

GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ: 2003-2004 TÜRKİYE HARİTASI

Zeynep GÜLAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
gulayz@hotmail.com

ÖZET

Antibiyotikler, Gram negatif bakteri infeksiyonlarında tedavinin vazgeçilmez unsurlarıdır ancak birçok türde direnç problemi giderek büyüyen bir sorun oluşturmaktadır. Bu yazıda, ülkemizde 2003-2004 yıllarında izole edilen hastane ve toplum kökenli çomakların antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili bilgiler derlenmiştir. Nozokomiyal Gram negatif çomaklarda karbapenemler in-vitro olarak en etkin antibiyotik sınıfı olma özelliklerini korumalarına rağmen, çok merkezli çalışma sonuçlarına göre Acinetobacter spp. ve Pseudomonas aeruginosa'da direnç oranları % 40'a yaklaşmıştır. Son yıllara kadar hastane kökenli Enterobacteriaceae üyelerinde problem olan GSBL üretiminin toplum kökenli Gram negatif çomaklarda da arttığı gözle çarpılmaktadır. Haemophilus influenzae suşlarında beta-laktamaz üretiminin son 10 yıldır ortalama % 5 civarında olduğu, 3. kuşak sefalosporin direncinin bulunmadığı görülmektedir. Salmonella ve Shigella serotiplerinde florokinolonlar etkinliklerini koruyor gibi gözükse de, Escherichia coli'deki siprofloksasin direnç oranları % 30'lara ulaşmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, Gram negatif çomaklar, GSBL üretimi

SUMMARY

Antibiotic Resistance in Gram Negative Bacilli in Turkey: 2003-2004 Profile

Antibiotics are vital components of the treatment of infections caused by Gram negative bacteria but resistance is an everenlarging problem in several species. In this paper, the antibiotic susceptibilities of nosocomial and community acquired bacteria isolated in 2003-2004 in different parts of Turkey, are reviewed. Although carbapenems are stil the most effective group of antibiotics against nosocomial Gram negative bacilli in vitro, the resistance rates in Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa reached 40 % according to multicenter studies. GSBL production is another problem in nosocomial species especially in Enterobacteriaceae, however the rates for community isolates is also increasing. Beta-lactamase production in Haemophilus influenzae seems to be steady at a mean level of 5 % in the last 10 years. Resistance to 3rd generation cephalosporins have not been reported. Fluoroquinolones may stil be effective in the treatment of Salmonella and Shigella infections but in Escherichia coli resistance rates reached 30 %.

Keywords: antibiotic resistance, ESBL production, Gram negative bacilli

Gram negatif bakteri türleri gerek hastane gerekse toplum kökenli infeksiyonların önde gelen etkenlerindedir. Hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle zaten antibiyotiklere Gram pozitiflere kıyasla dirençli olan bu mikroorganizmalar, ayrıca genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoklu direnç özelliği kazanmıştır. Bu yazıda ülkemizde yapılan ve yayınlarına ulaşılabilen araştırmalara göre Gram negatif bakterilerin 2003-2004 yıllarındaki direnç durumları gözden geçirilmiştir. Bu amaçla, 2003-2005 yıllarında yurtiçi ve yurtdışı dergilerde yayınlanmış veya kongrelerde sunulmuş 183 çalışma incelenmiş, 2003 ve

sonrası dönemde izole edilen bakterilerle yapılmış ve antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili yeterli bilgi içeren 56 çalışmanın verileri tablolara ve metne katılmıştır. Belirli türlerin direnç özelliği veya belirli bir direnç mekanizması konusunda 2000 yılı ve sonrasında ülkemizde yapılmış son çok merkezli çalışma, 2003 öncesi izolatlarla yapılmış olsa da tablolarda belirtilmiştir (örnekler, Erdem ve ark.⁽¹⁵⁾'nin çok merkezli Salmonella çalışması ve Över ve ark.⁽³¹⁾'nin aminoglikozid direnç mekanizmalarıyla ilgili çalışması). Benzer şekilde bazı türlerle ilgili olarak daha önceki yıllara ait izolatlarla birlikte 2003 ve sonrası yıllarda izole edilmiş bakterilerin duyarlılık sonuçlarını

kümülatif olarak bildiren bazı çalışmalar da verilere eklenmiştir. Ayrıca, 2003-2004 yılına ait yayın sayısı az olan bazı türler (ör. *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella* serotipleri) için bazı üniversite hastaneleri ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Merkezi kayıtlarına başvurulmuştur.

Bazı infeksiyon etkenlerinin (örneğin *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae*) duyarlılık verileri ile ilgili olarak geneli temsil edebilecek ve 2003-2004 yılları arasında yayınlanmış herhangi bir çalışmaya ulaşılammıştır. Bunlar dışında, incelenen suş sayısı az olan (örneğin idrardan izole edilen *Escherichia coli*'ler için 50'nin altında izolat incelenmiş), sadece 2003 yılı öncesi izolatları ele alan, incelenen bakterilerin izolasyon yılı belli olmayan, sadece özetine ulaşıp duyarlılık verileri ile ilgili fazla bilgi edinilemeyen ya da duyarlılık sonuçları açısından güvensiz olan (örneğin, *Stenotrophomonas maltophilia* için aminoglikozid duyarlılık sonuçları veya *Enterobacter* için ampisilin duyarlılık sonuçları bildirilmiş veya *E.coli* için 3. kuşak sefalosporin direnç oranları ile aynı yazıdaki GSBL oranları belirgin derecede farklı olan) çalışmalar derleme dışı bırakılmıştır.

Önde gelen infeksiyon etkenleri ve tedavi yaklaşımları farklı olduğu için, ilerleyen bölümlerde toplum ve hastane kökenli Gram negatif infeksiyon etkenleri ayrı ayrı:

- 1- Toplum kökenli etkenler
 - a. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli*
 - b. *Salmonella* ve *Shigella*
 - c. Solunum yolu infeksiyonu etkeni olan *H.influenzae*
- 2- Hastane infeksiyonu etkeni olan Gram negatif çomaklar (GSBL veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), çoklu dirençli Gram negatif nonfermentatif bakteriler (*Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*) başlıkları ile ele alınacaktır.

Gram negatif bakterilerdeki genel direnç mekanizmaları

Diğer derlemelerde ayrıntısıyla ele alındığı gibi Gram negatif bakteriler, dış membran porin proteinlerindeki değişim ve/veya aktif pompa sistemleri nedeniyle antibiyotiğin hedefine etkin konsantrasyonda ulaşmasının engellenmesi, antibiyotiği inaktive eden enzimlerin üretimi veya antibiyotiğin hedefi olan yapıdaki değişimler nedeniyle sağaltımda kullanılan antibakteriyellere direnç kazanmaktadır^(20,25). Değişik antibiyotik sınıfları için Gram negatif türlerde görülen direnç mekanizmaları tablo 1'de özetlenmiştir. Direnç doğal veya kazanılmış olabilir. Bu derlemenin konusu esas olarak kazanılmış direnç olmakla birlikte hastane ve toplum kökenli infeksiyonlardan sık olarak izole edilen bazı Gram negatif türlerinin doğal direnç özellikleri tablo 2'de, hastane infeksiyonu etkeni olan önemli Gram negatif patojenler ve güncel direnç problemleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik direnç mekanizmaları.

Direnç mekanizması	Etkilenen örnek antibiyotikler	Özel mekanizma ile ilgili gen /protein (ör.enzim)	Örnek bakteri türü
Hücre içi ilaç konsantrasyonunda azalma Aktif pompa sistemlerinin uyarılması/yüksek düzey ekspresyonu	Tetrasiklinler, oksitetrasiklinler	<i>tetA-E</i> , <i>tetG-J</i> , <i>tetZ</i> , <i>tetK</i> , <i>tetL</i> , <i>otrB</i> , <i>tetP(A)</i> , <i>tetV</i> , <i>tet Y</i>	<i>E.coli</i> ve diğer enterik basiller (<i>Salmonella</i> ve <i>Shigella</i> dahil), nonfermentatif basiller, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Vibrio</i> spp, <i>Neisseria</i> spp, <i>Moraxella</i> spp.
	Kinolonlar	Mex AB-Opr M, Mex CD-OprJ, Mex EF-Opr N, Mex XY-Opr M AcrAB-TolC Mdf A NorM (mar) AdeB	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>E.coli</i> , <i>V.parahaemolyticus</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Beta-laktamlar (karbapenemler dahil)	Mex pompaları ve AcrAB-Tol C, MtrD	Yukarıdaki ile aynı <i>N.gonorrhoeae</i>
	Aminoglikozidler	Mex XY-OprM AdeB, MdfA, SmeABC	<i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i> , <i>E.coli</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Kloramfenikol	<i>cmlA</i> <i>cmlB</i>	Değişik türler, <i>E.coli</i> , <i>S.typhimurium</i> (SGI1 yapısında) ¹ , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>V.cholerae</i> (SXT yapısında) ²
Dış membran geçirgenliğinin azalması	Beta-laktamlar Karbapenemler Kinolonlar Kloramfenikol	OmpF OprD Omp F, Omp F kaybı Porin kaybı	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>S.typhi</i> <i>H.influenzae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>

Devam ediyor

Tablo 1'in devamı

İlacı inaktive eden enzimlerin üretimi			
	Beta-laktamlar • Sefalosporinler	Beta-laktamazlar AmpC tipi kromozomal enzimler Plazmid kökenli AmpC (CMY, FOX, LAT, BIL türevleri, ACC-1, ACT-1) TEM-1, TEM-2,	“Dereprese” olduğunda 1-3. kuşak sefalosporin direnci görülen İBL(+)* türler: Enterobacter spp, Citrobacter freundii, Serratia marcescens P.aeruginosa (Opr D mutasyonları ile birlikte karbapenemler dahil birçok beta-laktama direnç geliştirmiş !) Özellikle İBL (-) türler: ör. E.coli, K.pneumoniae E.coli ve diğer Enterobacteriaceae
	• Penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler	SHV-1 ROB-1 BRO-1, BRO-2	N.gonorrhoeae, H.influenzae K.pneumoniae H.influenzae M.catarrhalis
	• Penisilinler, tüm sefalosporinler (sefamisinler hariç)aztreonam	GSBL** TEM, SHV, CTX-M türevleri	E.coli ve K.pneumoniae başta olmak üzere Enterobacteriaceae üyeleri
	• Karbapenemler	PER-1 K1 AmpC derepresyonu ve OprD kaybı Plazmid kökenli metalloenzimler (VIM 1-9, IMP 1-17, SPM-1) OXA-türevi karbapenemazlar	A.baumannii, P.aeruginosa K.oxytoca P.aeruginosa A.baumannii, P.aeruginosa A.baumannii, P.aeruginosa
	• Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör komb.	IRT ***	E.coli
	Aminoglikozidler	AME**** Asetil transferazlar (AAC) Fosfotransferazlar (APH) Adeniltransferazlar (ANT)	E.coli, K.pneumoniae, Enterobacter spp. , P.aeruginosa
	Kloramfenikol	Kloramfenikol asetil transferazlar (kloramfenikolü etkiler, florfenikol etkilenmez) Tip A KAT grubu (cat A I-III, cat A, cat C, cat D, Cat S,P,Q): Tip B KAT (B1-5) grubu (catB1-9)	A1-A6:A.baumannii, E.coli, S.typhi, S.flexneri, H.influenzae, P.mirabilis,S.marcescens A11:N.meningitidis A13: Campylobacter coli A.baumannii, S.enteritidis, S.typhi, S.typhimurium, E.coli, P.mirabilis, M.morganii, E.aerogenes, P.aeruginosa
Hedef yapısında değişiklik oluşması	Kinolonlar, florokinolonlar	DNA Giraz alt ünitelerinde değişim (özellikle gyr A)	E.coli, K.pneumoniae, Salmonella serovarlari, A.baumannii, P.aeruginosa
	Trimetoprim	Afinitesi düşük, yeni dihidrofolat redüktaz enzimlerinin sentezi (dfrA1-A17; dfrB1,2,3)	E.coli, K.pneumoniae, Salmonella ve Shigella serovarlari, diğer Enterobacteriaceae
	Sulfonamidler	Yeni dihidropteroat sentaz enzimleri (sul I,II,III gen ürünleri)	
	Beta-laktamlar	PBP değişimleri “Mozaik PBP” PBP3 değişimi (nadir) PBP değişimi	N.meningitidis, H.influenzae BLNAR P.aeruginosa (nadir)
Ribozomal korunma	Tetrasiklinler	tetM,O,S,W,Q,T,otrA	Neisseria spp, Eikenella, Kingella, Campylobacter spp

^{1,2}: Genomik adalar; *: İndüklenebilir beta-laktamaz; **: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; ***: İnhibitör dirençli TEM; ****: Aminoglikozid modifiye eden (yapısını değiştiren) enzim

Tablo 2: Çeşitli Gram negatif bakterilerin doğal direnç özellikleri.

Mikroorganizma	Doğal dirençli olduğu antibakteriyel ajan*
Tüm Enterobacteriaceae	Penisilin G, glikopeptidler, fusidik asit, makrolidler, klindamisin, linezolid, streptograminler, mupirosin
Acinetobacter baumannii	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler
Pseudomonas aeruginosa	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, 1. kuşak sefalosporinler, 2. kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim
Burkholderia cepacia	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler, kolistin, aminoglikozidler
Stenotrophomonas maltophilia	Tüm beta-laktamlar, aminoglikozidler
Flavobacterium (Chryseobacterium)	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler
Klebsiella spp., Citrobacter diversus	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin
Enterobacter spp., C. freundii	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanat, sefoksitin
Morganella morganii	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanat, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin
Providencia spp.	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanat, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin, genamisin, netilmisin, tobramisin
Proteus mirabilis	Kolistin, nitrofurantoin
Proteus vulgaris	Ampisilin, amoksisilin, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin
Serratia marcescens	Ampisilin, amoksisilin, 1. kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanat, sefuroksim, kolistin
Salmonella spp.	Sefuroksim
Yersinia enterocolitica	Ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, karbenisilin, 1. kuşak sefalosporinler
Campylobacter jejuni ve C.coli	Trimetoprim

*: Bazı kazanılmış ancak artık bakterinin doğal direnç özelliği gibi görülen antibiyotik direnç profillerini de kapsamaktadır

Tablo 3: Hastane infeksiyonu etkeni olan önemli Gram negatif patojenler ve güncel direnç problemleri.

Mikroorganizma	Etkilenen antibiyotik	Mekanizma
Escherichia coli Klebsiella pneumoniae	<ul style="list-style-type: none">Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler (3. ve 4. kuşak) ve monobaktamlarBeta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarıFlorokinolonlar	<ul style="list-style-type: none">1- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar2- Plazmid kökenli Amp C tipi enzimlerİnhibitörlere dirençli TEM ve SHV türevleriGyr A değişimleri
Enterobacter spp., Citrobacter spp., Providencia spp., Morganella spp	<ul style="list-style-type: none">Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar	<ul style="list-style-type: none">İndüklenebilir Amp C tipi kromozomal beta-laktamazlar
Pseudomonas aeruginosa	<ul style="list-style-type: none">Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlarKarbapenemlerAminoglikozidlerKinolonlarÇoğul direnç	<ul style="list-style-type: none">1-İndüklenebilir Amp C tipi kromozomal beta-laktamazlar2-Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (PER-1; OXA-tipi GSBL; TEM-24, SHV-2 (nadir))1- Opr D kaybı ve Amp C tipi enzim aşırı üretimi2- Plazmid kökenli metalloenzimler (IMP-1-8, VIM-1-3)1- Aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler2- Aktif pompa sistemleri1-Gyr A mutasyonları2-Aktif pompa sistemleriAktif pompa sistemleri ve hücre duvar geçirgenliğinin düşük olması (aynı nedenle mutasyonlara da yatkındır)
Acinetobacter baumannii	<ul style="list-style-type: none">KarbapenemlerAminoglikozidlerKinolon direnci	<ul style="list-style-type: none">1- Plazmid kökenli metalloenzimler2- OXA-tipi karbapenemazlar (OXA-23-27)1- Aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler2- Permeabilitenin azlığıTopoizomerez IV mutasyonları
Stenotrophomonas maltophilia	<ul style="list-style-type: none">KarbapenemlerGenişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlarAminoglikozidlerÇoğul direnç (tetrasiklin,klora, florokinolon, eritromisin, bazen aminoglikozid ve beta-laktamlar)	<ul style="list-style-type: none">L1 beta-laktamazıL2 beta-laktamazıPermeabilite direnciAktif pompa sistemleri (Sme pompaları) ve geçirgenliğinin az olması
Burkholderia cepacia	<ul style="list-style-type: none">Çoğul direnç	<ul style="list-style-type: none">Aktif pompa sistemleri ve geçirgenliğinin az olması

Toplum kökenli infeksiyon etkenleri

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli*

Gram negatif çomakların etken olarak sık görüldüğü toplum kökenli infeksiyonların başında üriner infeksiyonlar ve gastrointestinal infeksiyonlar gelmektedir⁽⁴²⁾.

Toplum kökenli sepsisler için de önemli bir kaynak

oluşturan toplum kökenli üriner infeksiyonlarının en sık görülen etkeni *E.coli*'dir ve bu infeksiyonların sağaltımında sıklıkla florokinolonlar, TMP/SMX ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları uygulanmaktadır. Ancak son yıllarda, kinolonlara karşı % 30'lara, diğer antibakteriyeller için ise % 50'lere varan direnç oranları bildirilmektedir (Tablo 4)^(10,17,37,38).

Tablo 4: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *E.coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnci (%).

Kaynak/il/tarih/sayı(n)	AM	CIP	OFX/LVX	AK	GN	SXT	AMC	CAZ	CTX/CRO	CEF	IPM/MEM	NF	GSBL
Taşbakan ve ark ⁽³⁸⁾ , İzmir (ANKEM Derg 2004;18:216) 01.2004-06.2004 n= 72	-	39	38	7	10	43	11	-	-	8	-	-	-
Doğan ve ark., İzmir (P445/ 31.TMC) 05.2003-04.2004 n= 1685	68.3	24	-	0.9	13.1	33.7	5.2	6.7	6.7	-	0	-	6.7
Demirtürk ve ark, Afyon (P418/31. TMC) 12.2003-06.2004 n= 280	73	20	-	-	13.4	68	53	-	12	-	0	-	-
Bozkurt ve ark., Van (P406/31. TMC), 2003 N= 217	63.5	20	27.3	5.2	19.6	46.5	39.2	11.3	17.2	26	-	30.4	-
Gedik ve ark.,İstanbul (P403/31. TMC), 2003 n=586	70	3	-	2	20	46	58	8	8	-	0	-	-
Aydoslu ve ark, Edirne (P287/31.TMC), 2003 n=44	-	-	14	2	14	32	28	-	5	2	0	-	-
Gültekin ve ark, Aydın (P035/31. TMC) 01.2003-12.2003 n=350	50.4	18.4	-	0.1	11.6	39.4	25.7	-	21.4	15.5	0	3.3	13.5(?)
Çetmeli ve ark, İstanbul (P15/6. AKG), 2003 n= ? (% 98 idrar kökenli)	58	21	-	-	11	55	44	-	6	-	-	-	-
Çiğil ve ark, Ankara (P11/6.AKG), 2001-2003 n=360	63.6	-	22	-	17.6	43.8	-	-	-	-	-	9.3	-
Arıkan Akan ve ark, Ankara (P10/6.AKG), 2003 n= 961	63.6	37.7	-	1.6	16.3	41.9	51.8	13.8	14.2	-	-	-	-
Beğendik ve ark, Zonguldak (P13/09/11. KLİMİK Kongresi) 2001-2003 n= 288 (197'si toplum kökenli)	63	26	27	21	23	47	31	15	12	8	0	10	-
Bayraktar ve ark ⁽¹⁰⁾ , İstanbul Aralık 2002-2003 n=684	82	33	-	-	8	38	58	-	-	32	0	23	-
Ertuğrul ve Çolak ⁽¹⁷⁾ , İstanbul (özel hastane) 10.2003-05.2004 n=192	49	7	-	-	4	26	-	-	7	-	-	5	-

Antibiyotikler: AM: ampicilin; CIP: siprofloksasin; OFX/LVX: ofloksasin/levofloksasin; AK:amikasin; GN:gentamisin; SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol; AMC: amoksisilin-klavulanat; CAZ:seftazidim; CTX: seftoksim; CEF: sefuroksim; IPM/MEM: imipenem, meropenem; NF: nitrofurantoin; GSBL: genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz. Kongre kısaltmaları: 31. TMC: 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 19-23 Eylül 2004, Kuşadası, 11. KLİMİK: 11.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2003, İstanbul; 6. AKG: 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 2004, İstanbul

Yine genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi (GSBL) konusunda tekrar ele alınacağı gibi toplum kökenli ürünler sistem enfeksiyonu etkeni olan *E.coli* izolatlarında 3.kuşak sefalosporin direncinde ve GSBL üretiminde artış da dikkat çekicidir ve hastanemizde bu artışın özellikle CTX-M tipi beta-laktamaz (CTX-M-3) üretimine bağlı olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Salmonella ve Shigella

Diğer Gram negatif türlerinde olduğu gibi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gastroenteritlerin en sık rastlanan etkenleri olan *Salmonella enterica*, *Shigella* ve *Campylobacter*

izolatlarının antibiyotik direnç oranlarında da artış olduğu dikkati çekmektedir.

Salmonella serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları: *Salmonella* enfeksiyonları arasında mortalite ve morbiditesi en yüksek olanı tifodur. Günümüzde *S.typhi* izolatlarının % 50'den fazlası kloramfenikol, ampisilin, TMP-SMX'e dirençli olduğu için tifo şüphesinde sağaltımda öncelikle siprofloksasin kullanılmaktadır⁽⁴²⁾. Kinolon direnci olan durumlarda tedavide 3. kuşak sefalosporinler de kullanılabilir. *Salmonella* enfeksiyonlarında antibiyotik sağaltımı gerektiğinde her izolat için antibiyogram uygulanmalıdır. NCCLS/CLSI'nın

Tablo 5: *Salmonella* serotipleri ve çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%)

Kaynak/yıl	Serotip/sayı (%)	AM	AMC	SXT	C	CTX	NAL/CIP I/R	Çoklu direnç	DT104
Erdem ve ark(15), 2000-2002, 10 ildeki 13 merkezden toplanan 620 izolat	S.typhi 18 (2.9)	12.5	12.5	0	5.6	0	0/0	11.1	
	S.enteritidis 296 (47.5)	16.6	7.3	1.0	9.3	0.7	11.8/0.3	11.1	
	S.typhimurium 215 (37.4)	82.3	78.3	3.7	79.8	0.9	5.1/0.0	80*	*71.2
	S.paratyphi A 1 izolat	0	0	0	100	0	0/0	100	
	S.paratyphi B 37 (6.0)	29.7	2.7	2.7	43.2	0	8.1/0.0	24.3	
	Serogrup C1 38 (6.1)	26.3	10.5	2.4	15.8	2.6	40/0	13.1	
	Serogrup C2 15 (2.4)	60.0	40.0	6.7	26.6	0	7/0	46.7	
Ankara RSHM 2003-2004 laboratuvar kayıtları	S.typhi 1 (2)	100	-	100	-	-	100/0	100	
	S.enteritidis 15 (33)	7		0			7/0	0	
	S.typhimurium 7 (15)	86		0			14/0	86	
	S.paratyphi B 12 (26)	0		0			0/0	0	
	Diğer 11 (24)	18		18			36/0	18	
	Toplam 46 (100)	22		7			13/0	20	
DEÜ Bakteriyoloji Lab 2003- 2005	S.typhi 4 (5)	0	-	0	0	0	0		
	S.enteritidis 51 (70)	14		2		0	2		
	S.typhimurium 10 (14)	30		20		30	0		
	S.paratyphi B 7 (10)	29		0		0	0		
	Serogrup C1 (1)	0		0		0	100R		
	Toplam 73 (100)	16		4	0	4	3		
Aydemir ve ark, İzmir (P03/07/11. KLİMİK), 2002	Toplam 59 izolat (S.typhi 3)	13.6	-	8.5	3.4	2	3.4		
Açıkgöz ve ark, Ankara (p03/08, 11.KLİMİK), 1999-2002	S.typhi (8.3)								
	S.enteritidis (55.3)								
	S.typhimurium (18)								
	S.paratyphi B (1)								
	Serogrup C1 (2)								
	Diğer (14)								
	Toplam 132 (100)	16	3	7.6		0	0.8		
Yücel ve ark, Ankara P421/31.TMC 2001-2004	Toplam 111	18.1	-	7.2	1	0	0		
Seçuk Üniv. Mikrobiyoloji Lab kayıtları 2003-2004	Toplam 19	53	53	20	-	-	16/0		
Şengöz ve ark, İstanbul (P-324/Balkan Mikrobiyoloji) 1993-2002	S.typhi 157	15	2	-	4.2	-	-		

Kısaltmalar tablo 4'deki gibidir. Ek: C: kloramfenikol; NAL: nalidiksik asit

Salmonella izolatları için denenmesini önerdiği antibiyotikler arasında, ampisilin, amoksisilin-klavulanat, nalidiksik asit (florokinolonlara azalmış duyarlılığın saptanması açısından), siprofloksasin ve TMP-SMX yer almaktadır. Dışkı dışı izolatlarda 3. kuşak sefalosporinler ve kloramfenikolün de değerlendirilmesi belirtilmektedir. Ülkemizde bu ajanlara karşı direnç gelişimini belirleyen çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 5). Yine gerek ülkemiz gerekse diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda bazı *Salmonella* serotiplerinde (ör. *S.typhimurium*) direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Siprofloksasine azalmış duyarlılık: *Salmonella*'larda ampisilin ve kloramfenikol direncinin giderek artan oranlarda görülmesi, *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde florokinolonlara ve 3. kuşak sefalosporinlere yönelmesine neden olmuştur. Ancak, in-vitro olarak duyarlı görüldüğü halde siprofloksasin tedavisinin başarısız olduğu olgular bulunmaktadır. Bu izolatlar CLSI kriterlerine göre siprofloksasine duyarlı (MİK ≤ 1 mg/L) olduğu halde aslında duyarlılığı azalmış olan (MİK 0.125-1 mg/L) izolatlardır. Bir kinolon olan nalidiksik asitin florokinolonlara azalmış duyarlılık saptanmasında kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Siprofloksasine duyarlı olduğu halde nalidiksik asite dirençli izolatlar *gyrA* geninde en az bir mutasyon bulunan ve bu nedenle tedavi sırasında yeni mutasyonların kolaylıkla eklenmesi sonucunda dirençli hale gelebilecek izolatlardır. Erdem⁽¹⁴⁾ ve Erdem ve ark.⁽¹⁵⁾'nin çok merkezli çalışmasında, siprofloksasine *S.paratyphi B* suşlarında % 8.1, *S.typhimurium*'da % 5.1, *S.enteritidis*'te % 11.8, serogrup C1'de % 39.5, serogrup C2'de % 6.7 oranında azalmış duyarlılık bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya alınan izolatlardan bir *S.enteritidis* suşunda siprofloksasin direnci saptanmış, buna karşın *S.paratyphi A* ve *S.typhi* izolatlarının tümünün siprofloksasine duyarlı olduğu gözlenmiştir.

GSBL üretimi: *Salmonella* serotipleri arasında GSBL üretime en sık *S.typhimurium*'da rastlanmaktadır. Bu tip suşlarla gelişen hastane salgınları zaman zaman ülkemizden de bildirilmektedir. Erdem ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından 620 *Salmonella* izolatının % 1'inde GSBL üretimi belirlenmiş, üretilen GSBL'lerin TEM tipi ve CTX-M-3 olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, *Salmonella* izolatlarında PER-1 ve SHV-12 (CTX-M-3 ile birlikte) varlığı gösterilmiştir (6,40).

ACSSuT direnci: *S.enterica* serotip *typhimurium* faj tip 104 (DT104) suşları ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sulfonamidler ve tetrasikline dirençli olmaları (ACSSuT fenotipi) ile tanınmaktadır. DT104 izolatlarının genomunda "Salmonella Genomic Island 1" (SGI1) olarak adlandırılan 43 kb'lık bir bölge bulunmaktadır. Bu genomik adanın yaklaşık üçte biri ampisilin, kloramfenikol, florfenikol, streptomisin, sulfonamidler ve tetrasiklin direncini kodlayan genlerden oluşmuştur. Bu çoklu dirençli suşlar 1990'dan sonra tüm

dünyada hızla yayılmıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli sörveyans çalışmasında da *S.typhimurium*'daki en yaygın çoğul direnç fenotipinin AA/CSSuT (157/215, % 73) olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Bu direnç özelliğine sahip suşlar, Ankara, Bursa, Edirne, Eskişehir, İzmir, Kayseri ve Konya'da izole edilmiştir.

Shigella'lar ve antibiyotik duyarlılıkları: *Shigella* infeksiyonlarında iyileşme süresini kısaltması ve hızlı bakteri eradikasyonunun sağlanması amacıyla antibiyotik sağaltımı önerilmektedir⁽⁴²⁾. Şigeloz tedavisinde ampisilin, TMP-SMX, nalidiksik asit ve florokinolonlar kullanılabilir. *Shigella* türlerinde ampisilin, tetrasiklin türevleri ve TMP-SMX'e karşı yüksek oranda direnç bildiren çalışmalar bulunmasına karşın florokinolonlar şigeloz tedavisindeki yerini korumaktadır^(9,16,34). *Salmonella* ve *Shigella* serotipleri ile ilgili çalışmalar tablo 5 ve tablo 6'da sunulmuştur.

Toplum kökenli pnömoni (TKP) etkeni olan H.influenzae

TKP, özellikle altta yatan başka bir hastalığı bulunan kişiler ve yaşlılarda hastaneye yatışı gerektiren ve mortalite gibi ciddi komplikasyonlara yol açan önemli bir hastalık tablosudur. TKP'nin en sık rastlanan etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *H.influenzae* ve daha az oranda *M.catarrhalis*'dir. Bu sunum ile ilgili olmaları bakımından *H.influenzae* ile ilgili çalışmalar tablo 7 'de yer almaktadır^(11,18,26,35,43,44). Çalışmaların geneli değerlendirildiğinde izolatların beta-laktamaz üretimlerinin ortalama % 5 civarında olduğu, yalnızca orofarinks kolonizanlarının değerlendirildiği bir çalışmada oranın % 20'ye yakın olduğu görülmektedir. Beta-laktamaz negatif ampisiline dirençli (BLNAR) izolatların oranı % 2'yi geçmemektedir.

Hastane kökenli Gram negatif bakteriler

Gram negatif bakteriler arasında en önemli hastane infeksiyonu etkenleri: *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella* spp., *A.baumannii*, *S.maltophilia*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp. ve *Serratia* spp.'dir^(20,33). Bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları türlerine, izole edildikleri infeksiyon bölgesine, izole edildikleri hastane ve servise göre değişmekle birlikte, infeksiyonlarının sağaltımında sıklıkla geniş spektrumlu, antipsödomonal nitelikte beta-laktam ajanlar, aminoglikozidler ve florokinolonlar tek başına veya kombine edilerek uygulanmaktadır. Hastane infeksiyonu açısından önemli Gram negatif bakteri türlerinde antibiyotiklere artan oranlarda direnç, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*'de GSBL üretimine, *Enterobacter* ve *Citrobacter* türlerinde dereprese AmpC beta-laktamazlara; *Paeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*'da çoklu direnç genlerinin varlığına bağlıdır.

Tablo 6: 2003-2004 yılında izole edilen *Shigella* spp. ve antibiyotik direnç profilleri.

Kaynak	Sayı/Tür	Direnç %		
		AM	SXT	CIP/NAL
Gamberzade ve ark, Ankara P427/31.TMC 1999-2003	Toplam 115 S.sonnei 96 S.flexneri 15 S.dysenteriae 3 S.boydii 1	19	79	0
Çetinkol ve ark, Afyon P 435/ 31.TMC 2002-2004	Toplam 66 S.flexneri 39 S.dysenteriae 18 S.boydii 5 S.sonnei 4	75	33	3
Telli ve Eşel, Kayseri P 284/31.TMC 01.2003-12.2003	Toplam 22 S.flexneri 15 S.boydii 1 S.sonnei 6	63	45	0
Özmerit ve ark ⁽³⁴⁾ , Ankara 1995-2002 1987-1994 (J Paediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:359)	Toplam 218 (1995-2002) S.sonnei (% 71.5) S.sonnei (% 64) (1987-1994)	23 41	70 30	0 0
Ergönül ve ark ⁽¹⁶⁾ , Ankara (Int J Antimicrob Agents 2004;23:527)	Toplam 52 S.flexneri 32 S.sonnei 11 S.dysenterae 7 S.boydii 2	43 47 30 29 100	30 19 60 43 -	0 0 0 0 0
Aydemir ve ark, İzmir (P03/07/11.KLİMİK) 2002	Toplam 100 S.sonnei % 66 S.flexneri % 28 S.dysenterae % 5 S.boydii % 1	22	56	1
DEÜ Bakterioloji Lab kayıtları 2003-2005	Toplam 29 S.sonnei 19 S.flexneri 10	41	62	0/3.4
RSHM, Salgın Hastalıklar Merkezi, Ankara 2003-2004	Toplam 64 S.sonnei % 39 S.flexneri % 22 S.dysenteriae % 20 S.boydii % 19	12 4 7 15 25	35 60 21 31 0	0/8 0/8 0/14 0/8 0/0

Kısaltmalar için tablo 4 ve 5'e bakınız.

Tablo 7: Solunum yollarından izole edilen *H.influenzae* izolatlarında beta-laktamaz üretimi ve direnç profili.

Kaynak	BL (%)	AMC/SAM	C	SXT	CLA/AZM	3.kuşa	AM
Gür ve ark ⁽²⁶⁾ çok merkezli çalışma 1996-1997, n=272 Berkiten(11), İstanbul, 2002 n=101	7 (0-9.6) 2.9	0.4	4.7	23.5	0	0	8.8*
Gazi ve ark ⁽¹⁸⁾ , Manisa, 2002-2003 n=162 (orofarinks izolatu) Indian J Med Res 2004;120:489 Yağcı ve ark ⁽⁴³⁾ , İstanbul 1999-2001 315 (kolonizan) 72 (infeksiyon) 12 (sinüzit) Int J Antimicrob Agents 2003;22:548	19.7	1.2	2.4	14.2	1.8	-	20.9*
Özyılmaz ve ark ⁽³⁵⁾ , Ankara Jpn J Infect 2005; 58:50 2002-2003 n=44	6.1						
Zarakolu ve ark ⁽⁴⁴⁾ , Ankara 1999-2000 CMI 2003;9:1257 N=79 (TKP etkeni) İbni Sina hastanesi Lab kayıtları 2003-2004 n=47	3.8	0	-	31.6	7.5	0	
	4.3			17			

*Beta-laktamaz üretimi ile aradaki fark BLNAR suşlara ait olabilir. Kısaltmalar ek: CLA/AZM: Klaritromisin veya azitromisin

Tablo 8: Mystic 2003 sonuçları.

Tür adı	Sayı	MEM	CAZ	CTX	Direnç (%)					GSBL %	"Dereprese mutant" %
					FEP	PIP/TAZ	CIP	NN	GSBL		
P.aeruginosa	236	39.4	40.5	90.3	54.8	40.5	48.7	51.9	-		
E.coli	220	0.5	35	40.6	34.8	22.5	52.3	59.6	31		
K.pneumoniae	167	1.2	39.5	50.7	35.5	29.1	25.7	39.5	48		
K.oxytoca	47	-	-						26		
E. cloacae	51	0	39.2	52.3	22.7	28.6	15.7	42	-	25	
P.mirabilis	27	0	18.5	19.1	9.5	3.7	14.8	11.5	-		
S.marcescens	20	0	10	31.3	0	20	10	35	-	39	
M.morganii	16	-	-		-	-	-	-	-	33	
A.baumannii	149	30.2	89.3	93.9	74.8	84	82.4	57.8			
A.calcoaceticus	31	32	75	75	77.5	65.6	68.7	77.4	66.7		

Kısaltmalar:MEM: meropenem;CAZ: seftazidim;CTX: sefotaksim; FEP: sefepim;PIP/TAZ: piperasilin/taazobaktam; CIP: siprofloksasin;

NN: tobramisin; GSBL: genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapımı

Ülkemizde hastane kökenli Gram negatif çomaklarla ilgili olarak 2003-2004 yıllarında yapılmış iki çok merkezli çalışma mevcuttur. Bunlardan Mystic 2003, beta-laktam antibiyotikler, siprofloksasin ve tobramisinle ilgili duyarlılık verilerini kapsamaktadır (Tablo 8). Altı farklı merkezde yürütülen Hitit çalışmasında ise kan, steril vücut sıvıları, idrar, solunum yollarından izole edilen *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının geniş spektrumlu beta-laktamlara duyarlılık oranları incelenmiştir (Tablo 9). Bu çalışmaların sonuçlarına göre karbapenemler *Enterobacteriaceae* üyelerinde etkinliklerini korurken, suşların izole edildiği hastane birimine göre değişmekle birlikte *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında direnç oranlarının % 40'a ulaştığı görülmektedir.

Tablo 9: Hitit çalışması (2004) sonuçları (% direnç).

Tür adı	Sayı	CRO	CAZ	FEP	IPM	PIP/TAZ
P.aeruginosa	194	95	25	31	27	23
A.baumannii	155	94	83	77	52	69
E.coli	457	25	25	25	0.2	10
K.pneumoniae	390	36.4	36.4	36.4	0.5	21

Kısaltmalar Tablo-8 deki gibidir. CRO: seftriakson; IPM:imipenem

Beta-laktamazlar

Hastane kökenli Gram negatif çomaklarla ilgili olarak güncel önem taşıyan beta-laktamazlar GSBL (TEM ve SHV türevleri, CTX-M tipi, PER-1), OXA tipi karbapenemazlar ve metalloenzimlerdir.

GSBL'ler başta *E.coli* ve *K.pneumoniae* olmak üzere çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktam direncine yol açmaktadır. Ülkemizde 2003-2004 yılında yapılmış çalışmalarda bildirilen GSBL oranları tablo 10'da gösterilmiştir. Genel olarak ülkemizde nozokomiyal *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de GSBL üretimi, *K.pneumoniae*'de daha yüksek olmakla birlikte % 30'lara, yoğun bakım izolatlarında ise % 50'lere ulaşmıştır. Son yıllarda, TEM ve SHV türevlerine ek

olarak CTX-M grubu enzimlerin tüm dünyada bu arada ülkemizde de yayıldığı görülmektedir. 2002-2003 yıllarında yedi farklı merkezde toplanmış GSBL üreten izolatlarla yaptığımız çalışmada, CTX-M tipi enzim sıklığının *E.coli* izolatlarında % 76, *K.pneumoniae* izolatlarında % 83, *Enterobacter* izolatlarında ise % 50 olduğu gözlenmiştir⁽²²⁾. Aktaş ve ark.⁽⁴⁾ ise *E.coli* izolatlarının % 100'ünde, *K.pneumoniae* izolatlarının ise % 47'sinde CTX-M tipi enzim varlığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada *E.coli*'lerdeki en yaygın enzim tipinin CTX-M, *K.pneumoniae*'de ise SHV türevleri olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde şimdiye kadar CTX-M-3 ve CTX-M-15 enzim tipleri saptanmıştır^(1,22,28).

Ülkemizde özellikle nonfermentatif Gram negatif çomaklarda yaygın olan bir başka GSBL türevi ise PER-1'dir. Bu enzim ilk kez 1995 yılında seftazidime dirençli bir *P.aeruginosa* izolatında tanımlanmış, daha sonra Vahaboğlu ve ark.^(40,41) tarafından yapılan çalışmalarda, *S.typhimurium*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* gibi farklı türlerde belirlenmiştir⁽¹³⁾. Önceleri sadece ülkemizle ilgili izolatlarda gösterilen bu enzim 2000 yılından itibaren değişik ülkelerden de bildirilmiştir.

Dokuz Eylül Hastanesinde Ocak 1999-Eylül 2003 tarihleri arasında izole edilmiş 306 seftazidime dirençli Gram negatif bakterinin incelendiği çalışmada *P.aeruginosa* izolatlarının % 45'inde, *A.baumannii* izolatlarının % 36'sında ve *K.pneumoniae* izolatlarının ise % 1'inde blaPER-1 gösterilmiştir (B. Eriş:Tez çalışması).

Tüm dünyada olduğu gibi Gram negatif çomaklarda metalloenzim üretiminin saptanması ülkemizde de önem taşımaktadır. Günümüzde epidemik düzeyde olmasa da metalloenzimler ile ilgili bildirimler mevcuttur. Ankara ve İstanbul'da izole edilmiş, bir *P.aeruginosa*⁽⁷⁾ ve bir *K.pneumoniae*⁽²⁹⁾ izolatında VIM-5 ve İstanbul'da izole edilmiş bir *K.pneumoniae*⁽⁸⁾ izolatında IMP-1 saptanmıştır. Yine İstanbul'da izole edilmiş bir *K.pneumoniae* izolatında ise karbapenem hidrolize eden bir enzim olan OXA-48 saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Tablo 10: 2003-2004 yılına ait çalışmalardaki GSBL üretim oranları (%).

Kaynak/yer/ (izolat sayısı)	Yıl	Escherichia coli			Klebsiella pneumoniae		
		HK*	TK**	Toplam	HK*	TK**	Toplam
MYSTIC (Astra Zeneca) YBÜ E.coli (220) K.pneumoniae (167)	2003	31	-	31	48	-	48
HITIT (Pfizer) Kan, steril vücut sıvısı, idrар, solunum yolu E.coli (457) K.pneumoniae (390) Toplam Marmara Ü Çapa DEÜ Hacettepe Ü İbni Sina Akdeniz Ü	2004	24.7 15.5 21.7 38.1 24.7 13 35			36.4 23.2 32.2 32.3 42.2 47.1 25.0		
Karavelioğlu ve ark, (P-20/6.AKG) E.coli (369) K.pneumoniae (266)	2003	26	2	7.2	38.9	4.6	19
Aydemir ve ark, İzmir (P410/31. TMC) E.coli (1719) K.pneumoniae (409)	2003- 2004	19.9	8.2	14.0	32.8	20.1	27.9
Doğan ve ark, İzmir (P445/31. TMC) İdrar izolatları E.coli (114)* E.coli (3316)** K.pneumoniae (42)* K.pneumoniae (533)**	2002- 2003 2003- 2004	9.6 26.9	3.6 6.7	-	47.3 34.7	14.6 17.5	-
Gültekin ve ark, Aydın (P035/31. TMC) İdrar izolatları E.coli (350) K.pneumoniae (69)	2003	-	-	13.5	-	-	26
Bayraktar ve ark, İstanbul (P248/31. TMC) E.coli (451) K.pneumoniae (63)	2003- 2004	-	-	8	-	-	36
Açıkgöz ve ark, Ankara (P426/31. TMC) E.coli (2836) K.pneumoniae (442)	2001- 2004	-	-	6.7	-	-	14.3
Mumcuoğlu ve ark ⁽³⁰⁾ , Manisa (ANKEM Derg 2004; 18:9-11) E.coli (94) K.pneumoniae (62)	2001- 2003	-	-	20	-	-	44

Kısıltmalar: HK: Hastane kökenli; TK: Toplum kökenli izolatlar

Aminoglikozid duyarlılıkları

Onbeş merkezde toplanan Gram negatif çomakların aminoglikozid (Ag) direnç mekanizmalarını inceleyen çok merkezli çalışmada, toplam 585 Ag dirençli izolatta gentamisin (G), tobramisin (T), netilmisin (N), amikasin (A) ve izepamisin

(I) direnci sırasıyla % 91.5, % 93.2, % 62.1, % 48.2, % 29.2 olarak bulunmuştur⁽³¹⁾. *Klebsiella* ve *Enterobacter*'lerde en sık görülen direnç mekanizması GTNA direncine yol açan AAC (6')-IV iken, *E.coli*'de AAC (3)-II (GTN) olduğu saptanmıştır. *Paeruginosa*'da en sık permeabilite azalmasına

bağlı direnç görülmektedir⁽³¹⁾.

2003-2004 yılında diğer antibiyotikler yanı sıra aminoglikozid direncinin incelendiği çalışmaların sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde hastane kökenli *E.coli* izolatları için amikasin direnç oranlarının ortalama olarak % 5, gentamisin direnç oranlarının % 30 düzeyinde olduğu görülmektedir. *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* izolatlarında direnç oranları ise sırasıyla amikasin için % 27-86 ve % 15-34, gentamisin için ise % 65-100 ve % 30-65 arasında değişmektedir^(2,5,12,23,24,27,32,39). *A.baumannii* için en düşük direnç oranları netilmisin için bildirilmektedir^(3,33).

Florokinolon direnç oranlarının en yüksek olduğu türlerin *Acinetobacter* spp. olduğu, MYSTIC 2003 verilerine göre *E.coli*'deki siprofloksasin direnç oranlarının *P.aeruginosa*'dan yüksek olduğu görülmektedir.

Sonuç

Bu yazıda ülkemizde son birkaç yılda izole edilen Gram negatif çomaklarda, tedavide yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç görülme sıklığı derlenmeye çalışılmıştır. Sağlık kurumları ve türler arasında değişimle birlikte hastane ve toplum kökenli Gram negatif bakterilerde bazı antibiyotik sınıflarına direnç oranlarının azımsanmayacak düzeylere eriştiği (örneğin *E.coli*'de GSBL üretim ve kinolonlara direnç oranları gibi) gözlenmektedir. Yaygın direnç özelliklerinin ve prevalansının bilinmesi hem empirik tedavi uygulaması hem de direnç gelişimine karşı ortak prensiplerle hareket edilmesi açısından önemlidir.

Teşekkür

Bu yazının hazırlanması aşamasında laboratuvar verilerinden yararlanmamı sağlayan Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İnci Tuncer'e, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez laboratuvarı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özey Arıkan Akan'a ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğünden Sayın Uzman Doktor Belkıs Levent'e, Hitit Projesi sonuçlarına ulaşmamı sağlayan Hacettepe Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı Başkanı Sayın Prof. Dr. Deniz Gür ile Pfizer İlaçları Ltd. Ş.'ne ve Mystic 2003 sonuçlarını sağlayan Astra Zeneca Tıbbi ve Kimyevi Mad. San. Tic. AŞ.'ne değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

(Kaynaklar bölümünde tablolarda faydalanılan ve yurt içi veya yurt dışı bir dergide yayınlanmış yazılar ile sadece metin içerisinde geçmekte olan bildiri özetleri yer almaktadır. Diğer bildiri özetleri tablolarda ilk yazar adı, poster numarası ve sunulduğu Kongre belli olacak şekilde verilmiş, ayrıca kaynaklarda sıralanmamıştır)

1. Açıkgöz ZC, Gülay Z, Biçmen M, Göçer S, Gamberzade S: CTX-M-3 extended spectrum beta-lactamase in a Shigella sonnei clinical isolate: first report from Turkey, Scand J Infect Dis 2003;35:503.
2. Ağca H, Doğan G, Atay T, Gülay Z: Kan kültüründen sık izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında Poster No.432, Kuşadası (2004).
3. Akan Arkan Ö: Acinetobacter baumannii izolatlarında antibiyotik direnci; 2002 yılı İbni Sina verileri, Mikrobiyoloji Bült 2003;37:241.
4. Aktaş Z, Gönüllü N, Şalcıoğlu M, Bal Ç: Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae' de genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların "isoelectric focusing" ve PCR ile araştırılması, 6. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Poster No.19, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul (2004).
5. Arıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T: Yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18:145.
6. Ayhan Y, Gülay Z, Biçmen M et al: Outbreak due to SHV-12 and CTX-M-3 producing Salmonella enterica serovar typhimurium at a children's hospital, Balkan Congress of Microbiology, İstanbul (2003).
7. Bahar G, Mazzariol A, Koncan R et al: Detection of VIM-5 metallo (beta) lactamase in a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate from Turkey, J Antimicrob Chemother 2004;54:282.
8. Bal Ç: Ülkemizde sorun oluşturan beta-laktamazlar, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında s.61, Kuşadası (2004).
9. Balaban N, Mumcuoğlu İ, Ulusoy A, Hayırhoğlu N, Yetener T, Bodur H: Shigella türlerinin epidemiyolojisindeki ve antimikrobiyal duyarlılıklarındaki değişim, Flora 2004;9:200.
10. Bayraktar B, Özcan N, Borahan Ş, Başarı F, Bulut E: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2004;18:137.
11. Berkiten R: Türkiye'de Haemophilus influenzae: beta-laktamaz pozitifliği ve antibiyotiklere direnç (1987-2002), ANKEM Derg 2004;18:53.
12. Cömert Beğendik F, Külah C, Özlü N: Pseudomonas aeruginosa izolatlarının değerlendirilmesi: 2002-2004, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında Poster No.318, Kuşadası (2004).
13. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM: Transferable production of PER-1 beta-lactamase in Pseudomonas aeruginosa, J Antimicrob Chemother 1995;35:281.
14. Erdem B: Türkiye'de insanlarda salmonellozlar, Salmonella serotipleri ve antibiyotik direnci, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında s.54, Kuşadası (2004).
15. Erdem B, Haşcelik G, Gür D ve ark.: Türkiye'de Salmonella sürveyansı: 10 ili, 13 laboratuvarı kapsayan çok merkezli bir çalışma, TÜBİTAK Proje No.SBAG-2246-199S224, Ankara (2003) (14.kaynaktan alınmıştır).
16. Ergönül Ö, İmre A, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B: Drug resistance in Shigella species changes over 20 years in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2004;23:527.
17. Ertuğrul MB, Çolak N: İdrardan izole edilen toplum kökenli Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18:161.
18. Gazi H, Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Teker A, Özbakkaloğlu B: Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey, Indian J Med Res 2004;120:489.

19. Gönlügür U, Bakıcı MZ, Özdemir L, Akkurt İ, İçağasıoğlu S, Gültekin F: Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish university hospital, *Ann Clin Microbiol Antimicrobial* 2003;2:5 .
20. Gülay Z: Gram olumsuz bakterilerdeki direncin moleküler temelleri, "Yüce A, Çakır N (editörler): Hastane İnfeksiyonları" kitabında s.87, Güven Kitabevi, İzmir (2003).
21. Gülay Z, Atay T, Biçmen M: Cefotaximase-M type beta-lactamase production in *Escherichia coli* isolated at a university hospital in Turkey, 13. ECCMID, Glasgow (2003).
22. Gülay Z, Terek G, Eraç B ve ark: High prevalence of CTX-M type extended spectrum beta-lactamases in members of Enterobacteriaceae in Turkey, 14th ECCMID Poster No.752, Prag (2004).
23. Gültekin B, Eyigör M, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2004;18:1.
24. Gündüz T, Arsoy A, Algün Ü, Özbakkaloğlu B: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının aminoglikozidlere in vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18:224.
25. Gür D: Gram negatif bakterilerde antibakteriyel direnç mekanizmaları, "Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler): Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.69, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
26. Gür D, Özalp M, Sümerkan B et al: Prevalance of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:207.
27. Kadanalı A, Özkurt Z, Erol S, Aktaş AE, Altıparlak Ü, Çelebi F: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2003 yılı hastane infeksiyonları, *ANKEM Derg* 2004;18:149.
28. Lartigue MF, Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P: First description of CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 2003;52:315.
29. Midilli K, Aygün G, Kuşkuçcu M, Yaşar H, Ergin S, Altaş K: Bir *Klebsiella pneumoniae* kökeninde saptanan yeni bir metallobeta-laktamaz varyantı: VIM-5, XI. Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabında s.275, İstanbul (2003).
30. Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H: *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18:9.
31. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH: Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları. Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları, *Flora Dergisi* 2000;5:168.
32. Özdemir M, Baykan M, Baysal B: İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının aminoglikozit ve florokinolon grubu antibiyotiklere dirençliliği, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında Poster No.424, Kuşadası (2004).
33. Özgenç O: Hastane kökenli çoklu dirençli Gram negatif çomaklarda tedavi seçenekleri, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında s.98, Kuşadası (2004).
34. Özmert EN, Göktürk B, Yurdakök K, Yalçın SS, Gür D: *Shigella* antibiotic resistance in central Turkey: comparisons of years 1987-1994 and 1995-2002, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:359.
35. Özyılmaz E, Arıkan Akan Ö, Gülhan M, Ahmed K, Nagatake T: Major bacteria of community-acquired respiratory tract infections in Turkey, *Jpn J Infect Dis* 2005;58:50.
36. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P: Emergence of oxacillinase mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15.
37. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A: Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18:101.
38. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18:216.
39. Tünger Ö, Keleş G, Kurutepe S ve ark.: Yoğun Bakım enfeksiyonu etkeni olan nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında Poster No.436, Kuşadası (2004).
40. Vahaboğlu H, Hall LMC, Mulazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım I, Livermore DM: Resistance to extended spectrum cephalosporins caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, *J Clin Microbiol* 1995;43:294.
41. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G et al: Widespread detection of PER-1 type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265.
42. Willke Topçu A: Toplum kökenli Gram negatif çomaklarda direnç ve tedavi sorunu, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre kitabında s.92, Kuşadası (2004).
43. Yağcı A, İlki A, Akbenlioğlu C et al: Surveillance of *Haemophilus influenzae* among respiratory tract samples of Turkish children, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:548.
44. Zarakolu P, Söyletir G, Gür D, Ünal S: Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey, *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1257.

