

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

İlker KANZİK

1940'larda pensilinin yaygın kullanımı ve daha sonra streptomisin keşfi, infeksiyöz hastalıklarda ve bunlardan ölümlerde dramatik bir azalmaya yol açmıştır. Antimikrobik ilaçlar, geçen yüzyılda insan yaşam kalitesinin artması ve süresinin uzatılmasında önemli bir rol oynamıştır. Ancak, bakteriler ve diğer hastalık etkeni organizmalar (virüsler, mantarlar ve parazitler) mutasyon ve diğer organizmalardan dirençli genleri alma yetenekleri sayesinde antimikrobik ilaçlara direnç geliştirebilmektedirler. Antimikrobik bir ilaç kullanıldığında, ilaç tarafından oluşturulan selektif baskı, ilacın etkilerine dirençli organizmaların çoğalmasına olanak sağlamaktadır. Antimikrobik ilaçların aşırı kullanımı, son altmış yılda yaşanan mucizeleri tersine dönüştüren ilaç direnciyle sonuçlanmıştır.

İlaça-dirençli patojenler, yaş, cinsiyet veya sosyoekonomik durumuna bakmaksızın tüm insanlar için büyüyen bir felakettir. Bazı mikro-organizmalarda antimikrobik direncin ortaya çıkması, bireylerin zarar görmesine ve sağlık bakımı ve toplum için maliyetlerin artmasına yol açmıştır. Bu durum, gelişmekte olan ülkelerin insanları kadar gelişmiş ülke insanlarını da tehdit etmektedir.

Antimikrobik direnç son zamanlarda tüm ilgililerce kabul edildiği gibi, toplum sağlığı için, gerçekten, başlıca ve öncelikli tehdit olarak tanımlanan ve giderek büyüyen bir sorun olmuştur. Çoklu-ilaca dirençli *Klebsiella*, vankomisine dirençli enterokoklar ve vankomisine ve diğer glikopeptid antibiyotiklere kısmen duyarlı *Staphylococcus aureus* gibi tedavisi zor veya tedavi edilemeyen patojenlerin ortaya çıkmasının devam etmesi, hospitalize bireylerin ve kronik hastalıkları olanların hayatlarını tehdit etmekte ve sağlık giderlerini büyük ölçüde arttırmaktadır (4,12,16,19). Daha da şaşırtıcı olan, *Streptococcus pneumoniae* (10), *Staphylococcus aureus* (1,8), *Salmonella* (7) ve *Campylobacter* türleri (15), *Mycobacterium tuberculosis* (14), *Neisseria gonorrhoeae* (6) and HIV (3,13) gibi patojenlere bağlı olanlar da dahil, basit toplumdan kazanılan ve gıdalardan geçen insan infeksiyonlarının hepsi standart varolan tedavilere karşı artan direnç eğilimi göstermektedir. Dirençli organizmalar ve genleri, gıdaları, hayvanları ve insanları içeren ulusal ve regulatuvlar sınırları aşmaktadır.

Antibiyotik direncinin hızla artmasından sorumlu faktörler ve sorunu çözmeye yönelik potansiyel stratejiler karmaşık ve çok sayıda disiplini kapsamaktadır. Antimikrobiklerin yanlış veya aşırı kullanımı, farkında olmamak, direncin yetersiz izlenmesi ve sağlık ekibi, hastalar ve ailelerce kullanımın yanlış anlaşılması gibi bir çok nedene bağlı olabilir. Bazı zaman, hastanın sağlığı ki, genellikle hekimin

birincil önceliğidir, toplum sağlık gereksinimleri ile çatışabilir. Sağlık bakımında yarışmanın artması, hekimin zamanı kadar diyagnostik testlerin yapılabilirliğinin de kısıtlanması ile sonuçlanabilir. Bu durum da aşırı kullanımın bir nedeni olabilir. Pazarlama uygulamaları ve sanayinin yaptığı yatırımının geriye dönmesi arzusu geniş spektrumlu ve/veya yeni bileşiklerin kullanımlarını kısıtlama arzusuyla çelişebilir. Diğer taraftan, antimikrobik bileşiklerin besi hayvanlarında kullanımı, toplum için ucuz ürünler sağlamakla birlikte dirençli patojenler havuzuna da katkıda bulunmaktadır.

Bu durumda, direncin daha dikkatli izlenmesi, sağlık profesyonellerinin ve toplumun antimikrobiklerin optimum kullanımını ile ilgili olarak daha yoğun eğitimi gerekmektedir. Ancak, tüm antibiyotik kullanımı gerçekten uygun yapılsa bile direnç kaybolmayacaktır. Dolayısıyla, infeksiyöz hastalıklar için hem yeni ve inovatif ilaçların, aşıların araştırma ve geliştirilmesinin sürdürülmesine ve hem de diyagnostiklerin geliştirilmesine acil olarak gereksinim duyulması devam edecektir.

Tüm bu gelişmeler, başta WHO (20-22) olmak üzere bazı ülkeleri antimikrobiklerin itinalı/ kontrollü kullanılması konusunda alarmla geçirmiş ve çeşitli strateji çalışmaları belirleyerek hızla harekete geçmelerine yol açmıştır (2,5).

Bu stratejiler genelde, antimikrobik ajanların infeksiyöz hastalıkların tedavisi ve önlenmesindeki kullanımlarını kısıtlayarak etkinliklerinin sürdürülmesini sağlamayı hedef almaktadır.

Ulusal düzeyde başarısızlığın ana nedenlerini genel olarak şu şekilde sıralanmaktadır:

- i) Doğru antimikrobik kullanımı ile ilgili klavuzların bulunmaması veya yetersiz uygulanması,
- ii) Antimikrobik direnç ve antimikrobik kullanımı ile ilgili bilgilendirme sistemleri arasında bağlantının kopuk olması,
- iii) Sağlık politikalarının belirlenmesi için temel olacak veri karşılaştırmalarının bulunmaması, ve
- iv) Reçetelendirme alışkanlıklarını geliştirmek için antimikrobik reçetelendirenlere geri-beslemenin eksik olması.

Bu eksikliklerin giderilmesi için gösterilen ulusal çabaların geliştirilmesinde önemli bir basamak, çalışmaların koordine edilmesidir.

Bu bağlamda, ulusal bir stratejinin öncelikleri şöyle olmalıdır:

- Antimikrobiklere dirençli infeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin en aza indirgenmesi,
- Antimikrobik ilaçların etkinliğinin, infeksiyöz hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için saklanması, ve
- Antimikrobik ilaçların dikkatli kullanımı sağlanarak antimikrobiyal direncin sınırlandırılması.

Antimikrobiyal direnç çok-nedenli bir sorun olduğundan, kontrol altına alınması çeşitli kesimlerin ortak çabasıyla gerektirmektedir. Ulusal sağlık stratejisi, tüm ilgili kesimlerin (toplum sağlığı, veteriner ve bitki sağlığı sektörleri) çalışmalarını birleştirmek olmalıdır. Bu amaçla, yukarıda değinilen üç öncelik alanını hedefleyen kapsamlı bir uygulama planı hazırlanmalıdır:

• **Antimikrobiyal direncin izlenmesi**

Antimikrobik direncin insanlarda izlenmesiyle ilgili olarak Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü ve Epidemiyolojik İzlenmesi için Ulusal İletişim Ağı kurulmalı ve antimikrobik direnç konusunda etkin olarak çalışması sağlanmalıdır.

• **Antimikrobik ilaçların kullanımının izlenmesi**

Antimikrobik ajanların insanların tedavisinde dikkatli kullanımı bakımından oluşturulacak stratejilerin anahtar alanları:

- Kuralın uygulanması: antimikrobik ilaçların sadece reçete ile verilmesi;
- Koordine edilmiş müdahale politikaları için dirençli patojenlerin ve antimikrobik ajanların tüketiminin izlenmesi;
- Antimikrobik tedavisine gereksinimi azaltmak için enfeksiyonlardan immünizasyon programları ve enfeksiyon kontrolü standartları ile korunma;
- Hızlı diyagnostikler ve duyarlılık testleri üzerinde araştırma;
- Toplumun bilinçlendirilmesi ve bilgilendirilmesi;
- Antimikrobik ajanların reçetelendirilmesinin izlenmesi;
- Antimikrobiklerin pazarlanması ile ilgili kontrol sistemleri.

• **Antimikrobiklere gereksinimin azaltılarak antimikrobiyal direncin sınırlandırılması**

Bu konuda üç öncelik sözkonusudur:

- Bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve enfeksiyonlardan korunmanın geliştirilmesi,
- Tüm alanlarda antimikrobik ajanların dikkatli kullanımının sağlanması, ve
- Ruhsatlandırma aşamasında dikkatli davranılması ve kullanıcıların daha iyi bilgilendirmesinin sağlanması.

Diğer taraftan, insanlarda bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünü iyileştirmek için aşı ile korunulabilecek hastalıklar ile ilgili etkin bir izleme ağı oluşturulmalı ve aşılama programlarına hız verilmelidir.

Aynı şekilde zoonozların izlenmesi ve kontrolü çalışmalarına önem verilmeli ve hayvanlardan türeyen zoonotik ajanlara karşı oluşabilecek antimikrobik direncin izlenmesi zorunlu olmalıdır.

• **Araştırma ve ürün geliştirme ile geleceğe hazırlanmak**

Antimikrobik ilaçlar etkinliklerini kaybettikçe, enfeksiyonları önlemek, hızlı diyagnoz ve tedavi için yeni ürünler geliştirilmelidir.

Yukarıda da değinildiği gibi, antimikrobik direnç çok-

yönlü bir sorundur. Ancak, kullanılan antimikrobik miktarlarıyla ilaca-dirençli mikropların prevalansı arasında açık bir ilişki vardır. Bu sorunun üstesinden, yeni ilaçların sürekli geliştirilmesiyle gelmek mümkün değildir; çünkü bir gün gerekli süre çok kısa olabilecektir. Dolayısıyla, sırf aşırı kullanımı nedeniyle, kendimizi bir gün, son ilacın da etkisiz kalacağı riski ile karşı karşıya bırakamayız. Ve biz kendimizi bu senaryodan koruyacaksa, antimikrobiklerin gereksiz ve uygun olmayan kullanımlarını acilen azaltmalıyız.

• **Uluslararası işbirliği**

Antimikrobik direnç, bulaşıcı hastalıklar gibi sınır tanımamaktadır. Dolayısıyla, mikrobik tehditle savaşta uluslararası işbirliğinin kalıcı sonuç alabilmesi için önemli olduğu da unutulmamalıdır. Bu konuda işbirliği yapılabilecek kuruluşlar:

• Dünya Sağlık Örgütü

• Codex Alimentarius: özellikle besinlerdeki maksimum kalıntı limitleri bakımından antibiyotik direnci ile ilgileniyor

• The Office International des Epizooties (OIE-International Organisation for Animal Health)

• US Task Force on communicable diseases

• Avrupa Birliği Antimikrobik Direnç ile ilgili İzleme Ağı.

Beşeri ilaçlar:

- Avrupa Antimikrobik Direnç İzleme Sistemi (EARSS-European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
- Enter-Net: International Surveillance Network for the Enteric Infections *Salmonella* and VTEC 0157
- Euro-TB
- Nosocomial infections.

Veteriner ilaçlar:

- Zoonozların izlenmesi ve kontrolü
- Antimikrobik direncin izlenmesi.

DURUM DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm yukarıda tartışılanlar gözönünde tutularak aşağıdaki gibi bir durum değerlendirmesi yapmak olasıdır (9).

Risk

Genel olarak herkes ilaca dirençli bir enfeksiyon kapabilirken, bazı insanlar yüksek risk altındadır- örn. hastanedeki hastalar ve günlük bakım merkezlerindeki çocuklar. İlaça-dirençli enfeksiyonlar sağlık bakım merkezlerinde (örn. yoğun bakım ünitelerinde stafilokok enfeksiyonları), toplumdan (örn. sınıf arkadaşlarından kazanılan pnömokoklar) ve besin maddelerinden (örn. et veya yumurtadan kazanılan *Salmonella*) hem kendi ülkenizde hem de yabancı ülkelerde kazanılabilir. Ancak, dirençli mikroplar artan bir şekilde yeni yerlerde de ortaya çıkmaktadır. 30 yıldan beri bir kaç istisna dışında sadece hastanelerde bir problem olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, artık hastane dışında da ortaya çıkmaktadır.

Maliyetler

Antibiyotik dirençli infeksiyonların tedavi maliyeti topluma önemli bir yük getirmektedir; bu yük ilaca dirençli hastalık olgu sayısı arttıkça giderek daha da büyüyecektir. Dirençli organizmalarla infekte olan bireylerin hastaneye yatırılma gereksinimleri daha fazla olacaktır, hastanede daha uzun süre kalabileceklerdir, ve prognozları da kötü olacaktır. Örneğin, ABD’inde 1992 yılında yapılan bir çalışmada, altı sık rastlanan dirençli bakterinin neden olduğu hastaneden kazanılan infeksiyonların hastane-içi maliyetinin yılda 1.3 milyar US doları olduğu saptanmıştır (9). Bu saptama, diğer patojenlerin neden olduğu infeksiyonların maliyetini, iş kaybı, hastane-sonrası bakımı, ve hastane-dışı dirençli infeksiyonların maliyetini içermemektedir. 2001’de bu miktar 4-5 milyar US dolara ulaşmıştır (11).

Maliyetler ne olursa olsun, bireyleri tedavi eden klinisyenler için gerekenden fazla antimikrobik ilacın bulunup bulunmaması fazla önemli değildir. Ancak, klinisyenler etkin bileşiklerin yokluğunda (“post-antimikrobik era”) (4) alarma geçerler. Bu bakış açısından bakıldığında, bir ilacın veya bir ilaç grubunun etkinliğinin kaybolmasının ekonomik etkisinin, diğer ilaçların varlığına bağlı olduğu da unutulmamalıdır (11).

Çözümler

Antibiyotik direnci her zaman bizle birlikte olacaktır. Bizlere düşen görev, bu giderek büyüyen tehdidi, kontrol edilebilir bir sorun haline dönüştürmektir. Son yıllarda başta WHO (20) olmak üzere ABD’de FDA ve Avrupa Birliği’inde Avrupa Komisyonu antibiyotik direncinin yol açtığı tehlikelere hükümetlerin dikkatini çekmek için çeşitli öneriler getirmiştir (2,5). Örneğin ABD’inde 1996’da FDA Veteriner İlaçlar Merkezi (Center for Veterinary Medicine -FDA CVM), ABD Tarım Bakanlığı (USDA) ve Hastalık Kontrolü ve Önlenmesi Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention-CDC)’nin işbirliği çerçevesinde Ulusal Antimikrobik Direnç İzleme Sistemi (National Antimicrobial Resistance Monitoring System-NARMS) kurulmuştur. NARMS programı, insan ve hayvan enterik bakterilerinin 17 antimikrobik ilaca duyarlılıklarındaki değişiklikleri izlemektedir.

Sorunun aciliyetine karşın, bu hedeflere ulaşmak basit ve

kolay olmamış ve bugüne kadar elde edilen başarı yetersiz kalmıştır. Antibiyotik direncinin izlenmesi, önlenmesi ve kontrolü sürekli çaba, sahiplenme ve kamu ve özel sektörlerdeki gruplar arasında işbirliği ve toplumun katılımını gerektirir.

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Antimikrobik direnç gelişmesinde ve buna bağlı istenmeyen etkiler bakımından risk değerlendirilmesi, alınacak önlemler konusunda son derece önemli ipuçları verebilmektedir.

Örneğin ABD’inde FDA, Aralık 2002’de piliç tüketimiyle ilgili florokinolonlara dirençli *Campylobacter* infeksiyonlarının insan sağlığına etkisini modelleyen bir kantitatif risk değerlendirme taslağı yayınlamıştır. 2003 yılı sonbaharında sonuçlanacak bu risk değerlendirme çalışmasının ilk sonuçlarına göre piliç tüketimi ile florokinolonlara dirençli *Campylobacter* infeksiyonlarının insan sağlığı üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir (17).

FDA tarafından başlatılan diğer bir risk değerlendirme çalışmasında, kantitatif bir risk değerlendirmesini tamamlamak için yeterli verinin toplanıp toplanamayacağını saptamak için bir fizibilite çalışması yürütülmektedir. Bu çalışma, hayvanlarda virjiniamisin kullanımı ile insanlarda kinupristin/dalfopristin kullanımı arasında bir bağlantı olasılığı yanında insan sağlığı açısından besi hayvanlarında virjiniamisin kullanımına bağlanabilecek istenmeyen etkileri değerlendirecektir. Bu risk değerlendirmesi, ayrıca, riskin kabul edilemez olduğuna karar verildiğinde insan sağlığını korumak için risk yönetimi opsiyonlarını da araştıracaktır. Sonuçta ulaşılmışa çalışılan amaç, insanlar için önemli olan antimikrobik tedavilerinin, hayvanlarda antimikrobiklerin kullanımına bağlı olarak bozulmasına veya kaybolmasına izin vermemektir. Aynı zamanda, besi hayvanlarında güvenli ve etkin antimikrobiklerin kullanılmasının sağlanmasıdır (17).

Besi hayvanlarında antimikrobiklerin kullanımı ile ilgili diğer bir ana konu, büyümeyi teşvik etmek için kullanımlarıdır. Benzer yaklaşımlar bu ürünler için de kullanılabilir ve toplum sağlığını tehdit eden bu tür kullanımların risk değerlendirilmesi yapılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Anonymous: From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999, *JAMA* 282:1123 (1999).
- 2- Antimikrobik Direnç Karşı Toplum Stratejisi İle İlgili Komisyon Bildirisi ve İnsan Tababetinde Antimikrobik İlaçların Tutumlu Kullanılması Konusunda Komisyon Tavsiyesi (Proposal for a council recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine) [Brüksel 20.06.2001 Com (2001) 333 Final].
- 3- Boden D, Hurley A, Zhang L et al: HIV-1 drug-resistance in newly infected individuals, *JAMA* 282:1135 (1999).
- 4- Cohen ML: Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era, *Science* 257:1050 (1992).
- 5- FDA Task Force on Antimicrobial Resistance: Key Recommendations and Report, December 2000. Introduction: Why a FDA Task Force on Antimicrobial Resistance? İnternette ulaşım adresi <<http://www.fda.gov/oc/antimicrobial/taskforce2000.html>>

- 6- Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, et al: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones, *J Infect Dis* 175:1396 (1997).
- 7- Glynn MK, Bopp C, Dewift W et al: Emergence of multi-drug resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States, *N Engl J Med* 338:1333 (1998).
- 8- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk, *JAMA* 279:593 (1998).
- 9- HHS Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance, 2001: İnternette ulaşım adresi: <http://www.cdc.gov/drugresistance>
- 10- Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et al: The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta, *N Engl J Med* 333:481 (1995).
- 11- John EM Jr: Economic Impact of Antimicrobial Resistance, CDC 7, Mar-Apr 2001. İnternette ulaşım adresi: <http://www.cdc.gov/ncidod/cid/vol7no2/pdfs/mcgowan.pdf>
- 12- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 319:157 (1988).
- 13- Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT et al: Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection, *JAMA* 282:1142 (1999).
- 14- Pablos-Mendez A, Ravigliione MC, Laszlo A et al: Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. WHO-International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug-resistance Surveillance, *N Engl J Med* 338:1641 (1998).
- 15- Smith KE, Besser JM, Hedberg CW et al: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998, Investigation Team, *N Engl J Med* 340:1525 (1999).
- 16- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group, *N Engl J Med* 340:493 (1999).
- 17- Statement of Jane E. Henney, Commissioner Food And Drug Administration, September 20, 2000, İnternette ulaşım adresi: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS>
- 18- The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS), İnternette ulaşım adresi: http://www.fda.gov/cvm/index/narms/narms_pg.html
- 19- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA et al: Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *E.coli* in nursing homes, *JAMA* 281:517 (1999).
- 20- World Health Organization: World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000; Overcoming Antimicrobial Resistance, WHO/CDS/2000.2, Geneva (2000).
- 21- World Health Organization: Draft Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. İnternette ulaşım adresi: <http://www.who.int/emc/amr.html>
- 22- World Health Organization: Antibiotic resistance:synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the prudent use of antibiotics. WHO/CDS/DRS 2001.10 Geneva, 2001. İnternette ulaşım adresi: <http://www.who.int/emc>