

ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

Kurtuluş TÖRECI

Antibiotic resistance mechanisms.

Bakterilerin antibiyotiklere direnç kazanmak için geliştirdikleri mekanizmalar daha önceki kongrelerimizde de ele alınmış ve gerek genel olarak (23), gerek belirli antibiyotik grupları ile ilgili olarak (9, 10, 21, 24, 28) bu kongrelerle ilgili yayınlarda yer almıştır. Ben bu bildiriye kısaca direnç mekanizmalarını hatırlatmaya, dirençle dolaylı olarak ilgili tolerans ve antibiyotik sonrası etki gibi olaylar hakkında bilgi vermeye, antibiyotik tedavisinin direnç mekanizmalarını harekete geçirecek dirençli suşların gelişimine yol açmasını ve bakteri direncinin üstesinden gelmek için kullanılan stratejileri örneklemeye çalışacağım.

DİRENÇ MEKANİZMASI

Bakterilerin antibiyotiklere direnç mekanizmalarını 4 grupta incelemek adeta klasikleşmiştir:

1 - Antibiyotiğin hedefi olan molekülün değişmesinden kaynaklanan direnç:

Antibiyotiklerin etki mekanizması ne olursa olsun (bakteri hücre duvarının sentezinin, sitoplazmik membranın, DNA fonksiyonlarının ya da protein sentezinin inhibisyonu) bu etki antibiyotiğin bakteride belirli moleküllerle birleşmesi, onların fonksiyonlarını engellemesi ile sağlanır. Dolayısıyla her antibiyotiğin bakteri hücresinde hedefi olan, antibiyotiğe afinite gösteren bir ya da bir kaç molekül bulunur. Eğer bu molekülün yapısında, çok defa bir kromozomal mutasyon sonucu, değişiklik olur ve antibiyotiğe afinitesi azalırsa bakteri antibiyotik varlığında da ürer. Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan mutasyonal değişiklikler beta-laktam antibiyotiklere, ribozomlarda S12 proteinindeki bir farklanma streptomisine, DNA-giraz enziminde mutasyonal bir değişiklik kinolonlara, 50 S ribozom alt ünitesinin 23 S RNA'sında iki adenin residüsünün metilasyonu eritromisin ve diğer makrolit antibiyotiklere, RNA-polimeraz enziminin beta alt ünitesindeki bir değişiklik rifampisine direnç oluşmasına yol açar (17). Daima kromozomal olan kinolon direnci genellikle DNA-girazla ilgili bir

mutasyona bağlıdır. Bu direncin plasmidde taşınmaması dirençli suşlara nadir rastlanmasına yol açar (2). nal C geni dışındaki kinolon direnci ile ilgili genlerdeki mutasyonlar çeşitli kinolonlar arasında çapraz dirence yol açarlar; nal C geni mutasyonları ise piperazin grubu içermeyen kinolonlarda dirence, içerenlerde duyarlılığa yol açar (22). Kinolon direncine yol açan mutasyonlar, siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasinin idrarda erişilen yüksek konsantrasyonlarına direnç sağlayamamaktadır (22).

2- Hücre duvarı geçirgenliğinin azalmasından kaynaklanan direnç:

Bakterinin salgıladığı ekzopolisakkaritler ve bakteri kapsülü, ortamın pH ve iyonik durumu ile de ilgili olarak, antibiyotiklerin bakteri hücrelerine girmesini engelleyebilir. Ancak bu engel ve buna bağlı ortaya çıkan direnç, genellikle çok düşük düzeydedir, pratik bir önemi olduğu söylenemez. Bakteri kapsülüne bağlı direnç, bronş sekresyonunda aminoglikosidlerin düşük konsantrasyonda bulunması ile birlikte, kistik fibroz olgularında kapsüllü *Pseudomonas* infeksiyonlarının aminoglikosidlerle tedavisinde klinik önem kazanabilir.

Hücre duvarının geçirgenlik özelliği daha çok Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik dirençliği ile ilgilidir. Gram negatif bakterilerin dış duvarı, dışta kinde lipopolisakkarit, içte kinde fosfolipid bulunan iki tabakalıdır. Bunlardan lipopolisakkaridin hidrofob molekülüne karşı bir bariyer oluşturması ve dış tabakada fosfolipid bulunmaması eritromisin ve nafsilin gibi hidrofob moleküllerin birçok Gram negatif bakteriye girişini engeller (18). Besin moleküllerinin hücre içine alınması, artık maddelerin dışarı atılmasını sağlayan porinler, hücre dış duvarında içi su dolu kanalcıklar oluşturan proteinlerdir. Dışa 3 açıklığı olan porinlerde bu kanallar birleşerek içe tek kanal halinde açılır. *E.coli*'deki iki çeşit porinden OmpC olarak gösterilenler incedir ve ancak 180 dalton kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. Daha geniş olan OmpF porinleri ise 600 daltonluk moleküllerin geçmesine elverişli daha geniş kanallardır. Beta-laktam antibiyotikler ancak OmpF porinlerinden bakteri hücrelerine girebilir. Porinleri geçişte molekülün elektrik yükü de önemlidir ve nötral moleküller daha kolay geçer. Bir *E.coli*'de 10^5 kadar porin bulunması, yapısı ve yüküne göre porinlerden geçebilen bir antibiyotiğin çok kısa bir sürede hücre içine yeterli miktarda girmesini sağlar. *P.aeruginosa*'nın porinleri *E.coli*'nininkinden daha geniş olmasına rağmen pekçok antibiyotiğin bakteriye girişinin daha zor olması bu porinlerin büyük kısmının fonksiyonel olarak kapalı olmasından kaynaklanabilir (18). Porinlerin yapısında, dolayısıyla hücre duvarında oluşabilen değişiklik belirli antibiyotiklerin bakteriye girişini engelleyerek antibiyotik direncine yol açar.

Hücre duvarı değişikliklerinin direnç sağladığı bir grup antibiyotik tetrasiklinlerdir. Tetrasiklin direnci Gram negatif bakterilerde çoğunlukla Tn10 transpozonunda taşınır. Bunu içeren plasmidlerin sentezini sağladığı proteinler hücre duvarında yer alarak tetrasiklinin girişini engelleyen yeni bir transport sistemi oluştururlar (26). Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde kromozomal mutasyona bağlı tetrasiklin direncine de rastlanır.

Aminoglikosidlere direnç başlıca bu antibiyotikleri modifiye eden enzimlerle sağlanır. Bu nedenle bazı yayınlarda beta-laktamazlarla birlikte antibiyotiklerin enzimatik yıkımı bölümünde ele alınır. Ancak bu enzimlerin etkilerini, az miktarda antibiyotiği modifiye ederek aminoglikosid transport sistemini bloke etmek suretiyle gösterdikleri yönünde bulgular vardır (13). Bu nedenle bu bölümde ele alınması daha uygun olabilir.

Aminoglikosidleri modifiye eden enzimler etkilerine göre 3 grupta toplanır:

- Asetiltransferazlar (AAC)
- Fosforilazlar (APH)
- Nükleotidil transferazlar (ANT veya AAD)

Aminoglikosid molekülünde modifikasyonun yerine göre bu grupları gösteren harflerin yanına orta halka için üstsüz, ilk halka için tek üstle, son halka için iki üstle bir numara eklenir. Örneğin APH (3') ilk halkada 3-OH pozisyonunda fosforilasyon, ANT (6) orta halkada 6-OH pozisyonunda adenilizasyon yapan enzimi işaret eder. Aynı pozisyonda aynı modifikasyonu yapan farklı enzimler de ayrıca bir romen rakkamı eklenerek gösterilir: AAC (6') I, AAC (6') II. gibi (16). ANT (4") enziminin stafilokoklara özel olması gibi bazı enzimler daha çok belirli bakterilerde bulunabilirler. Aminoglikosidleri modifiye eden enzimler hemen daima plasmidlerde kodlanırlar ve konstitütif enzimlerdir. Bir enzim etkili olduğu molekül grubunu paylaşan birden fazla aminoglikosidi modifiye edebilir. Bu nedenle çapraz direnç söz konusudur. Bu enzimlere bağlı aminoglikosid direncinin sık rastlanmasında aminoglikosid kullanımının büyük etkisi vardır. Örneğin gentamisin'in sık kullanılması dirençli *P.aeruginosa* oranını % 13'den % 66'ya çıkarmıştır. Amikasin'e direnç artışı bir süre gözlenmemişse de, muhtemelen AAC (6') enzimini kodlayan plasmidin yayılması ile son zamanlarda direnç artışı kaydedilmiştir (16). Streptomisine ribozomal mutasyonla rastlanan direnç dışında aminoglikosid direncine bu enzimler yol açmaktadır.

3- Antibiyotiğin enzimatik yıkımından kaynaklanan direnç:

Aminoglikosidlerin enzimatik modifikasyonunun direnç kazanmada öneminden bir yıkım değil penetrasyonu engelleme şeklinde olduğu için yukarıda söz edilmiştir. Beta-laktam antibiyotikler ve kloramfenikol ise enzimatik yoldan antibiyotiğin yıkımı veya inaktivasyonu ile direnç kazanılan en önemli antibiyotik gruplarını oluşturur.

Bir bakterinin oluşturduğu enzimle antibiyotiği inaktive ederek direnç kazanması ilk defa 1944'de bir *S.aureus* suşunun penisilini inaktive eden enzim oluşturduğunun anlaşılması ile gösterilmiştir. Bu enzim penisilinaz olarak adlandırılmıştır. Daha sonra benzer bir enzim *E.coli*'den ve diğer bakterilerden de elde edilmiştir. Sefalosporinlerin geliştirilmesi ile yalnız penisilinleri hidrolize eden enzimler penisilinaz, yalnız sefalosporinleri hidrolize edenler sefalosporinaz, her iki grup beta-laktam antibiyotiği hidrolize edenler geniş spektrumlu beta-laktamaz olarak da adlandırılmıştır. Ancak bu enzimlerin beta-laktam halkasını hidrolize etmeleri ortak özellikleri olduğu için beta-laktamaz genel adı ile anılmaları daha doğrudur.

Beta-laktamazlar, klinik önemi olan hemen bütün bakteriler tarafından oluşturulurlar. Gram pozitif bakteri plasmidleri ekstraselüler enzimlerdir; bakteriden dış ortama salgılanırlar. Penisilinlere daha fazla, sefalosporinlere daha az etkilidirler. 3. kuşak sefalosporinlere genellikle etkisizdirler. Gram negatif çomakların oluşturduğu beta-laktamazlar ise periplazmik mesafede yer alırlar ve etki spektrumları penisilinleri ve birçok sefalosporini de içine alacak şekilde daha geniştir. 3. kuşak sefalosporinler Gram negatif bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazlara da genellikle dirençlidirler. Fakat bu direnç mutlak değildir, bazı 3. kuşak sefalosporinler bazı enzimlerle inaktive olurlar (7). Ayrıca başta *Enterobacter* cinsi olmak üzere bazı Gram negatif çomaklar kromozomda bulunan genlerle fazla miktarda oluşturduğu beta-laktamaz enzimi ile 3. kuşak sefalosporinleri hidrolize etmeden bloke ederek bu antibiyotiklere de oldukça yüksek düzeyde direnç gösterirler (27).

Beta-laktamaz enzimi bakteri kromozomunda veya plazmidde kodlanabilir. Ayrıca gerek kromozomal, gerek plazmidde bulunan beta-laktamaz geni bir transpozonda taşınıyor olabilir. Kromozomda bulunan beta-laktamaz genleri *E.coli*'de genellikle konstitütif, *E.cloacae*, *Citrobacter*, *P.vulgaris*, *S.marcescens* gibi bir çok bakteride ise indüklenabilen enzimlerdir. İndüklenebilen enzimler ortamda indüktör madde bulunduğunda çok fazla miktarda oluşturulduğundan genellikle daha yüksek düzeyde direnç oluşumuna yol açarlar. Böyle bir enzim geni indüklenince normalde sentezlenen enzimin 700 katına kadar enzim sentezlenebilir. Sefotaksim en etkili indüktör maddelerden biridir. Ayrıca indüklenabilen genlerin deprese mutantları da çok fazla

miktarda enzim oluştururlar (25). Kromozomal beta-laktamaz genlerine daha çok Gram negatif bakterilerde (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*...) rastlanır.

Klinik nemi olan beta-laktamazların birçoğu plasmidlerde kodlanır. Beta-laktamaz kodlayan plasmidler birçok bakteriler arasında konjugasyon sağlayan, bu şekilde başka bakterilere geçebilen ekstrakromozomal genetik elementlerdir. Kendi geçişlerini sağlayacak transfer genlerini içermeyen kuk plasmidlerde kodlanan direnç genleri de, transformasyon, transdüksiyon gibi genetik olaylarla başka bakterilere aktarılabilereği gibi aynı bakteride bulunabilen konjugatif plasmidlerle birlikte başka bakterilere geçebilirler. Bu şekilde plasmid tarafından kodlanan beta-laktamaz genleri aynı türden, aynı cinsten, hatta farklı cinslerden bakterilere geçerek beta-laktamlara ve plasmidde kodlanan diğer antibiyotiklere direncin doğada yayılmasını sağlarlar. Plasmidler Gram pozitif veya Gram negatif, aerop veya anaerop patojen bakterilerde, *Mycobacterium* ve *Chlamydia* cinslerinde bulunur. Birkaç gen içerebilecek kadar kuk veya 500 kadar gen içerebilecek büyüklükte olabilirler. Bir plasmid bir antibiyotiğe karşı direnç geni taşıyabileereği gibi 10'dan fazla antibiyotiğe karşı direnç genleri de taşıyabilir. Ayrıca çeşitli elementlere direnç sağlayan genler, bakteriyeye çeşitli metabolik özellikler veya toksin oluşturma kabiliyetini sağlayan genler de direnç genleri ile aynı plasmidde taşınabilir.

Halen 20'den fazla plasmidal beta-laktamaz bilinmektedir. Bunlar substrat özellikleri, izoelektrik noktaları birbirinden farklı enzimlerdir. En sık rastlanan TEM-1 beta-laktamazdır ve *Enterobacteriaceae* ailesindeki beta-laktamazların % 75 kadarını oluşturur; ayrıca *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *P.aeruginosa* gibi diğer bakterilerde de bulunur. Bu beta-laktamazlar izole edildiği hastanın adına, izole eden kişilerin adlarına, bulunduğu bakterilere veya etkili olduğu antibiyotiklere göre oluşturulmuş, genellikle 3 harf ve bir numaradan oluşan sembolle gösterilirler.

Transpozon denilen genetik elementlerin bulunuşu kromozom ve plasmide bağlı direnç kavramlarını birbirine daha yaklaştırmış, özellikle plasmidlerdeki direnç genlerinin çoğunun plasmidde yer alan bir transpozonda bulunuyor olması bunların doğada yayılışı hakkında yeni ipuçları vermiştir. Transpozonlar iki uçlarında birbirinin tamamlayıcısı nükleotidleri ters diziler halinde taşıyan, dolayısıyla endonükleaz ile tek ipikli hale geçtiğinde iki uçtaki nükleotidler arasında hidrojen bağı oluşabilen DNA elementleridir. Bu yapı transpozonların bir kromozom veya plasmidin çeşitli bölgelerine oldukça nonspesifik şekilde girmesini veya ondan ayrılmasını sağlar (12). Transpozon bu transpozisyonu sağlayan belirli genler yanında

başka genler, örneğin beta-laktamaz genlerini taşıyabilir. Transpozonlar bir plasmidden diğerine, kromozomdan plasmide veya plasmidden kromozoma atlayabilir. Bu nedenle "sıçrayıcı genler" olarak da adlandırılır. Çeşitli transpozonlarda taşınan beta-laktamaz genleri aynı plasmide aktarılabilir birinden fazla direnç geni içeren, ya da kromozomal bir direnç genini içeren plasmidlerin oluşuna yol açabilirler. Transpozonlar Tn kısaltması yanında bir sayı ile gösterilirler. Örneğin TEM-1 beta-laktamazı Tn2'de, TEM-2 beta-laktamazı Tn1'de, kloramfenikole direnç sağlayan kloramfenikol asetiltransferaz enziminin geni Tn9'da taşınır. Transpozonların bakteriler arasında direnç yayılımını sağlamadaki önemi *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae*'nin ampisiline dirençli suşlarının meydana çıkması ile örneklenebilir. Ampisiline dirençli *H.influenzae* suşları 1974'den bu yana izole edilmektedir ve dirençli suşlar Tn2'de kodlanan TEM-1 beta-laktamazını oluştururlar. Bu suşların ortaya çıkışı Tn2'yi taşıyan bir plasmidin cinsler arasında nadir rastlanan bir plasmid aktarımı ile *Enterobacteriaceae* ailesindeki bir bakteriden *H.influenzae*'ye geçmesi, bu yabancı plasmid elimine olmadan önce taşıdığı Tn2 transpozonunun *H.influenzae*'nin kendi plasmidlerine atlaması ile açıklanmaktadır. Daha sonra 1977'de bu transpozon *N.gonorrhoeae*'ye atlamış ve beta-laktamaz oluşturan *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae* suşlarına bağlı klinik problemlere yol açmıştır (12).

Transpozonların aynı bir genetik elementte toplanması, ya da plasmidler arasında rekombinasyon olayları yanında mutasyon da bakterilerin taşıdığı beta-laktamaz aktivitesinin çeşitlenmesine yol açabilir. Örneğin SHV-1 yaklaşık 15 yıldır bilinen ve başlıca penisilinleri hidrolize eden bir beta-laktamazdır. Bu enzimden muhtemelen iki kademe mutasyonla afinitesi çok değişik, hemen bütün 3.kuşak sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize edebilen SHV-2 oluşmuştur (8).

Kloramfenikolü inaktive eden kloramfenikol asetiltransferaz enzimleri de *S.pneumoniae* dışında plasmid tarafından kodlanır ve ayrıca tiamfenikolü, pristinamisini ve füsodik asidi de inaktive eder (17). Bu enzimlerde bakteri türüne göre farklılıklar olabilir. Kloramfenikol transferaz enzim geninin 1978'de *H.influenzae*'ye atlaması ampisilin direncine kloramfenikol direncini de ekleyerek klinik problemlerin daha da büyümesine yol açmıştır. Aynı enzimi oluşturan genlere stafilokok ve Gram negatif çomaklardan başka *S.pneumoniae* ve *C.perfringens*'de de rastlanır.

4- Değişik metabolik yolların gelişmesine bağlı direnç:

Sulfonamide dirençli dihidropteroat sentezi ile sulfonamidlere, trimetoprime dirençli dihidrofolat redüktaz sentezi ile trimetoprime

direnç gelişir. Stafilokok suşlarında PBP 2' veya PBP 2a olarak gösterilen penisilin bağlayan proteinlerin sentezi metisiline direnç sağlar. Bu PBP'ini kültürdeki bakterilerin küçük bir kısmı oluşturur. Bu nedenle koyu olmayan inokulumlarla yapılan deneylerde az sayıdaki metisiline dirençli stafilokoklar gözden kaçır. Stafilokokların düşük ısılarında, belirli Ca ve Mg konsantrasyonunda bu PBP'leri oluşturduğu düşünülerek duyarlılık deneyinin uygun koşullarda yapılması gerekir. Metisiline dirençli stafilokok suşları, invitro deneylerde duyarlı olarak saptansalar da, sefalosporinlere de dirençlidirler.

TOLERANS

Bakterilerin antibiyotiklere direnci ile ilgili bir diğer durum "tolerans" tır. Tolerans, beta-laktamlar gibi bakterisit antibiyotiklerin etkisiyle bir bakteri suşunun üremesinin inhibe olması fakat bakterinin ölümünün çok daha yüksek konsantrasyonda veya uzun zamanda sağlanmasıdır. Tolerans 1970'li yıllarda, önce bir *S.pneumoniae* ve sonra *S.aureus* suşu için bildirilmiştir (14). Tolerans önce bakterisit bir antibiyotiğin minimal bakterisit konsantrasyonunun (MBC) minimal inhibitör konsantrasyonunun (MIC) 32 katına (veya fazlasına) çıkması olarak tarif edilmiştir (20). Ancak olayın, antibiyotik konsantrasyonundan çok, bakterilerin bir kısmının ölümünün gecikmesi ile ilgili olduğu düşünülerek, toleransın yüksek antibiyotik konsantrasyonunda 24 saatte bakterilerin % 2'den fazlasının canlı kalması olarak tanımlanması önerilmiştir (5,14). Bu tanımlamaya göre yapılan bir çalışmada *S.aureus* suşlarının % 12.5'i metisiline toleran bulunmuş, farelerde metisiline duyarlı ve toleran suşlarda yapılan deneyler toleran suşların metisilin varlığında dokuda çok daha fazla sayıda canlı kaldığını göstermiştir (14). Toleran *S.aureus* suşları ile oluşan endokardit ve bakteriyemilerde tedaviye daha zor cevap alındığı da bildirilmiştir (19). Penisiline toleran *S.viridans* suşlarının bu bakteri ile olan endokarditlerdeki relapsların nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Bu ve benzeri bazı bulgular toleransın klinik bir önemi olabileceğini ve toleran suşlarla olan infeksiyonlarda tedavinin güçleşebileceğini göstermekte, fakat bu konuda istatistik olarak değerlendirilebilecek kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Beta-laktam antibiyotikler yeni peptidoglikan sentezini engellemekte fakat bakterinin erimesi kendi otolitik enzimlerine bağlı olmaktadır. Bu enzimler normal durumda bakteri gelişirken yeni peptidoglikan moleküllerinin hücre duvarına girmesi için mevcut çapraz peptit bağlarının hidrolizi için gereklidir. Metisiline toleran ve duyarlı

S.aureus suşlarında ekstraselüler otolitik enzimlerde bir fark görülmemiş, hücreye bağlı otolitik enzimler ise toleran suşlarda yüksek metisilin konsantrasyonunda artmamıştır. Bu bulgu, toleransın bakterideki otolizinlerle ilgili olduğunu düşündürmektedir (14).

EAGLE FENOMENİ

Beta-laktam antibiyotiklerin bakterisit etkisi ile doz arasındaki ilişkide gözlenen bir paradoks da MIC'un hemen üstündeki konsantrasyonların çok daha yüksek konsantrasyonlardan daha fazla öldürücü etki göstermesidir. Eagle fenomeni olarak adlandırılan bu olayın yüksek dozlarda hemen sağlanan bakteriyostatik bir etkinin bakteri üremesini durdurarak onu antibiyotığın bakterisit etkisinden korumasından kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Bu genel bir olay olduğu için bazı bakterilerde görülen toleranstan farklıdır. Ayrıca bu fenomen, beta-laktam antibiyotiklerin çok yüksek dozda kullanılması ile gereğinden yüksek doku konsantrasyonlarının sağlanmasının bakterilerin ölümünü engelleyerek olumsuz etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

ANTİBİYOTİK-SONRASI ETKİ

Antibiyotik-sonrası etki ilk defa 1944'de penisilin G'ye maruz bırakılmış *S.aureus* suşlarının antibiyotik uzaklaştırıldıktan sonra tekrar üremeye başlaması için saatler geçmesi gerektiğinin gözlenmesi ile farkedilmiştir (1). Anglosakson literatüründe "post-antibiotic effect" olarak adlandırılan antibiyotik-sonrası etki yıkanarak antibiyotik etkisinden kurtarılan bir süspansiyondaki canlı bakteri sayısının 10 kat artması için geçen süre ile kontrol kültürde aynı artış için geçen süre arasındaki fark olarak tanımlanır (4). Bir antibiyotik bir bakteriye antibiyotik-sonrası etki göstermediğinde antibiyotik uzaklaştırılınca kontrol kültürdeki gibi üreme başlar. Antibiyotik-sonrası etki gözlendiğinde ise antibiyotik uzaklaştırıldığı andaki canlı bakteri sayısının 10 kat artması için, kontrol kültüründe gereken süreden birkaç saat daha uzun süre geçmelidir.

Aminoglikosidler Gram negatif çomaklara belirli bir antibiyotik-sonrası etki gösterirken, Gram pozitif koklara böyle bir etki göstermezler. Beta-laktam antibiyotikler ise tersine Gram pozitif koklarda böyle bir etki gösterirken Gram negatif çomaklarda göstermezler. İmipenem, beta-laktamlardan farklı olarak, *P.aeruginosa*'ya bariz bir antibiyotik-sonrası etki gösterir. Böyle bir etki görüldüğünde bakterinin maruz kaldığı antibiyotik konsantrasyonu arttıkça ve antibiyotikle temas süresi uzadıkça antibiyotik-sonrası etki süresi artmaktadır.

MIC'un 5-10 katı siprofloksasin ile bir saat temas eden *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotik sonrası etki süresi suşlara göre 1.5-2.4 saat arasında değişmiştir (4). Bu etkinin nedeni ortamdaki antibiyotik uzaklaştırıldıktan sonra bakteri reseptörlerine bağlanmış antibiyotiğin reseptörlerden ayrılması ve bakteri dışına atılması için bir süre geçmesi gerektiği şeklinde açıklanmaktadır. Antibiyotik-sonrası etkinin bakteriyostatik etkili antibiyotiklerle tedavide veya çabuk öldürücü etki gösteren antibiyotiklerle az duyarlı suşların yol açtığı infeksiyonların tedavisinde veya bu antibiyotiklerin uzun doz aralıkları ile uygulandığı tedavi şemalarında klinik bir önemi ve faydası olabilir.

ANTİBİYOTERAPİDE DİRENÇ GELİŞİMİ

Antibiyotik tedavisinde dirençli suşların ortaya çıkması ve bu nedenle tedavinin başarısızlığa uğraması birçok çalışmada bildirilmiş ve doğal karşılanan bir olaydır. Fakat bu olayın ne sıklıkla ortaya çıktığı konusunda güvenilir veriler ancak tedaviden önce ve sonra üreyen bakterilerin direnç farkı dışında aynı bakteri olduğunun ve bu bakterinin infeksiyonun nedeni olduğunun gösterildiği, yeterli sayıda olguyu içeren prospektif çalışmalardan elde edilebilir. Bu türlü çalışmalar ise oldukça azdır. Milatovic ve Braveny (15) literatürde bu türlü çalışmaları toplamışlar, belirli antibiyotiklerin terapötik kullanımında veya belirli patojenlerle oluşan infeksiyonlarda direnç oluşması olasılığını hesap etmişlerdir. Bu verilere göre geniş spektrumlu penisilinlerle tedavide etken suşun direnç kazanması olasılığı ortalama % 9.2, bu nedenle tedavinin başarısız kalması olasılığı ise % 5.2'dir. Bu ortalama oranlar çeşitli çalışmalarda, etken olan bakteri türlerine de bağlı olarak değişmekte, örneğin bir çalışmada piperasiline dirençli suş gelişimi %10 bulunurken diğerinde % 5.5; bir çalışmada mezlosiline direnç gelişimi % 16.7 bulunurken diğerinde % 2.9 bulunabilmektedir. Sefalosporinlerle monoterapi sırasında direnç gelişimi ortalama % 8.6, bu nedenle tedavide başarısızlık oranı ortalama % 4.3 bulunmuş; çeşitli çalışmalarda örneğin seftazidime direnç gelişimi % 5.7 ile % 25 arasında değişmiştir. En geniş spektrumlu antibiyotikler olarak bilinen imipeneme monoterapide dirençli suş gelişimi % 4.7, tedavide buna bağlı başarısızlık % 2.5; siprofloksasine dirençli suş gelişimi % 11.8, tedavide buna bağlı başarısızlık % 4.4 oranında bulunmuştur. İmipenem için bu düşük oran, yalnız *P.aeruginosa* suşlarında direnç gelişimi gözlenmesinden kaynaklanmaktadır. Aminoglikosidler için ise monoterapide % 13.4 oranında direnç gelişimi, tedavide buna bağlı % 11.4 oranında başarısızlık saptanmıştır. Direnç gelişimi gözlenen olgularda aminoglikosidlerle tedavi % 85 dolayında, diğer antibiyotiklerle tedavi % 50

dolayında başarısızlıkla sonlanmıştır. Bakteri türlerinde çeşitli antibiyotiklere tedavi sırasında direnç gelişmesi de farklı olmuştur. Örneğin *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* gibi *Enterobacteriaceae* suşlarında imipeneme direnç oluşumu gözlenmemiş, siprofloksasine % 5.9, geniş spektrumlu penisilinlere % 7.7, sefalosporinlere % 9.9, aminoglikosidlere % 13.8 oranında dirençli suş oluşumu saptanmıştır. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında dirençli suş oluşumu bütün antibiyotikler için daha yüksek oranda gözlenmiş, en düşük olarak siprofloksasinde % 16.7, en yüksek imipenemde % 24.5 olmuştur.

Aynı konuda bir diğer geniş araştırmada aşağı solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi sırasında suşlarda direnç gelişimi araştırılmıştır (11). Hastalardan izole edilen 861 bakteri suşundan tedavinin başarısız kaldığı 82'sinde (% 9.5) direnç gelişimi gözlenmiştir. Direnç gelişimi *Enterobacter+Serratia* suşlarında % 21.3, *P.aeruginosa* suşlarında %20.1, *S.aureus* suşlarında % 20, *A.calcoaceticus* suşlarında % 18.2 olmuştur. *S.pneumoniae* suşlarında direnç gelişimine rastlanmamış, *H.influenzae* suşlarında sadece % 3.8 oranında, *E.coli+Proteus* suşlarında % 1.7 oranında rastlanmıştır. Penisilinlerde tikarsiline %29.3, karbenisiline %27.7, azlosiline % 12.5 oranında direnç gelişmiştir. Sefalosporinlerden sefotaksime % 18.5 direnç gelişirken, seftriakson ve seftazidime direnç gelişimi görülmemiştir. Aminoglikosidlerden amikasinine direnç oluşmamış, netilmisine % 9.5 oranında direnç gelişmiştir.

BAKTERİ DİRENCİNİ YENMEK İÇİN BAŞVURULAN YOLLAR

Dirençli suşların artması, bu suşlarla bilhassa hastane ortamında görülen infeksiyonların tedavisinde karşılaşılan güçlükler insanları yeni olanaklar aramaya yöneltmektedir. Antibiyotiklerin daha akıllıca kullanılması, bazılarının böyle suşlar için rezerv antibiyotikler olarak saklanması, endikasyon olduğunda antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması gibi çok tartışılmış, herkesce kabul edilmiş fakat etkin bir şekilde kullanılmayan çareler dışında bir yol yeni, daha geniş spektrumlu veya bakterilerin şimdiye kadar geliştirdiği direnç mekanizmalarından etkilenmeyen antibiyotikler bulunmasıdır. Ticari gayelerin de desteklediği bu yol her yıl bir çok yeni antibiyotiğin ileri sürülmesiyle sonuçlanmaktadır. Bir diğer yol klavulanik asit ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörü maddelerin beta-laktam antibiyotiklerle birlikte kullanılması ile bu antibiyotiklere dirençli suşlara etkinlik sağlanmasıdır. Yeni yeni üzerinde çalışılan bir yol da iki etkili, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sentezlenmesidir. Bu yöndeki bir çalışmada bir sefalosporin olan sefotaksim ile bir kinolon

olan fleroksasin bir ester bağı ile birbirine bağlanarak melez bir antibiyotik molekülü elde edilmiştir (3). Şimdilik Ro 23-9424 olarak adlandırılan ve deneme döneminde olan bu melez molekülün bir ünitesinin hücre duvarı sentezini, diğerinin DNA-giraz aktivitesini inhibe ederek sinerjistik bir kombinasyon gibi etki göstermesi beklenmektedir. Sefotaksime etkili beta-laktamaz oluşturan suşlarda da molekülün 2 parçası arasındaki kovalan bağı kopması ile serbest kalan kinolon ünitesi etki gösterecektir. Kinolonlar kolay erimezler ve serum konsantrasyonları düşük kalır. Bu melez molekülde ise sefalosporin ünitesinin vücutta yüksek kinolon konsantrasyonu sağlamada taşıyıcı görevi yapacağı varsayılmaktadır. Bu bileşiğin in vitro spektrumu imipenem ve siprofloksasininkine kadar geniş bulunmuş, hayvan deneyleri olumlu sonuçlar vermiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Bigger J W: The bactericidal action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*, *Irish J Med Sci* 227: 553 (1944).
- 2- Burman L G: Apparent absence of transferable resistance to nalidixic acid in pathogenic Gram negative bacteria, *J Antimicrob Chemother* 3: 509 (1977).
- 3- Editorial: Dual-action broad-spectrum antibiotics near clinical trials, *ASM News* 55: 7 (1989).
- 4- Fursted K: Post-antibiotic effect of ciprofloxacin on *Pseudomonas aeruginosa*, *Eur J Clin Microbiol* 6: 271 (1987).
- 5- Goessens W H F, Fontijne P, Van Raffe M, Michel M F: Tolerance percentage as a criterion for the detection of tolerant *Staphylococcus aureus* strains, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 575 (1984).
- 6- Greenwood D: Inhibitors of bacterial cell wall synthesis, "D Greenwood (ed): *Antimicrobial Chemotherapy*" kitabında s.13, Bailliére Tindall, London (1983).
- 7- Hewitt W: The third generation cephalosporins, "J S Remington, M N Swartz (eds): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 4" kitabında s. 403, McGraw-Hill Book Co, New York (1984).
- 8- Kliebe C, Nies B A, Meyer J F, Tolxdorff-Neutzling R M, Wiedemann B: Evolution of the plasmid coded resistance to third generation cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 302 (1985).
- 9- Kocabıyık S: Aminoglikozit grubu antibiyotiklere direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg* 2: 203 (1988).
- 10- Koçyiğit E: Aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç, *KÜKEM Derg* 9: 96 (1986).
- 11- Kosmidis J, Koratzanis G: Emergence of resistant bacterial strains during treatment of infections in the respiratory tract, *Scand J Infect Dis Suppl* 49: 135 (1986).
- 12- Lerner S A: Mechanisms for interbacterial transfer of drug resistance, *Proceedings of a Symposium on Antibiotic Resistance and Cross-resistance*, s.10, Merck and Co Inc, West Point (1987).

- 13- Lewis M J: Resistance to antimicrobial agents, "D Greenwood (ed): *Antimicrobial Chemotherapy*" kitabında s.109, Baillié Tindall, London (1983).
- 14- Michel M F, Goessens W H F: Tolerance to antimicrobial agents in *Staphylococcus aureus*, *Proceedings of the BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics*, s.19, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 15- Milatovic D, Braveny I: Development or resistance during antibiotic therapy, *Eur J Clin Microbiol* 6: 234 (1987).
- 16- Mouton R P: Mechanisms of resistance to aminoglycosides, *Proceedings of the BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics*, s.31, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 17- Neu H C: Changing mechanisms of bacterial resistance, *Am J Med* 77: 11 (1984).
- 18- Nikaido H: Cell membrane and antibiotic characteristics and interactions, *Proceedings of a Symposium on Antibiotic Resistance and Cross-resistance*, s.17, Merck and Co Inc, West Point (1987).
- 19- Rajashekarajiah K R, Rice T, Rao V S, Marsh D, Ramakrishnan B, Kallick C A: Clinical significance of tolerant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with endocarditis, *Ann Intern Med* 93: 796 (1980).
- 20- Sabath L D, Wheeler N, Laverdiere M, Blazevic D, Wilkinson B J: A new type of penicillin resistance in *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 1: 433 (1977).
- 21- Salman N: Beta-laktam antibiyotiklere direnç, *KÜKEM Derg* 9: 113 (1986).
- 22- Smith J T: Frequency and expression of mutational resistance to the 4-quinolone antibacterials, *Scand J Infect Dis Suppl* 49: 115 (1986).
- 23- Töreci K: Kemoterapötiklere direnç mekanizmaları, *KÜKEM Derg* 9: 41 (1986).
- 24- Töreci K: Sefalosporinler: I.Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg* 1: 90 (1987).
- 25- Wiedemann B: Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics: Production and induction of beta-lactamases, changes in permeability and in PBP sensitivity, "*Proceedings of BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics*", s.9, Beecham Farma B V, Betchworth (1986).
- 26- Willett H P: Antimicrobial agents, "W K Joklik, H P Willett, D B Amos (eds): *Zinsser Microbiology*, 18.baskı" kitabında s.191, Appleton-Century-Crofts, Norwalk (1984).
- 27- Williamson R: Experience with beta-lactamase inhibitors: Overview of antimicrobial agent resistance, "J F Acar (ed): *Beta-lactamase Inhibition: Pharmacology, Antimicrobial Activity, and Pharmacokinetics*" kitabında s.40, Advanced Therapeutics Co Inc, New Jersey (1985).
- 28- Willke A: Kuinolonların antimikrobiyal etkinlikleri, *ANKEM Derg* 2: 183 (1988).