

## ANTİBİYOTİK SEÇİMİNİ ETKİLEYEN MİKROORGANİZMAYA AİT FAKTORLER

Arif KAYGUSUZ

Antibiyotik tedavisi dendiginde pratikte antibakteriyel tedavi anlaşılır ve bu nedenle bu konusmada sadece bakterilere ait faktörlerden bahsedilecektir. Antibiyotikler bakteriler üzerine selektif toksisite gösterirler. Bir antibiyotiğin bir bakteri üzerine bakterisid veya bakteriyostatik olabilen selektif toksisite gösterebilmesi için; 1. Bakteride bu antibiyotiğin bağlanabileceği bir hedef olmalıdır. Örneğin mikoplasmalar hücre duvarı içermezler ve bu nedenle hücre duvarı sentezini bozarak etkili olan beta-laktam gibi antibiyotikler mikoplazmala etkisizdir. Aztreonam Gram pozitif bakterilerde ve anaerop bakterilerde, hücre duvarı sentezinde görevli olan enzimlerden (PBP) hiçbirine bağlanamaz ve bu bakterilere etkisizdir (17). 2. Antibiyotiğin hedefine ulaşması bakteri tarafından engellenmemelidir. Örneğin aminoglikozidler oksijene bağımlı aktif transport sistemi olmayan anaerop bakterilerde sitoplazma zarından geçerek ribozomlara ulaşamazlar. Glikopeptidler de Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan porin denilen kanallardan geçemeyizler ve dış membran tabakası altında bulunan hücre duvarına erişemezler (17). *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* suşları kromozomal beta-laktamazları ile dış membranı geçerek periplazmik alana ulaşan ampisilini hidrolize ederler (8). Bir bakterinin tüm suşlarında bulunan bu doğal direnç durumları dışında, bir antibiyotiğin bakteride bulunan hedefi spontan mutasyonlarla değişimdir veya bakteri antibiyotiğe etkisizleşirecek çeşitli enzim ve mekanizmaları başka bakterilerden gen aktarılması ile kazanabilir. Böylece belirli bir antibiyotiğe duyarlı bulunan bir bakterinin bazı suşları zamanla bu antibiyotiğe dirençli hale gelebilir. Hatta zamanla bakterinin o antibiyotiğe duyarlı suşlarının oranı giderek azalır. Örneğin günümüzde *Staphylococcus aureus* suşlarının pek azı penisiline duyarlı bulunmaktadır. Benzer şekilde Gram negatif çomakların önemli bir bölümü de ampisilime dirençli hale gelmiştir. Bazı bakterilerde ise zamanla direnç gelişimi ya hiç olmaz veya önemsenmeyecek düzeyde düşük kalır. Örneğin A grubu beta-hemolitik streptokoklarda penisilin direnci sağlayan mekanizma henüz gösterilememiştir ve bakterinin tüm suşları penisiline duyarlıdır. *Bacteroides fragilis* dışındaki anaerop bakteri ve *Neisseria meningitidis* suşlarında penisilin direnci çok seyrektrir (12). *Escherichia coli* suşlarında imipenem ve florokinolon direnci seyrektrir. Bu anlatılanlardan her antibiyotiğin her bakteriye etkili olmadığı, ayrıca bir antibiyotiğin bir bakteriye etkisinin zamanla değişimeceği kolayca anlaşılmaktadır. Bu nedenle antibiyotik tedavisine karar verilirken öncelikle aşağıdaki iki sorunun cevabı doğru olarak verilmelidir:

**1. İnfeksiyon etkeni hangi bakteri(ler)dir?** Bu sorunun cevabı mikrobiyolojik incelemelerle ortaya çıkarılabilir. Örneğin Gram boyaması ile BOS, plevra, periton, eklem sıvıları ve idrardaki bakteriler saptanabilir. Dışkıda lökosit görülmemesi ise dolaylı olarak, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ve invaziv *Escherichia coli* ile oluşan gastroenteriti düşündür. Kültür eğer antibiyotik başlanmadan önce alınmışsa çok kere etken üretilenbilir. Kültürün yapılmadığı veya sonuç vermediği durumlarda ise etken immunolojik veya moleküler biyolojik yöntemlerle gösterilebilir. Bu yöntemlerden hiçbiri ile sonuç alınamıyor veya empirik antibiyotik vermek gerekiyorsa, vücutun değişik anatomi bölgelerinde

oluşan infeksiyonlarda etken olan mikroorganizmalara ait istatistiksel bilgilerden yararlanılır (12). Örneğin akut otitis media, sinüzit, kronik bronşit ve KOAH akut alevlenmelerinde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*; bakteriyel menenjitlerde *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis*; sistitte *E.coli*; yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında *S.aureus* en sık rastlanılan etkenlerdir (12,18) ve antibakteriyel tedavi öncelikle bu etkenlere yönelik olmalıdır.

**2. Etken olan bakteri hangi antibiyotiklere duyarlı/dirençlidir?** Bakteri kültürde üretilirse antibiyotik direnci, duyarlılık deneyleri, biyokimyasal testler veya moleküler biyolojik yöntemler ile araştırılabilir. Duyarlılık deneyleri özellikle duyarlılık sonucu değişkenlik gösteren *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Enterococcus*, *H.influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* gibi bakteriler için rutin olarak yapılır. Duyarlılık deneyi rutin olarak yapılamayan *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Brucella* gibi bakteriler için klinik çalışmalar ile elde edilen sonuçlardan yararlanılarak tedavi yapılır. Bakterinin tanımlanması aynı zamanda o bakterinin duyarlı/dirençli olduğu antibiyotiklerin bilinmesini de sağlar. Örneğin A grubu beta-hemolitik streptokoklar penisiline duyarlıdır ve penisilin tedavisi için duyarlılık deneyi gerekmez (12). Bazı bakteriler de bazı antibiyotiklere doğal olarak dirençlidir. Örneğin stafilocok ve streptokoklar polimiksins; Gram negatif bakteriler penisilin, eritromisin, klindamisin, vankomisine doğal olarak dirençlidir (8,12,17). Mikroorganizma gösterilemediğinde/üretilemediğinde ise olası etken(ler)in çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı konusundaki istatistiksel bilgilerden yararlanılarak antibiyotik seçilir (12). Bakteriyel direnç istatistiklerinden yararlanılarken, bakterilerdeki antibiyotik direncinin, aynı ülkenin farklı coğrafik bölgelerinde (Tablo), aynı bölgenin toplum ve hastane kökenli suşlarında, hatta bir hastanenin farklı böltümlerinde farklı olacağı bilinmelidir (6,9,10,12,16). Direnç hastane suşlarında toplum suşlarından, hastane içinde de yoğun bakım birimlerinde diğer bölmelerden daha fazladır (12,16). Hastane ortamında antibiyotik duyarlılıklarını çabucak değişim. Değişik yapıda antibiyotiklerin sık kullanılması nedeniyle birçok antibiyotiğe birden dirençli suşlar hastanelerde çabuk ortaya çıkar ve yayılır (16). Tedavide bu farklılıklar göz önünde bulundurulmalı ve hastanın bulunduğu populasyonda direnç sıklığını bildiren istatistikler tedavide esas alınmalıdır. Örneğin İstanbul'da *Shigella flexneri* suşlarının % 59'u ampisilin ve kotrimoksazole dirençlidir (13) ve bu antibiyotiklerin İstanbul'da sigeloz geçirdiği düşünülen bir hastada ampirik tedavide kullanılmaları pek düşübünlümez.

Tablo. Ülkemizin 5 farklı bölgesinden izole edilen *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *M.catarrhalis* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç yüzdeleri (ortalama % direnç) (6).

Antibiyotikler	Bakteriler		
	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>M.catarrhalis</i>
Penisilin			
Orta direnç		9-42 (27)	
Yüksek direnç		0-19 (4)	
Ampisilin	0-27 (8)		38-90 (81)
Amp+subaktam	0-2 (1)		0
Azitromisin	0	0-25 (7)	0-15 (2)
Kotrimoksazol	0-32 (22)	26-83 (58)	9-38 (18)

**Antibiyotiklerin in-vitro etki spektrumları ile klinik etki spektrumları bakteriye ait çeşitli faktörler nedeniyle farklı olabilir:** Bu durumlarda in-vitro etkili bulunan bir antibiyotik tedavide etkisiz kalabilir. Bakteri konak hücresi içinde yaşayıp çoğalabilen bir bakteri ise, konak hücresi bakteriyi hem konak savunmasından, hem de antibiyotiklerden koruyabilir. Örneğin, *Salmonella typhi* birçok antibiyotiğe in-vitro duyarlı bulunur. Bununla birlikte bakterinin genellikle fagositik hücreler içinde bulunması nedeniyle in-vivo cevap bu duyarlılıktan tahmin edilemez. *S.typhi* suşlarına in-vitro etkili olan aminoglikozidler hücre içi penetrasyonlarının az olması ve fagositik hücreler içindeki düşük pH'dan etkilenmeleri nedeniyle tifo tedavisinde etkisiz kalırlar (20). Benzer şekilde *Chlamydia*'lar zorunlu hücre içi parazitleridir ve tedavide bu bakterilere etkili olan ve hücre içinde konsantrasyonlu tetrasiplin ve makrolidler kullanılır (7,18). Mikobakteri, *Brucella*, *Listeria*, *Legionella* gibi fakultatif hücre içi bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin de konak hücreleri içinde konsantrasyonlu olabilme özellikleri olmalıdır (18). Bakteriler oluşturdukları biofilm (glycocalyx) nedeniyle de antibiyotik etkisinden korunabilirler. Özellikle tedavi amacıyla vücuta yerleştirilen protez yüzeylerine yapışabilen stafilokok ve *Pseudomonas* suşları tarafından oluşturulan biofilm bakteriyi antibiyotik etkisinden korur. Bu durumlarda infeksiyonun tedavisi ancak protezin çıkarılması ile mümkündür (15,21).

**Bakterinin metabolik aktivitesinin veya çoğalma hızının azalması antibiyotik aktivitesini önemli ölçüde etkiler:** Örneğin beta-laktam antibiyotikler ancak hücre duvarı sentezi yapılan, yani çoğalmakta olan bakterilere etkilidirler (17). Çeşitli nedenlerle bakteri çoğalması azalmış veya durmuşsa beta-laktamların bakterisid etkisi de azalır. Bakterinin üremediği veya çok yavaş ürediği fizyolojik durumlarda antibiyotiğin bakterisid etkisine gösterdiği tolerans, fenotipik (veya fizyolojik) tolerans olarak adlandırılır. Bakterisid bir antibiyotik, bakteriyostatik bir antibiyotikle kombine edildiğinde, bakteriyostatik antibiyotiğin etkisiyle çoğalması azalan veya duran bakteri böylece bakterisid antibiyotikten etkilenmeyecek hale gelir ve bu durum tedavide önemli sorunlara da yol açabilir. Örneğin daha iyi yanıt almak umuduyla antibiyotik kombinasyonu ilk kez 1951 yılında menenjit tedavisinde denenmiş, tek başına penisilinle tedavi edilenlerde mortalite % 21 olurken, penisilinle klortetrasiklin kombinasyonu kullanan hastalarda % 79 olmuş ve bu deneme bir trajedi ile sonlanmıştır. Benzer şekilde eritmisin, penisilinin *S.pneumoniae*'ye bakterisid etkisini in-vitro koşullarda tamamıyla ortadan kaldırılmakta, in-vivo koşullarda fareler üzerinde yapılan peritonit modelinde ise eritmisin ile birlikte penisilin verildiğinde mortalite 27/36 (% 72), penisilin tek başına verildiğinde mortalite 4/24 (% 17) ( $p=0.00003$ ) olmaktadır (11). Bu nedenle bakterisid etkinin önemli olduğu durumlarda bu kombinasyonlardan kaçınmak gereklidir. Gram pozitif ve Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisi sırasında hücre duvarını yırtmış L formlarının infeksiyonun süregelmesinden sorumlu olabileceği de ileti sürülmektedir (3). Yavaş metabolik aktivite gösteren ve küçük koloni oluşturan bakteri suşları hem beta-laktam, hem de aminoglikozid antibiyotiklerden etkilenmezler (14). İzoniazid mikolik asit sentezini bozarak bakterisid etki gösterir. İzoniazidin bakteri tarafından alımı aktif bir olay olduğundan, kaviter lezyonlarda çabuk üreyen mikobakteriler izoniazide en duyarlı populasyondur. Kazeöz lezyonlarda bulunan ve düşük metabolik faaliyet gösteren *Mycobacterium tuberculosis* populasyonu ise izoniazidden etkilenmez. Bu nedenle bu populasyona da etkili olan rifampin ve pirazinamit *M.tuberculosis* eradikasyonunda büyük önem taşır (2,5). Aminoglikozidlerin etkisi aktif transportu azaltan tetrasiplin ve kloramfenikol gibi protein sentezini inhibe eden antibiyotikler tarafından antagonize edilmektedir (19).

**Bakteri tedavide kullanılan antibiyotiğe başlangıçta duyarlı bulunsa bile, spontan oluşan mutasyonlarla antibiyotiğe dirençli hale geçebilir:** Bazı bakterilerde tedavi sırasında bazı antibiyotiklere direnç çabuk gelişir ve bu nedenle bakteri daha önce duyarlı bulunduğu antibiyotiğe, kısa bir süre sonra hatta tedavi süresinde dirençli hale gelebilir. Bu şekilde direnç *M.tuberculosis* infeksiyonlarının tedavisinde önem taşır. Örneğin *M.tuberculosis* suşları INH ve rifampine sırasıyla yaklaşık olarak  $10^6$  ve  $10^8$  oranında spontan mutasyonla direnç kazanabilirler. Kaviter lezyonlarda bakteri sayıları  $10^9$  gibi yüksek suda bulunabildiğinden, bu ilaçlardan birinin tek başına kullanılması dirençli mutantların çabucak seçilmesine neden olur. Buna karşın her iki antibiyotik birlikte kullanıldığında spontan mutasyonla her iki antibiyotiğe birden dirençli suşların oluşma olasılığı  $10^{-14}$  gibi pratik olarak gerçekleşmeyecek kadar çok düşük bir olasılıktır (1). Stafilocoklarda da rifampine spontan mutasyonla direnç siklikla oluşur ve bu nedenle stafilocok infeksiyonlarında rifampin ile monoterapi önerilmez (4,8). Psödomonaslarda tüm antibiyotiklere ve stafilocoklarda 4-florokinolonlara dirençli mutantların oluşması sıkıktır. Bazı durumlarda belirli bir antibiyotiğe direnç gelişmesi kolaylaşabilir. Örneğin *gyrA* mutasyonu enterik Gram negatif çomaklarda nalidiksik asit direncine neden olur ama böyle suşların florokinolon MİK'larında küçük bir artış olmakla birlikte klinik olarak etkilerini yitirmezler. Bununla birlikte bu suşlar bir direnç mekanizmasına sahip olmuşlardır ve siprofloksasinle monoterapi esnasında ikinci bir mutasyonla dirençli hale gelmeleri kolaylaşır. Benzer şekilde indüklenebilen MLS direnci olan stafilocoklar 16 üyeli makrolidlere, linkozamidlere kolaylıkla dirençli hale gelebilirler. İndüklenebilen  $\beta$ -laktamaz oluşturan *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Pseudomonas* gibi bakteri cinsleri, karbapenemler dışındaki birçok  $\beta$ -laktam antibiyotiğe tedavi sırasında % 20-80 gibi yüksek oranlarda direnç geliştirmektedirler. Bu bakterilerde başlangıçta duyarlı bulundukları  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimi yüksek olduğundan, bu bakteriler izole edildiğinde klinisyenin uyarılması ve direnç gelişiminin klinik-laboratuvar işbirliği ile yakından izlenmesi için kültür ve antibiyotik duyarlılık deneylerinin sık aralarla tekrarlanması gereklidir (8).

## KAYNAKLAR

- 1- Ang Ö, Erturan Z: Tüberkülozun dönüsü ve direnç sorunu, "Ang Ö, Uzun M (eds): *Tüberküloz; Direnç, Tedavi*" kitabında s. 17, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayımları No. 26, İstanbul (1996).
- 2- Bering SE, Pelaquin CA: Antimycobacterial agents: Isoniazid, "Yu VL, Merigan Jr TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*" kitabında s. 654, Williams and Wilkins, Baltimore (1999).
- 3- Domingue GJ: Bacterial persistence and expression of disease, *Clin Microbiol Rev* 10:320 (1997).
- 4- Eliopoulos GM: Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 2. baskı" kitabında s. 319, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 5- Erturan Z: Antitüberküloz ilaçlar, *İnfeksiyon Derg* 11 (Ek):S35 (1997).
- 6- Gür D, Özalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Över U, Topkaya A, Köksal İ: Prevalence of antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens from five centers in Turkey, 8th International Congress of Infectious Disease, Abst No: 82.011, Boston (1998).
- 7- Jackson LA, Grayston JT: Chlamydia pneumoniae, "Yu VL, Merigan Jr TC, Barriere SL (eds): *Antimicrobial Therapy and Vaccines*" kitabında s. 583, Williams and Wilkins, Baltimore (1999).

- 8- Kaygusuz A: Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının doğru yorumu, *Flora* 5:13 (2000).
- 9- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci ve geniş-lemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı (özet), *ANKEM Derg* 11:108 (1997).
- 10- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae sus- larında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 11:432 (1997).
- 11- Kaygusuz A, Töreci K: Antibiyotik tedavisinde önemli olabilecek parametreler: Subinhibitör etki, antibiyotik sonrası etki ve antibiyotik toleransı, *Flora* 3:143 (1998).
- 12- Moellering Jr RC: Principles of anti-infective therapy, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 223, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 13- Öngen B, Kaygusuz A, Kansak N, Ordu A: Antibiotic resistance in Shigellae in İstanbul, "10th Me- diterranean Congress of Chemotherapy" Özeti Kitabı s. 211, Antalya (1996).
- 14- Proctor RA, Kahl B, von Eiff C, Vaudaux PE, Lew DP, Peters G: Staphylococcal small colony va- riants have novel mechanisms for antibiotic resistance, *Clin Infect Dis* 27 (Suppl 1): S68 (1998).
- 15- Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J: Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 42:895 (1998).
- 16- Töreci K: Bakterilerde antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonları ile ilişkisi, *Hastane Infeksiyon- lari Derg* 3:117 (1999).
- 17- Töreci K: Antibiyotiklerin etki mekanizmaları-II, *Antimikrob Tedavi Bült* 4:113 (2000).
- 18- Ulusoy S: Hangi infeksiyon, hangi bakteriler, *Antimikrob Tedavi Bült* 1:11 (1997).
- 19- van Bambane F, Lambert DM, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM: Mechanisms of action, "Armst- rong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*" kitabında cilt 2, bölüm 7, Mosby, London (1999).
- 20- White NJ: *Salmonella typhi* and *paratyphi*, "Yu VL, Merigan Jr TC, Barriere SL (eds): *Antimicro- bial Therapy and Vaccines*" kitabında s. 361, Williams and Wilkins, Baltimore (1999).
- 21- Xu KD, McFeters GA, Stewart PS: Biofilm resistance to antimicrobial agents, *Microbiology* 146:547 (2000).