

# ANTİBİYOGRAMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof.Dr.Gülten ÖTÜK\*

Günümüzde hızla gelişen ve devamlı bir değişim içinde olan alanlardan biri infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve profilakside antibiyotiklerin kullanımımıdır. Her yıl birçok yeni antibiyotik tedavi amacıyla piyasaya sürülmekte, bunların bir kısım yaygın kullanım alanı bulunurken bir kısım ise özel durumlarda kullanılmaktadır.

Antibiyotikler yalnız etken mikroorganizmalara etkili olmayıp, vücudun normal mikrop florasında bulunan duyarlı türlere de etkili olurlar. Bunun sonucunda florada bulunan dirençli bakteriler süper infeksiyonlara neden olurlar. Antibiyotiklerin gelişi güzel kullanılması sonucu mikroorganizmalarda bu antibiyotiğe karşı direnç de gelişebilir.

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarılı sonuç alınabilmesi için önemli olan noktalardan biri, uygun antibiyotiğin tedavi için seçilmesi ve kullanılmasıdır. Bunun için;

- a) İnfeksiyona neden olan mikroorganizmaların antibiyotiğe in vitro duyarlılığının,
- b) Suşun ve aynı türün diğer suşlarının duyarlılığı arasındaki ilişkinin,
- c) Antibiyotiğin farmakolojik özelliklerinin (toksisitesi, proteine bağlanma derecesi, dağılımı, absorpsiyonu ve vücuttan atılması),

---

\* I.Ü.Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Birimi, Beyazıt, İST.

- d) Aynı mikroorganizma türlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde etkinliğinin,
- e) Konağın immun yapısının bilinmesi gerekir.

Antibiyotik duyarlık deneyleri her laboratuvarın kendi koşullarına göre yapılır. Farklı ortamlarda, farklı koşullarda ve standart kontrol suşları kullanılmadan yapılan deneyler direnç gelişmesi hakkında önemli sonuçlar vermesine rağmen birbirine paralellik göstermez. Bu farklılığı ortadan kaldırmak için son yıllarda Avrupa ülkeleri ortak çalışmalar yaparak Avrupa'da ESGAR "European Study Group on Antibiotic Resistance" grubunu oluşturmuşlardır. Oniki ülkeye ait 29 laboratuvarın katılmasıyla oluşan grup aynı besiyeri ve aynı standart kontrol suşlarını kullanarak çalışmalarını değerlendirmektedir.

İnfeksiyona neden olan mikroorganizmanın antibiyotiğe in vitro duyarlılığının araştırılmasında değişik yöntemlerden yararlanılır, bunlar difüzyon ve dilüzyon yöntemleridir.

#### A) Difüzyon yöntemi

Ençok kullanılan disk difüzyon yöntemidir. Bu yöntem FDA (Food and Drug Administration) ve NCCLS (National Committee for Clinical Standards) tarafından kabul edilmiştir. Difüzyon yöntemi kalitatif ve teknik olarak basit bir yöntemdir, ancak deney esnasında deneyin sonucunu etkileyecek noktalara dikkat etmek gerekir.

Disk duyarlık deneyi sonucunu önemli şekilde etkileyen faktörler ve ciddi şekilde kontrol edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- 1 - Besiyeri saf hazırlanmalı, pH'sı, kalsiyum ve magnezyum içeriği kontrol edilmeli.
- 2 - Kullanılan agarın tipi, konsantrasyonu ve Petri kutusundaki kalınlığı aynı olmalı.
- 3 - Standart suşların sıvı besiyerindeki kültürünün bulanıklığı standart olmalı.
- 4 - Denenecek mikroorganizmanın bulanıklığı standart suşların bulanıklığına göre ayarlanmalı.
- 5 - Diskler, Petri kutusunun yüzeyine denenecek mikroorganizma yayıldıktan sonraki 15 dakika içinde yerleştirilmeli.
- 6 - Petri kutuları hemen inkübe edilmeli ve inkübasyon ısısı 35°-37°C'de

sabit olmalı.

7- Sonuçlar okunacağı zaman karışık kültürler varsa bunlar saflaştırıldıktan sonra deney tekrarlanmalıdır.

Disk difüzyon yönteminde standart suşlar kullanılarak yönteme ait standardizasyon yapılmalıdır. Bu şekilde çalışılırsa in vivo sonuçlar ile in vitro deneyler arasında uygun sonuçlar elde edilir.

Disk difüzyon yönteminde diskin etrafında oluşan inhibisyon zonlarının ölçülmesi ile mikroorganizmanın duyarlılığı hakkında bir yargıya varılır. İnhibisyon zonunun çapı diskteki antibiyotiğin miktarına ve difüzyon yeteneğine, deneyin yapıldığı koşullara ve mikroorganizmanın duyarlılığına bağlıdır. Bu yöntemle yapılan duyarlık testleri sonucu denenen mikroorganizmanın diskteki antibiyotiğe karşı durumu duyarlı, az duyarlı ve dirençli diye belirlenir.

### B) Dilüsyon yöntemi

Dilüsyon yöntemi mikrodilüsyon ve makrodilüsyon şeklinde yapılabilir. Mikrodilüsyon yöntemi ekonomiktir ve bazı laboratuvarlar bu yöntemi rutin olarak kullanmaktadır. Dilüsyon yöntemleri kantitatif sonuçlar verir; bu duyarlık testlerinin sonuçlarını:

- 1 - Inokulumun yoğunluğu
- 2 - İnkübasyon süresi ve ısısı
- 3 - Besiyerinin pH'sı, iyon içeriği
- 4 - Antibiyotiğin stabilitesi etkiler.

Dilüsyon yönteminde bir antibiyotiğin denenen mikroorganizmanın üremesini durduran en düşük konsantrasyonu (MIC) ile o mikroorganizmayı öldüren en düşük konsantrasyonu (MBC) saptanır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında standart suşlar kullanılarak o laboratuvarın deney koşullarına göre MIC'in kontrol edilmesi gerekir.

Antibiyotik duyarlık deney sonuçlarının değerlendirilmesi başlıca üç bakımdan önemlidir.

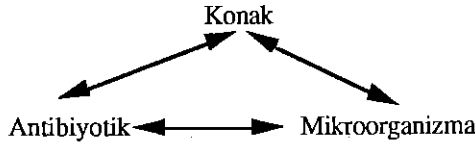
Bunlardan birincisi antibakteriyel maddenin kanda veya bazı durumlarda idrarda veya diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonunun mikroorganizma için MIC veya MBC değerlerine yakınlığıdır. Bu durum genellikle pratik bakımdan yararlıdır, fakat in vivo olarak her zaman geçerli değildir. Zira antimikrobiyal ajanın proteine bağlanma derecesiyle değişebilir, konağın bağışıklık sistemi ile etkilişime girebilir bu nedenlerden dolayı ölçülemeyen bir

durumu ortaya çıkar.

İkincisi deney koşullarında suşun duyarlılığının aynı türün diğer suşlarındaki durumudur. Bunun bilinmesi aynı türün farklı suşları arasında dirençli mutantların diğerlerinden ayırt edilmesi bakımından yararlıdır. Bazı olgularda dirençli suşları diğerlerinden ayırt etmek çok zordur.

Üçüncüsü ise infeksiyonun tipine göre ilacın klinikte dönenmesidir.

Antibiyotik duyarlık deney sonuçlarına göre mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotiklerden hangisinin tedavide kullanılacağına karar vermek için, antibiyotiğin in vivo aktivitesini göz önünde bulundurmak gerekir. Antibiyotiklerin in vivo aktivitesi in vitro aktivitesine göre karmaşıktır. İn vitro antimikrobiyal aktivitede yalnız antibiyotik ve mikroorganizma vardır. İn vivo antimikrobiyal aktivitede ise bu ikisine ilaveten konak mevcuttur.



In vivo antimikrobiyal aktiviteyi etkileyen faktörler şunlardır:

## I- ORTAM

In vitro deneyde ortam, mikroorganizmanın bütünü için sabittir. İn vivo koşulda ise ortam, mikroorganizmanın yerleştiği dokulara ve vücudun diğer kısımlarına göre farklılık gösterir.

### A. Metabolik aktivite

İN vitro deneyde mikroorganizmanın hemen hemen hepsi aynı metabolik aktivitededir. İn vivo koşulda ise mikroorganizmanın metabolik aktivitesi farklıdır. Mikroorganizmaların çoğunda biyosentez olayları düşük düzeydedir ve bundan dolayı antibiyotiğe duyarlı değildirler. Metabolik aktivitesi düşük olan mikroorganizmalar çoğunlukla antibiyotiğin yüksek konsantrasyonlarına karşı canlılıklarını sürdürürler ve klinik olarak infeksiyonun tekrarlanmasına neden olurlar. Bundan başka hücre duvarından yoksun olan L şekiller hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotiklere (örneğin penisilinler, sefalosporinler) dirençli olurlar.

### B. Antibiyotiğin dağılımı

İN vitro antimikrobiyal deneyde mikroorganizma antibiyotikle homojen

şekilde temas eder. İn vivo koşulda ise antibiyotikler dokulara ve vücut sıvılarına homojen dağılmazlar. Antibiyotiklerin çoğu merkezi sinir sistemine ulaşamaz, idrardaki konsantrasyon kan veya dokudaki konsantrasyondan çoğu kez daha yüksektir. Mikroorganizmanın yerleştiği doku kendini antibiyotikten koruyabilir. Nekrotik doku veya cerahat antibiyotiği adsorbe ederek bakterilerin antibiyotikle temasını önler.

### C. Mikroorganizmanın lokalizasyonu

İN vitro koşulda mikroorganizma antibiyotikle doğrudan temas halinde olduğu halde, in vivo koşulda mikroorganizmalar sıklıkla doku hücreleri içine yerleşebildiğinden antibiyotikle farklı oranda temasta kalırlar.

### D. Maddelerle etkileşme

İN vitro koşulda antibiyotiğin etkisi proteine veya lipitlere bağlanma veya tuzlarla etkileşme sonucu bozulabilir. İn vivo koşulda ise mikroorganizmaların içinde bulunduğu ortam çok karmaşıktır ve antibiyotiğin etkisini önemli şekilde etkiler. Antibiyotik kan, doku proteinleri veya fosfolipitlere bağlanabilir, cerahat içinde nükleik asitlerle de reaksiyona girebilir ve fiziksel olarak eksüdalara, hücrelere ve nekrotik parçalara adsorbe olabilir. Nekrotik dokuda pH çok asit olabilir ve bu da antibiyotiğin aktivitesini olumsuz yönde etkiler (örneğin; aminoglikozitler).

## II- KONSANTRASYON

İN vitro koşulda mikroorganizmalar antibiyotiğin sabit bir konsantrasyonuna maruz kaldığı halde, in vivo koşulda durum bundan farklıdır.

### A. Absorpsiyon

Antibiyotiklerin barsak sisteminden veya dokudan absorpsiyonu düzenli değildir, devamlı salgılanma nedeniyle inaktive bile olabilirler. Bundan dolayı vücudun farklı kısımlarına antibiyotik gerekli konsantrasyonda ulaşamaz ve mikroorganizmalar antibiyotiğin değişen konsantrasyonlarına maruz kalırlar.

### B. Dağılım

Antibiyotiklerin dokulara dağılımı farklı olup, bazı antibiyotikler bazı dokulara örneğin merkezi sinir sistemine, prostata zor geçerler. Bundan dolayı bu dokularda antibiyotik konsantrasyonu tedavi için gerekli olan doza ulaşamaz bu durumda antibiyotik lokal olarak kullanılır.

### C. Konsantrasyon değişimi

Antimikrobiyal tedavide dikkate alınması gereken önemli bir nokta da, mikroorganizmanın organizmada yerleştiği bölgede antibiyotiğin etkili konsantrasyonu ile temasta kalmasıdır. Çünkü antibiyotik belli aralarla alınır, vücutta absorbe olur sonra vücuttan düzensiz şekilde atılır ve infeksiyon yerindeki düzeyi devamlı değişir. Yeterli zaman için yeterli antibiyotik konsantrasyonunu sağlamak için, zaman-doza ilişkisini dikkate almak gerekir. Antibiyotiğin yüksek dozda uzun aralarla, düşük dozda kısa aralarla alınmasıyla uygun düzeyde kalması sağlanır.

Bir infeksiyon hastalığının tedavisinde uygun olmayan antibiyotiklerin kullanımını iş gücü, sağlık ve ekonomik bakımdan önemli kayıplara neden olduğundan antibiyotikle tedavide şu kurallara uyulması gerekir.

- a) Klinisyen hekim hastalığın klinik tanısını yaptıktan sonra tedaviye başlamadan önce güvenilir bir laboratuarda gerekli in vitro antimikrobiyal aktiviteyi yaptırmalıdır.
- b) Tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçimi, laboratuvar sonuçlarına göre hastalık etkeninin belirlenmesi ve bunun in vitro duyarlılığının saptanmasından sonra yapılmalıdır.
- c) Laboratuvar sonuçlarına göre etken mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotiklerden hangisinin tedavide kullanılacağına karar vermek için, antibiyotiğin in vivo aktivitesini etkileyen faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.
- d) Seçilen antibiyotiğin yeterli doz ve sürede kullanılmasına dikkat edilmelidir.