

## ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: BUGÜNÜ VE YARINI\*

H.Erdal AKALIN

*Antimicrobial resistance: Present and future.*

Sulfonamid ve penisilin gibi ilk antibakteriyellerin keşfinden yaklaşık 70 yıl sonra, bugün bir antimikrobiyal ajanlar bolluğu içindeyiz. Kullanımda olan en az 50 penisilin, 70 sefalosporin, 9 aminoglikozit, 12 tetrasiklin, 9 makrolid, 8 kinolon, 2 karbapenem, birden fazla dihidrofolat redüktaz inhibitörü ve 1 monobaktam bulunmaktadır. Bunlara antifungal ve antiviral ilaçlar da eklenirse oldukça uzun bir listeye sahip olunabilir.

Bu antimikrobiyal ajanlar yeterli mi? Daha fazlasına gerek var mı? Bu soruların cevabını vermek oldukça güçtür. Bir bakıma bu antimikrobiyal ajanlar yeterlidir denilebilir. O zaman ikinci sorunun cevabı hayır olmalıdır. Ancak antimikrobiyal direnç sorunu göz önüne alınırsa birinci soruya hayır, ikinciye ise evet cevabı vermek daha doğru olur.

Cevap ne olursa olsun bugün infeksiyon hastalıkları dünyasının en önemli sorunlarından biri antimikrobiyallere dirençtir. Antimikrobiyal direnç hem yeni hem de eski ilaçlara karşı yaygın bir hale gelmiştir. Bu yazıda sorun olan organizmalar ve direnç gelişen antimikrobiyal ajanlar gözden geçirilmiştir.

**Bakterilerde direnç:** Antibiyotiklere direnç Gram pozitif ve Gram negatif, aerobik ve anaerobik bakterilerde ve *Mycobacterium* türlerinde yaygın olarak gözlenmektedir.

**Gram pozitif bakterilerde direnç:** Önceleri stafilokoklarda tanımlanmıştır. Penisilin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra bu antibiyotiğe direnç gelişmiştir. Bugün *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklardaki direnç şu antibiyotiklere karşı bildirilmiştir:

Metisilin ve sefalosporinler

Aminoglikozitler

Linkosamidler

Makrolidler

Tetrasiklinler

Kinolonlar.

Özellikle hastane infeksiyonlarına neden olan stafilokokların vankomisin dışında hemen tüm antibiyotiklere dirençli oluşları bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisini güçleştirmektedir.

Gram pozitif bakteriler arasında sorun yaratan ikinci bakteri *Enterococcus*'dur. Bilinen hiçbir antibiyotik enterokoklara karşı bakterisidal etkiye sahip değildir. Bu nedenle ciddi enterokok infeksiyonlarının tedavisi öteden beri zor olmuştur. Ancak son yıllarda bu bakterinin, tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmesi sorunu daha da büyütülmüştür. *Enterococcus*'da antibiyotik direnci önce aminoglikozit grubuna karşı tanımlanmıştır. Son yıllarda özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde nosokomial enterokokkal bakteremi ve diğer infeksiyonlarda artış

\* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, "Genel Oturum 1: Antibiyotiklerde Temel Sorunlara Bakış" sunularından (6-9 Haziran 1995, Antalya).

Medikal Danışman, Pfizer İlaçları A.Ş., Ortaköy, İstanbul.

görülmüş, bu artma ile birlikte vankomisin direncinin ortaya çıktığı ve önemli bir sorun halini aldığı gözlenmiştir. Bunlara ek olarak bazı *Enterococcus* türlerinde beta-laktam direnci de tanımlanmıştır.

Hastane dışı infeksiyon etkenlerinde de antibiyotik direnci sorun olmaya başlamıştır. Bu etkenlerden biri *S.pneumoniae*'dir. Uzun yıllar tedavisi direnç nedeni ile sorun olmayan bu bakteri son yıllarda önemli bazı antibiyotiklere direnç geliştirmiştir. Bunların en önemlisi hiç şüphesiz penisilin direncidir. Bugün ülkemizde dahil olmak üzere dünyanın pek çok ülkesinde penisiline dirençli pnömokokkal infeksiyonlar tedavide sorun yaratabilmektedirler. Penisiline dirençli pnömokokların bir kısmı 3. kuşak sefalosporinlere de dirençlidir. Ayrıca tetrasiklin ve makrolid direnci de bazı bölgelerde gittikçe artmaktadır.

Bir diğer hastane dışı infeksiyon etkeni olan *S.pyogenes*'in dünyanın bazı bölgelerinde tetrasikline ve eritromisine direnç geliştirdiği bildirilmiştir.

**Gram negatif çomaklarda direnç:** Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden itibaren Gram negatif bakterilere etkili olan ajanlara kısa sürede direnç geliştiği dikkati çekmiştir. Önceleri bu bakterilere etkili olan penisilin türevlerine, daha sonra 1. kuşak sefalosporinlere direnç gözlenirken daha sonra yeni geliştirilen antibiyotiklere de direnç gelişmesi önemli sorun yaratmıştır.

Gram negatif çomaklardaki direnç özellikle hastane infeksiyonları etkenlerinde dikkati çekmektedir. Bu patojenler hastane infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmektedirler. Özellikle yeni beta-laktam antibiyotiklere, aminoglikozit grubu antibiyotiklere, kinolonlara ve karbapenemlere dirençli hale gelmeleri, bu bakteriler ile gelişen infeksiyonların tedavisini çok güçleştirmiştir.

Yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç hemen tüm Gram negatif çomaklarda saptanmıştır (Tablo 1). Daha da önemlisi bu bakterilerin bir bölümü diğer antibiyotiklere de dirençli bulunmaktadır. Bazı bakterilere ancak karbapenemler ve kinolonlar etkili olabilmektedirler.

Tablo 1. Yeni beta-laktam antibiyotiklere dirençli Gram negatif çomaklar.

- 
1. "Extended" spektrumlu beta-laktamazlar nedeni ile dirençli olanlar:
    - E.coli
    - Klebsiella spp.
    - Citrobacter spp.
    - Serratia spp.
  2. İndüklenebilen kromozomal tip I sefalosporinazlar nedeni ile dirençli olanlar:
    - E.cloacae
    - E.aerogenes
    - Serratia spp.
    - C.freundii
    - M.morganii
    - P.aeruginosa
-



Son yıllarda yaygın kullanılmaları nedeni ile kinolon grubu antibiyotiklere dirençli bakteri sayısında da artma gözlenmektedir. Hemen her antibiyotiğe olduğu gibi direnç sorunu önce *P.aeruginosa*'da bildirilmiş, daha sonra bazı nosokomial infeksiyon etkenlerinin de bu antibiyotiklere direnç geliştirdiği saptanmıştır. Korkutucu yeni bulgular ise bu direnç sorununun hastane dışına atlamış olmasındadır. Özellikle *E.coli*'lerde bildirilmeye başlanan direnç bu grubun daha rasyonel kullanılması gereğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Karbapenem direnci özellikle *P.aeruginosa*'da bildirilmiştir. Bu grubun yaygın kullanımının direnç oranını artırıp arttırmayacağını zaman gösterecektir.

Hastane dışında gelişen infeksiyon etkenlerinde de direnç önemli bir sorun haline gelmiştir. Örnekler arasında *H.influenzae*'de ampisilin/amoksisilin ve sefaklor, *E.coli*'de ampisilin/amoksisilin, birinci kuşak sefalosporin, trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasikline, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp. de ampisilin/amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol ve kloramfenikole direnç sayılabilir.

**Anaerobik bakterilerde direnç:** Bu bakterilerden özellikle *B.fragilis*'de direnç sorunu önemli bir boyuta erişmiştir. Bu bakteri klindamisin ve sefoksitine değişik bölgelerde % 15-30 oranında dirençli bulunmaktadır. Son yıllarda metronidazol direnci de tanımlanmıştır. Anaerobik bakterilerdeki bir diğer önemli direnç sorunu oral anaerobik bakterilerde yaşanmaktadır. Bu bakterilerin önemli bir kısmı penisiline dirençli hale geçmişlerdir. Bu nedenle bu etkenlerle gelişen infeksiyonların tedavisinde penisilin ilk seçilecek ajan olup olmadığı tartışma konusudur.

**Mycobacterium tuberculosis'de direnç:** Daha önceleri gelişmekte olan ülkelerde, son yıllarda da gelişmiş ülkelerde, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde *M.tuberculosis*'in çeşitli antitüberküloz ajanlara direnç geliştirdiği bildirilmiştir. Özellikle INH ve rifampin direnci bu bakteri ile gelişen infeksiyonların tedavisinde önemli sorunlar yaratmaktadır.

Diğer *Mycobacterium* türlerinden *M.avium complex*'de (MAC) direnç birden çok ajana karşı olabilmektedir. Son bildirilenler klaritromisin ve rifabutin dirençleridir.

**Antifungal ajanlara direnç:** Son yıllarda sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan iki önemli grup antifungal ajana dirençli mantarların bildirilmesi, bu infeksiyonları tedavi edenleri oldukça zor durumda bırakmıştır. Poliyen ve azol grubu antifungallere dirençli oldukları bildirilen mantarlar arasında *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Torulopsis glabrata* ve *Fusarium* spp. bulunmaktadır.

**Antiviral ilaçlara direnç:** Viruslara etkili ajanlar ancak son yıllarda klinik kullanıma girebilmiştir. Ancak kısa sürede bunlara da direnç geliştiği bildirilmeye başlanmıştır. Özellikle AIDS'li hastalarda bu ajanların yaygın olarak kullanılması ile çeşitli virusların değişik mekanizmalar ile dirençli hale geçebilecekleri gösterilmiştir. Direnç geliştiren önemli viruslar ve direnç gelişen antiviral ajanlara bazı örnekler aşağıda sunulmuştur:

*Herpes simplex virus*-Asiklovir  
*Cytomegalovirus*-Gansiklovir  
*HIV*-Zidovudin ve diğer antiretroviraller.

Görüldüğü gibi gerek hastane dışında gerekse hastanede infeksiyona neden olan çoğu bakteri hem eski hem de yeni antibiyotiklere kolaylıkla ve kısa sürede direnç geliştirebilmektedir. Bugün için direnç sorunu yaşanan antibiyotikler toplu olarak tablo 2'de gösterilmiştir.

Antimikrobiyal direnç sorunu yarının da sorunu olmaya devam edecektir. Bunun üstesinden gelebilmek için yapılması gerekenler şu şekilde özetlenebilir:

1. Bakteriyel direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması
2. Bilinen direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi
3. Bakteriyel direnç izlem programlarının geliştirilmesi
4. Hastane infeksiyon kontrol programlarının geliştirilmesi
5. Antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi
6. EĞİTİM.

Tablo 2. Direnç sorunu yaşanan antibiyotikler ve sorun bakteriler.

Antibiyotik	Sorun bakteri
Penisilin	S.pneumoniae Oral anaeroblar
Ampisilin	H.influenzae Salmonella Shigella E.coli
Yeni sefalosporinler	Klebsiella Enterobacter Serratia P.aeruginosa
Karbapenem	MRSA P.aeruginosa Xanthomonas (Stenotrophomonas)
Kinolonlar	MRSA P.aeruginosa Serratia E.coli (nadir)
Aminoglikozitler	P.aeruginosa Enterobacteriaceae Enterokoklar
Vankomisin	Enterokoklar
Makrolidler	Enterokoklar S.pyogenes (nadir) S.pneumoniae (nadir)

#### KAYNAKLAR

- 1- Bryskier A: Fluoroquinolones, mechanisms of action and resistance, *Intl J Antimicrob Agents* 2: 51 (1993).
- 2- Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
- 3- Kunin CM: Resistance to antimicrobial drugs- worldwide calamity, *Ann Intern Med* 118: 557 (1993).
- 4- Neu HC: The crisis in antibiotic resistance, *Science* 257: 106 (1992).
- 5- Sanders CC, Sanders WE Jr: Beta-lactam resistance in Gram-negative bacteria: global trends and clinical impact, *Clin Infect Dis* 15: 824 (1992).
- 6- Silver LL, Bostian KA: Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 377 (1993).