı Denenecek Bakterilerin Gruplandırılması

Laboratuvarda izole edilen bakterilerin duyarlılık deneylerinin hangi sıklıkta yapılacağı standart rehberlerde belirtilmiştir (Tablo 1) (6,7). Bu rehberlerin doğru olarak uygulanabilmesi izolatların tür düzeyinde ve en az %95'lik doğruluk oranı ile tanımlanabilmesine bağlıdır.

Doğal olarak, bir infeksiyon hastalığının tedavisine yönelik laboratuvar hizmetleri bu öneriler doğrultusunda sürdürülür. Ancak direnç süreyansı için veri toplarken bu rehberlere uygun çalışılması gerekmez.

#### Doğru Yöntemlerin Kullanılması

Eğer belirli bir bakteri cinsi ya da türü için güvenli ve standardize edilmiş bir yöntem bulunmuyorsa, doğru ve anlamlı sonuçlar elde edilemez. Bu nedenle besiyerlerinde üretilebildiği halde Tablo 1'de yer almayan bakteriler (örneğin; *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepa-*

**Tablo 1. Duyarlılık Deneylerinin Uygulanmasında Bakterilerin Gruplandırılması.**

Antimikrobiyal maddelere duyarlılık deneyi sıklığı		
Her zaman	Bazen*	Nadiren
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Beta-hemolitik streptokoklar (A, B, C, F ve G grupları)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
Viridans streptokoklar	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Enterococcus spp.</i>	Anaerob bakteriler	
Enterobacteriaceae		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Acinetobacter spp.</i>		

\* Halen tedavide kullanılmakta olan bir antimikrobiyale sıklıkla direnç görüldüğünde.

cia) vardır. Bu bakteriler için ya duyarlılık deneyi yapılmamalı ya da duyarlılık deneyi yapıldıktan sonra, raporda standart olmayan yöntemlerin kullanıldığı bildirilmelidir (3,6-8).

Antimikrobiyal maddelere duyarlılığın belirlenmesinde kullanılan yöntemler; geleneksel, otomatize ve moleküler yöntemler olarak gruplandırılır (6,9). Laboratuvar uygulayacağı yöntemleri güvenilirlik ve standardizasyon yönünden dikkatli bir inceleme yaparak seçmelidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kurulmuş olan "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, eskiden NCCLS)" geleneksel duyarlılık deneylerinin standardizasyonu ve kalite kontrolüne ilişkin yayınlar yapmakta ve değişiklikleri duyurmak üzere bu bilgileri ek yayınlarla yenilemektedir (7). Diğer birçok ülkede olduğu gibi, ülkemizde de CLSI'nın standartları yaygın olarak kullanılmaktadır. CLSI belirli bakteri grupları için duyarlılık deneylerinde hangi antimikrobiyallerin kullanılacağını, bu antimikrobiyallerin nasıl gruplandırılacağını ve deney sonuçlarının bildiriminde uyulması gereken kuralları belirlemiştir. Buna göre antimikrobiyal maddeler dört gruba ayrılır.

**A grubu:** Etkinliği birincil olarak denenecek ve sonuçları raporla bildirilecek, kendisiyle aynı grupta bulunan diğer üyeleri temsil eden antimikrobiyalleri içerir.

**B grubu:** Etkinliği birincil olarak denenecek ve sonuçları gerekirse (kısıtlı olarak) örneğin; bakteri A grubundaki maddelere dirençli olduğu zaman, bildirilecek antimikrobiyalleri içerir. Bu gruba ait sonuçların bildirilmesini gerektiren diğer durumlar; özelliği olan klinik örnek izolatları [örneğin; beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndan izole edilen enterik çomaklar için üçüncü kuşak sefalosporinler, üriner sistem izolatları için trimetoprim-sülfametoksazol gibi], allerji veya intolerans, A grubundaki maddelerle tedaviye yanıtızlık, polimikrobiyal infeksiyonlar, farklı mikroorganizmaların etken olduğu çoğul odaklı infeksiyonlar ve infeksiyon kontrolünde epidemiyolojik açıdan destek vermektir.

**C grubu:** Birincil grupta yer alan antimikrobiyallere (özellikle aynı gruptan; beta-laktamlar ve aminoglikozidler gibi) dirençli suşların endemik veya epidemik olarak bulunduğu sağlık kuruluşlarında, A ve B grubundaki antimikrobiyallere allerjisi olan hastaların tedavisinde, ender rastlanan etkenlerle oluşan infeksiyonların tedavisi

için [örneğin; bazı *Pseudomonas* türleri için kloramfenikol, bazı vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşları için kloramfenikol, eritromisin, rifampin ve tetrasiklin gibi] veya infeksiyon kontrolünde epidemiyolojik açıdan destek vermek için denemesi gerekebilecek ek ya da alternatif antimikrobiyalleri içerir.

**U grubu:** Sadece (veya öncelikle) idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan belirli antimikrobiyalleri (örneğin; nitrofurantoin ve bazı kinolonlar) içerir. Bu antimikrobiyaller diğer infeksiyonlardan izole edilen bakteriler için bildirilmemelidir. Belirli idrar yolu infeksiyonu etkenleri (örneğin; *Pseudomonas aeruginosa*) için daha geniş endikasyonu olan başka antimikrobiyaller de bu gruba alınabilir (7).

Laboratuvar duyarlılık deneylerini CLSI'nın yukarıda özetlenen standartlarında uygulamalı ve dolayısıyla seçimli duyarlılık deneyi ve seçimli bildirim koşullarını yerine getirmelidir. Laboratuvar ayrıca standart deney koşullarında fenotipik olarak belirlenemeyen direnç mekanizmalarını [örneğin; gram-negatif çomaklardaki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, indüklenebilir direnç, koagülaz-negatif stafilocoklar (KNS)'daki oksasilin direnci gibi] saptayabilecek ek deneyleri yapabilmeli ve kalite kontrolünde kullanılan standart suşlara sahip olmalıdır (7,8).

Duyarlılık deneyi sonuçları dikkatle gözden geçirilmeli ve etkin bilgisayar programları kullanılarak kaydedilmelidir. Alışılmadık direnç profillerinin teknik ya da sekreterlik hatalarından mı kaynaklandığı, yoksa yeni bir direnç probleminin ortaya çıktığını mı gösterdiği araştırılmalıdır. Sonuçların gözden geçirilmesinde bazı yardımcı tablolardan yararlanılabilir. Bu tablolarda; nadir ya da hiç belirlenmeyen direnç fenotipleri, sıklıkla denenen antimikrobiyal maddelere dirençli olması beklenen gram-negatif çomaklar, diğer antimikrobiyallere çapraz direnci gösteren duyarlılık deneyi sonuçları gösterilmektedir (6,9).

## ANTİMİKROBİYAL MADDELERE DİRENÇ SÜRVEYANSI

Sürveyansın ana amacı, çeşitli mikroorganizmaların antimikrobiyal maddelere duyarlılığındaki değişimleri belirlemek ve bulguları ilgililere zamanında bildirmektir. Eğer bir tür içinde direnç artışı belirlenirse, bu bilgiler dirençli suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisine ve direncin

yayılmamasını önleyici stratejilerin geliştirilmesine (hastane formüllerinin değiştirilmesi, yeni kılavuzların oluşturulması, antibiyotiklerin yazılması ve enfeksiyon kontrolü uygulamalarında değişiklik yapılması gibi) yardımcı olur. Ayrıca, süreyans bilgilerinden hastanelerin ampirik tedavi kılavuzlarının hazırlanmasında ve uygunsuz ya da aşırı antibiyotik kullanılan bölümlerin belirlenmesinde yararlanılır (6,10).

### İNFEKSİYON KONTROLÜ

Hastane enfeksiyonu oranı yüksek olan hastanelerde antimikrobiyal kullanım oranı da yüksektir ve doğal olarak direnç öncelikle enfeksiyon oranı yüksek olan toplumlarda ortaya çıkar. Enfeksiyon kontrol çalışmaları etkin bir biçimde yürütülüp, nozokomiyal enfeksiyon sıklığı azaltıldığı zaman, antibiyotik kullanımı da azalacaktır. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarının enfeksiyon kontrolüne ilişkin çalışmaları da kontrollü antibiyotik kullanımına önemli katkılar sağlar (3,11).

### KAYNAKLAR

1. Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: A strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):139-45.
2. Isturiz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:394-7.
3. Keuleyan E, Gould IM. Key issues in developing antibiotic policies: From an institutional level to Europe-wide. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 6):16-21.
4. International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR): <http://www.ifar.net>
5. Henning KL, Sepkowitz K. Antibiotic use policy. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. Vol 2. London: Mosby, 1999:7.3.1-8.
6. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 12<sup>th</sup> ed. London: Mosby, 1999:229-58.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS): *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 15<sup>th</sup> Informational Supplement, M100-S15, Wayne, 2005.
8. Jorgensen JH, Turnidge JD. Susceptibility test methods: Dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2003:1108-27.
9. Ferraro MJ, Jorgensen JH. Susceptibility testing instrumentation and computerized expert systems for data analysis and interpretation. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2003:208-17.
10. Bax R, Bywater R, Cornaglia G, Goossens H, et al. Surveillance of antimicrobial resistance-what, how and whither. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:316-25.
11. Nicolle E. Infection control programmes to contain antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.7, <http://www.who.int/emc/amr.html>

### YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı  
Çapa-İSTANBUL