

Antibiyotiklerde Direnç Sorunu

The Problem of The Antimicrobial Drug Resistance

Neşe DEMİRTÜRK, Tuna DEMİRDAL

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYON.

ÖZET: Hastane ve toplum kaynaklı infeksiyon etkenlerinde giderek artan antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*, *KN*, vankomisin-dirençli *enterococci*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi mikroorganizmalarda gözlenen direnç tedavide güçlükler neden olmaktadır. Bu yazıda bu dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda tedavi yaklaşımları değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobial direnç, çok ilaca dirençli mikroorganizmalar, antimikrobiyal tedavi.

ABSTRACT: Antimicrobial resistance in hospital and community settings is growing at an alarming rate and has been attributed to such organism as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *KNS*, *vancomycin-resistant enterococci*, *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis*. In this article therapeutic approach to infections which occur by multidrug-resistant microorganism were reviewed.

Key Words: Antimicrobial resistance, mutidrug-resistant microorganism, antimicrobial therapy.

GİRİŞ

Mikroorganizmalar (mo) yeryüzünün en eski canlılarıdır. Bunun en önemli nedeni değişen koşullara hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta infeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklerde direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (1).

1939'da penisilinler saf olarak elde edildiğinde büyük umutlar doğurmuş ancak hemen ardından 1940'da Abraham ve Chain'in penisilinazı bulması umutların kırılmasına neden olmuştur. Takiben bir çok yeni antibiyotik geliştirilmiş ancak mo'lar bulunan her antibiyotiğe yeni bir yolla direnç geliştirme-yi başarmıştır. Günümüzde bir çok gram negatif (çok antibiyotiğe dirençli *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, penisilin dirençli *meningokoklar*, kinolon dirençli *gonokoklar*), gram pozitif (Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve *koagülaz negatif stafilokoklar*, vankomisin dirençli *enterokoklar* penisilin dirençli *pnömokoklar*, makrolid dirençli *streptokoklar*) ve aside dirençli (çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* ve

M. avium complex) mo'larda gözlenen antibiyotik direnci infeksiyonların tedavisinde büyük güçlükler yaratmaktadır (1-3).

Antibiyotik direnci; bir mo türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi ya da antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanır. Kazanılmış antibiyotik direnci ya mo kromozomunda oluşan mutasyonlarla ya da dirençli bir mo'nun direnç genini duyarlı mo'lara aktarması ile ortaya çıkar. Mo'larda kazanılmış antibiyotik direncinin mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (2,4).

Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immun sistemi bozulmuş hastaların sayısında artma olması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mo'lardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Toplum kaynaklı infeksiyon etkenlerinden *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* en çok direnç sorunu yaşanan mo'lardır. Ancak direnç sorununun daha yoğun olarak yaşandığı yerler antibiyotik kullanımının daha yoğun olması nedeni ile hastanelerdir (2,5). Ülkemizde hastanelerde en sık direnç sorunu yaşanan mo'lar Tablo 2'de gösterilmektedir (3, 6).

Tablo 1. Mikroorganizmalarda antibiyotik direnç mekanizmaları

Direnç mekanizması	Etkilediği antibiyotikler
Antibiyotiğin hedef bölgeye ulaşmasının engellenmesi (içeri girmesini güçleştirerek ya da dışarı atılımını hızlandırarak)	Beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim.
Antibiyotiğin etkilediği hedef noktanın değiştirilmesi	Beta-laktamlar, aminoglikozid, eritromisin, klindamisin, kinolonlar, rifampin, sülfanamid, trimetoprim, vankomisin.
Antibiyotiğin sentezlenen bir enzimle inaktive edilmesi	Aminoglikozidler, beta-laktamlar, kloramfenikol

Tablo 2. Hastanelerde direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalar

Gram negatif	Gram pozitif
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)
<i>Enterobacter spp</i>	Enterokoklar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter spp</i>	

Tablo 3. Yoğun bakım izolatu *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarındaki antibiyotik direnç oranları (%)

Yıllar	IMP	CAZ	CFS	CFT	CAX	CPM	CFD	PTZ	TIM	GM	AK	CP
<i>P. aeruginosa</i>												
1999	48	51	48	18	24	45	-	65	36	32	60	49
2000	45	53	43	12	18	43	7	58	33	31	57	46
2001	52	61	50	-	24	49	9	71	43	34	62	56
2001	59	68	58	21	25	65	11	69	50	41	65	60
Acinetobacter												
1999	46	9	29	2	3	15	-	7	7	25	26	20
2000	65	14	37	9	7	20	7	15	20	27	35	22
2001	66	17	56	-	7	24	3	18	17	26	32	25
2002	62	16	57	7	4	27	3	15	15	32	42	25

IMP: İmipenem, CAZ: Sefotazidim, CFS: Sefoperazon/sulbaktam, CFT: Sefotaksim, CAX: Seftriakson, CMP: Sefepim, CFD: Sefodizim, PTZ: Piperasilin/tazobaktam, TIM: Tikarsilin/Klavulonat, GM: Gentamisin, AK: Amikasin, CP: Siprofloksasin

16 nolu kaynaktan alınmıştır

Enterobacteriaceae üyelerinde görülen direnç en önemli kaynağı (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*) beta-laktamaz enzimleridir. Beta-laktamazlar en çok gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen, dizi analizleri benzediği için penisilin bağlayıcı proteinlerden türediğine inanılan ve beta-laktam halkası taşıyan antibiyotiklere karşı direnç neden olan enzimlerdir. Günümüze kadar tanımlanmış 350 kadar beta-laktamaz bulunmaktadır. Bazı mo'lar beta-laktamazları doğal kromozomal bir enzim olarak salgılayan bazıları bakteriler arasında aktarılabilen plazmidler aracılığı ile salgılamaktadır (7).

Enterobacter 'ler Amp C tipi (Tip 1) kromozomal beta-laktamaz salgılar (1). *E. coli* ve *K. pneumoniae* ise genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) olan TEM ve SHV grubu enzimleri salgılayan ve GSBL salgılayan tüm bakterilerde

olduğu gibi penisilinlere, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam) dışındaki tüm sefalosporinlere ve aztreonama direnç gösterirler. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda GSBL pozitiflik oranları *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* için sırası ile %2 - %32, %34 - %48, %14 - %28 arasında bulunmuştur (8-13). Bu bakterilerde GSBL varlığı gösterildiğinde duyarlılık testlerinde III. kuşak sefalosporinlere duyarlı görümler bile tedavide sefalosporinler kullanılmamalıdır. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında kinolon direncine de sıklıkla rastlanmaktadır. Aşırı miktarda enzim sentezlendiğinde beta laktam + beta laktamaz kombinasyonlarının da etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle GSBL pozitif **Enterobacteriaceae** infeksiyonlarında en güvenli seçenek karbapenemler olarak görünmektedir. Tedavide antibiyotik seçerken

bu direnç paternleri mutlaka dikkate alınmalıdır (14,15).

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler olan *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri hastanelerde ve özellikle yoğun bakımlarda çok ilaca dirençli infeksiyonlara neden olmaktadır. Ülkemiz için henüz diğer gram negatifler kadar olmasa da bu bakterilerde de görülen antibiyotik direnç paternleri tedavide sıkıntılar yaratmaktadır. Bu bakteriler karbapenem hidrolize eden beta-laktamazlar, tip I kromozomal beta-laktamazlar ve aktif pompa sistemlerine bağlı çoğul direnç mekanizmaları aracılığı ile karbapenemler de dahil olmak üzere bir çok antibiyotiğe çoklu direnç gösterebilirler. Ülkemizde yoğun bakım hastalarından izole edilen izolatlarda yapılan çok merkezli çalışmalarda (Tablo 3) *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında yıllara göre giderek artan antibiyotik dirençlerinin olduğu gösterilmiştir (16).

Hastanelerdeki *Pseudomonas* infeksiyonlarında anti-pseudomonal etkili bir beta-laktam grubu antibiyotik ile (piperasilin, tikarsilin ya da bunların beta-laktamaz inhibitörlü kombine preparatları, seftazidim gibi) aminoglikozid veya kinolonların kombinasyonundan sinerjistik etki elde edildiği gösterilmiştir (17). Dolayısı ampirik tedavide ile ilk tercih bu seçeneklerden biri ya da kombinasyonları olmalı, karbapenemler rezerv antibiyotik olarak tutulmalıdır. Uygun bir beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu ile *P. aeruginosa* infeksiyonlarının %70 -%98'inin tedavi edilebileceği bildirilmektedir (18). Ampirik tedavide başlangıçta karbapenemlerin tercih edilmesi, karbapeneme de dirençli suşların seleksiyonuna yol açarak tedavisi çok güç pseudomonal infeksiyonların gelişimine yol açabilir (19).

Acinetobacter 1980'li yıllardan bu yana hastane infeksiyonlarında çoğul dirençli etken olarak izole edilmeye başlamıştır (3). Tablo-3'de görüldüğü gibi yıllar içinde giderek artan oranlarda antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter* infeksiyonlarında sulbaktam ve tazobaktamın antibakteriyel etkinliğinin olduğu ve bunların bir beta laktam (ampisilin ya da sefoperazon) antibiyotiğe eklenmesi ile etkinliğin artırıldığı bildirilmektedir (17). Ülkemizde Ayan ve ark (20) tarafından yapılan bir çalışmada 36 hastadan elde edilen 38 *Acinetobacter* izolatının tümü ampisilin-sulbaktam dışında tüm penisilinlere, sefalosporinlere ve gentamisine dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmada en etkin antibiyotikler karbapenemler ve kolistin olarak bildirilmiştir.

Stafilokokların çoğu plazmid kontrolünde penisilinaz salgılamakta ve penisiline direnç göster-

mektedir. 1940'lı yıllarda hastane kaynaklı stafilokokların %40'ı penisiline dirençli iken oran 1970'lerde %85'e çıkmıştır. Günümüzde ise hemen hemen tamamı penisiline dirençlidir. Stafilokoklarda penisilinaz üretiminin saptanmasından sonra bu enzime dirençli anti-stafilokokkal penisilinler (metisilin, oksasilin) geliştirilmiş ancak 1970'li yıllardan itibaren metisiline de direnç görülmeye başlamıştır. Metisilin direnci hem koagülaz negatif stafilokoklarda (KNS) hem de *S. aureus*'da görülür (3,21). Son yıllarda ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda hastanelerde izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin rezistansı %30 - %90 arasında değişmektedir (22-27). Direncin mekanizması, *mec-A* geni tarafından kodlanan yeni bir penisilin bağlayıcı proteinin (PBP 2a) sentezlenmesidir. Metisilin direncinin klinikteki önemi, metisilin-dirençli suşların aynı zamanda eritromisin, sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklin, klindamisin, aminoglikozid, kinolonlar gibi bir çok antibiyotiğe de direnç göstermesidir. Dolayısı ile metisiline direnç gösteren bir stafilokok infeksiyonunda tek tedavi seçeneği glikopeptit antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanindir (21). Ne yazık ki vankomisine orta duyarlı *S. aureus* suşu (VISA) ilk kez 1997'de, ilk vankomisin dirençli *S. aureus* suşu (da 2002 yılında tanımlanmıştır). Henüz tek tek vakalar olmasına karşın gelecekte stafilokok suşlarında glikopeptit direncinin de yaygınlaşması tedaviyi daha da güçleştirecektir (28-30). Glikopeptit dirençli stafilokok infeksiyonlarında için yeni kullanıma giren streptogramin (kinopristin/dalfopristin) veya oxazolidinon (linezolid) grubu antibiyotikler umut vaat etmektedir (31,32)

İnsanda normalde kolon, vajina ve oral kavite florasında bulunan enterokoklar 1990 yılından bu yana hastane infeksiyonlarında etken olarak tanımlanmaktadır. Bu bakteriler beta-laktamlar, klindamisin ve trimetoprim/sulfametaksazol gibi antibiyotiklere intrinsek direnç gösterirler. Beta laktam direncine ait ilk bilgiler, 1980'li yıllarda *E. faecalis*'in penisilinaz üreten türlerinin bildirilmesiyle ortaya çıkmıştır. *E. faecium* kökenleri ise penisilinaz üretmezler, beta laktam direnci başka enzimlerin varlığına bağlıdır (33). Enterokoklarda glikopeptitlere gelişen direnç son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan bir olmuştur. Günümüzde Van A, Van B, Van C, Van D ve Van E olarak adlandırılan beş adet direnç fenotipi tanımlanmıştır. Van A tipi dirençte hem vankomisine hem de teikoplanine yüksek düzeyde direnç vardır ve halen en sık rastlanan direnç formudur. Hastanede uzun

sürelili kalma, yoğun bakım ünitelerinde yatış, enteral beslenme veya sukralfat kullanımı, immün yetmezlik, özellikle sefalosporin ve vankomisinini önceden kullanma enterokoklarda glikopeptit direncini arttıran unsurlardır (34). Hem aminoglikozitlere yüksek direnç gösteren hem de glikopeptitlere dirençli enterokokların tedavisi büyük sorunlar yaratmaktadır. Çok sayıda kombinasyon denenmesine rağmen bu konudaki çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Kloramfenikol, yeni florokinolonlar, beta laktam antibiyotikler ve aminoglikozid kombinasyonları, kuinupristin/ dalfopristin önerilen tedavi seçeneklerindedir (35, 36).

KAYNAKLAR

- Vahaboğlu H. Antibiyotiklerde direnç sorunu. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel,2004; 2: 92-96.
- Töreci K. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. Flora 2003; 8: (2): 89-110.
- Usluer G. Çoklu dirençli patojenler: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora, 2002; 7: 135-141.
- Gold HS, Moellering Jr RC. Antimicrobial-drug resistance. The N Engl J Med, 1996; 335 : 1445-1451.
- Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis, 1997; 24: 211-5.
- Yucesoy M, Yulug N, Kocagöz S, Unal S, Çetin S, Çalangu S. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. J Chemother, 2000; 12:294-298.
- Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev, 2001; 14: 933-51.
- Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö. İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. Klimik Derg., 1996; 9:27-31.
- Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar. İnfeksiyon Derg, 2002; 16: 175-178.
- Gülay Z, Yüce A, Yukuğ N. Klebsiella pneumonia ve Escherichia coli suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması. ANKEM Derg, 1998; 12: 469-72.
- Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Cevahir N, Akşit F. Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. ANKEM Derg, 1998; 12: 472-75.
- Özbilge H, Zeyrek FY, İnanç Y. Gram negatif çomaklarda genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Derg, 2003; 17: 13-15.
- Akyıldız R, Özsoy MF, Altunay H, Koçak N, Çavuşlu Ş, Yenen OŞ. Klebsiella pneumonia suşlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve beta laktam antibiyotik direncinin araştırılması. Klimik Derg, 1998; 11: 53-8.
- Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis, 2001; 32: 1085-9.
- Taşova Y. Çok ilaca dirençli hastane kökenli gram negatif enterik bakteriler: Ülkemizdeki durum, tedavi ve kontrol politikaları. Klimik Dergisi, 2003; 16 (Özel sayı): 21-23.
- Çaylan R.Çok ilaca dirençli hastane kökenli Gram negatif nonfermentatif bakteriler: Ülkemizdeki durum, tedavi ve kontrol politikaları. Klimik Dergisi, 2003; 16 (Özel sayı): 18-20.
- Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor Gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Derg,1999; 3: 202-11.
- Livermore DM. Multipl mechanism of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst night-mare? Clin Infect Dis, 2002; 34: 643-40.
- Gülay Z, Atay T, Amyes SG. Clonal spread of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit of a Turkish hospital. J Chemother, 2001; 13: 546-54.
- Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. J Hosp Infect, 2003; 54: 39-45.
- Durupınar B. Antibiyotiklere dirençte yeni eğilimler. Klimik Derg, 2001; 14: 47-56..
- Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Aksoy H. Trends in antimicrobial resistant staphylococci in an university hospital over a 6-year period. Int J Antimicrobial Agent, 2001; 18: 93-6.
- Saltoğlu N, Öztürk C, Taşova Y, İncecik Ş, Paydaş S, Dündar İH. Yoğun bakım ünitelerinde infeksiyon nedeniyle izlenen hastalarda etkenler, risk faktörleri, antibiyotik direnci ve prognozun değerlendirilmesi. Flora, 2000; 5: 229-271.

24. Köksal F, Samasti M. Kan kültürlerinden izole edilen stafilokoklarda antibiyotik direnci. ANKEM Derg, 2002; 16:10-13.
25. Özgüneş N, Ergen P, Ceylan N, Yazıcı S, Aksoy Y. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci ve dirençli suşlarda glikopeptid duyarlılığı. ANKEM Derg, 2002; 16: 423-6.
26. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Kostakoğlu U. Hastanemizde nozokomiyal stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direncinin saptanması ve personelde metisilin dirençli stafilokok taşıyıcılığı. Mikrobiyoloji Bülteni, 1999; 33: 163-169.
27. İnan D, Saba R, Keskin S, Ögünç D, Çiftçi C, Günseren F ve ark. Akdeniz üniversitesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. Yoğun Bakım Dergisi, 2002; 2: 129-35.
28. Bartley J. First case of VRSA identified in Michigan. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002; 23: 480.
29. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S et all. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother, 2004; 48:275-80.
30. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus-- Pennsylvania, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002; 51: 902.
31. Brown J, Freeman BB. Combining quinupristin/dalfopristin with other agents for resistant infections Ann Pharmacother, 2004; 38: 677-85.
32. Perry CM, Jarvis B Linezolid A review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs,2001; 61: 525-51.
33. Murray EB. Vancomycin resistant enterococcal infections. N Eng J Med, 2000; 9:710-21.
34. Lutenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia : risk factors vancomycin resistance and predictors of mortality. Infect Control Host Epidemiol, 1999; 20: 318-23.
35. Ulusoy s, Arda B. Dirençli pnömokok ve enterokok enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları (eds.) Yüce A, Çakır N. 1. baskı, İzmir, Güven Kitabevi; 2003: 55-65.
36. Lautenbach E, Gould CV, LaRosa LA. Emergence of resistance to chloramphenicol among vancomycin-resistant enterococcal (VRE) bloodstream isolates. Int J Antimicrob Agents, 2004; 23 (2):200-3.

