

Bakterilerde Antibiyotik Direnci ve Hastane İnfeksiyonları ile İlişkisi

Dr. Kurtuluş TÖRECİ*

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Bazı bakteri türleri bazı antibiyotiklerden etkilenmezler. Örneğin kimse tüberkülozlu hastayı penisilin G ile tedaviye kalkışmaz. Gram negatif bakterilerin hücre duvarları vankomisine geçirgen olmadığı için bu bakterilerle olan infeksiyonların tedavisinde vankomisin kullanılmaz. Bir türün bütün suşlarının bazı antibiyotiklerden etkilenmemesi "intrensik direnç", "doğal direnç" veya daha doğru bir deyim ile "duyarsızlık" olarak ifade edilir. Bakterilerde antibiyotik direnci dendiğinde bir bakteri türüne etkili olabilen antibiyotiklerin bazı suşlara etkisiz kalması anlaşılır. Antibiyotiğin etkisiz kaldığı bu suşların oranı çok düşük olabileceği gibi bazı örneklerde zamanla artarak %100'e yaklaşabilir.

Bakterilerde antibiyotik direncine yol açan çeşitli mekanizmalar vardır. Örneğin hücre duvarının geçirgenliğinin değişmesi (*Escherichia coli*'de OmpF porinlerindeki mutasyonun beta-laktamlara veya aminoglikozidlere düşük düzeyde direnç oluşturması, *Pseudomonas aeruginosa*'da spesifik olarak bazı porinlerin fonksiyon kaybı ile imi-

peneme direnç oluşması vb.), antibiyotiğin hedefi olan molekülün değişmesi ile antibiyotiğe afinitesinin azalması veya kaybolması (penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerle beta-laktam antibiyotiklere, ribozomal proteinlerdeki değişikliklerle aminoglikozidlere, DNA giraz enzimindeki değişikliklerle kinolonlara direnç oluşması vb.), antibiyotik molekülünü yıkan veya modifiye eden enzimlerle antibiyotiğin etkisiz hale getirilmesi (beta-laktamaz enzimleri ile beta-laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlerdeki hidroksil gruplarını fosforilasyona uğratan fosforilazlar veya nükleotidilasyona uğratan nükleotidil transferazlar, amino gruplarını asetilleneyen asetiltransferazlar gibi enzimlerle aminoglikozidlerin modifiye edilmesi ile bu antibiyotiklere direnç oluşması vb.) en sık rastlanan direnç mekanizmalarıdır (1,2). Bunların dışında daha az antibiyotik-bakteri çiftini ilgilendiren; antibiyotiğin bloke ettiği bir metabolik yolu antibiyotikten etkilenmeyen bir enzim oluşturarak sağlayan (sulfonamidlere dirençli dihidropteroat sentetaz enzimi ile sulfonamidlere vb.), antibiyotiğin bakteriden dışa atılımını sağlayan (tetrasiklinlerin ve kinolonların aktif bir transport mekanizması ile hücreden atılması ile sağlanan vb.) direnç mekanizmaları da vardır.

DİRENÇ OLUŞUMU ve ANTİBİYOTİKLER

Bakterilerde direnç oluşumunda antibiyotiklerin doğrudan bir rolü yoktur. Direnç mekanizmalarının bazıları bakterinin yapı moleküllerini veya enzimlerini kodlayan genlerde bakteri kro-

mozomunun replikasyonu sırasında olan mutasyonlarla, bazıları belirli enzimlerin genlerini taşıyan plazmid veya transpozonların bir başka bakteriden (transformasyon, transdüksiyon fakat çoğunlukla konjugasyon gibi) bir genetik olayla kazanılmasıyla meydana çıkar.

Hücre duvarı geçirgenliğinin azalması ya da antibiyotik hedefi olan moleküldeki değişimler genellikle mutasyonla kazanılan direnç mekanizmalarıdır. Daha yüksek canlılarda da olduğu gibi bakterilerde de mutasyonun çevre koşullarına uyumu sağlayacak bir amaçla oluşmadığını (antibiyotiklerin kendilerine dirençli bakterileri oluşturmadığını), spontan olarak meydana geldiğini, çevre koşullarına daha uygun mutantların o koşullar tarafından seleksiyonunun sağlandığını 1940'ların ünlü Luria ve Delbrück, Newcombe ve Lederberg deneylerinden bu yana biliyoruz (3). Demek ki, geçirgenlikteki veya antibiyotik hedefi moleküldeki bu mutasyonlar antibiyotikleri kullandığımız için oluşmamaktadır.

Antibiyotiklere direnç sağlayan beta-laktamazlar, aminoglikozidler modifiye eden enzimler vb. gibi molekülleri kodlayan genler kromozomda, plazmidlerde veya transpozonlarda bulunur. Kromozomda bulunanlar da ortamda antibiyotik bulunduğu için oluşmamışlardır; ya intrensik olarak esasen mevcuttur (bazen antibiyotik bu genlerin ekspresyonunu indükler), ya bu genleri taşıyan bir bakteriden transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyonla ya da plazmid veya transpozondaki genlerin kromozoma integrasyonu ile kazanılır. Plazmidler ve transpozonlar gibi genetik elementler veya bunlardaki direnç determinantları (beta-laktamaz enzimlerinin, aminoglikozidler modifiye eden enzimlerin vb. genleri) antibiyotik bulunduğu için oluşmazlar. Bu genetik elementler esasen doğada bulunmaktadır. Bunları antibiyotik üreten mikroorganizmalarla aynı ortamda yaşamak durumunda olan bakterilere doğanın bağısladığı bir savunma aracı gibi düşünebiliriz. Nitekim bizim ilk antibiyotik keşfettiğimiz yıldan önce izole edilmiş ve antibiyotikle hiç temas etmediğini düşündüğümüz bazı bakteri suşlarında da, çok düşük oranda da olsa, direnç plazmidini içeren bakterilere rastlanmıştır. Duyarlı bir bakteri bu genetik elementleri ancak bir genetik olayla kazanabilmektedir.

ANTİBİYOTİKLER ve DİRENÇLİ BAKTERİ SIKLIĞI

Antibiyotikler, bakterilerde direnç oluşumunda doğrudan bir etkileri olmadığı halde, duyarlı bakterileri elimine ederken, direnç sağlayan mutasyonları veya genetik elementleri içeren bakterilerin seleksiyonunu sağlarlar. Ayrıca bu elementlerin bir bakteriden başkasına aktarımı (konjugasyon olayı) da ortamda antibiyotik bulunduğu çok daha fazla olur. Bu da dirençli bakterilerin artmasında seleksiyonu arttıran bir etki oluşturur.

Hangi mekanizma ile oluşursa oluşsun, dirençli bakterilerin üreme yönünden duyarlı bakterilere göre antibiyotiksiz ortamda dezavantajları vardır. Hücre duvarı geçirgenliğini değiştiren bir mutasyon bakteriye faydalı moleküllerin alınmasında, penisilin bağlayan proteinlerdeki bir mutasyon bakteri duvarının sentezinde bir zorluğa yol açmaktadır. Plazmid içeren bakteri kendi DNA'sının replikasyonu, kendi enzimlerinin sentezi yanında bu plazmidin replikasyonu ve kodladığı proteinlerin sentezi nedeniyle fazladan bir metabolik yük altındadır. Bu zorluk ve yük, bakterinin bölünme süresini (jenerasyon süresini) %10 uzattığında antibiyotiksiz bir ortamda duyarlı bakteriler 10 defa bölündüğünde dirençli bakteri 9 defa bölünecek ve başlangıç sayısı aynı ise bu süre sonunda dirençli bakterilerin sayısı duyarlıların yarısına inecektir. Bu ortamda bakteri üremesi devam ettikçe oran dirençli bakterilerin zararına gittikçe büyüyecek ve bir süre sonra dirençli bakteriler kaybolacaktır. Ancak ortamda antibiyotik bulunduğu durum tersine dönecek, duyarlı bakteriler elimine olurken yalnız dirençli bakteriler üreyebilecektir. Bu örnekten de anlaşılacağı gibi dirençli bakterilerin seleksiyonu gibi idamesi de bir derecede ortamda antibiyotik bulunmasına bağlıdır.

Antibiyotiklerin dirençli bakteriler yararına sağladığı bu seleksiyonda normal vücut floralarını etkileyerek kolonizasyon direncini kırmasının da ayrı bir önemi vardır. Kolonizasyon direnci patojen ve potansiyel patojen bakterilerin sindirim, solunum, üriner sistemde veya deride kolonize olmasına vücudun gösterdiği direnç olarak tarif edilir (4). Solunum ve üriner sistemdeki kolonizasyon direnci daha çok titrek tüylerin hareketi, mukus salgısı, idrar akışı gibi fizyolojik fonksiyonlarla sağlanır. Derideki ve özellikle sindirim

sistemindeki kolonizasyon direncinde ise asıl rolü oynayan normal bakteri floralarıdır.

Antibiyotikler normal flora bakterilerini etkileyerek bu kolonizasyon direncini kırar; deride ve sindirim sisteminde antibiyotiklere daha dirençli bakterilerin yerleşmesini sağlarlar.

Yukarıdaki hususlar bakterilerdeki direnç problemi ile antibiyotik kullanma arasındaki temel ilişkiyi özet olarak ortaya koymaktadır. Ne kadar antibiyotik kullanılırsa dirençli bakterilerin seleksiyonu ve idamesi de o kadar fazla olacaktır. Hastaneler belirli bir popülasyon içinde antibiyotiklerin daha çok kullanıldığı yerler olduğundan hastane suşlarında dirençli bakterilerin oranının daha yüksek olmasını da doğal karşılamak gerekir. Ancak dirençli bakterilerle hastane infeksiyonlarının fazla görülmesinde, bu suşların hastalar-personel-ortam-araç-gereç arasında çoğu önlenilecek nedenlere bağlı sirkülasyonu da çok önemli bir rol oynamaktadır.

HASTANE ve TOPLUM SUŞLARINDA DİRENÇ

Antibiyotiklere hastane suşlarının (hastane infeksiyonlarından veya ortamından izole edilen bakteri suşlarının) toplum suşlarından (toplumdaki infeksiyonlardan veya poliklinik hastalarından izole edilen bakteri suşlarından) daha dirençli olduğu artık herkesçe bilinen bir olgudur. Daha 1974'de yapılan bir çalışmada ev lağımından izole edilen *E. coli* suşlarında R⁺ (direnç plazmid taşıyan) bakterilerin oranı %2 iken hastane lağımında %38 bulunmuştur. Üstelik ev lağımından izole edilen R⁺ bakterilerdeki plazmidlerin %20'si tek direnç geni taşıırken hastane suşlarında tek direnç geni taşıyanların oranı sadece %3.8 olmuştur (5).

Hastane suşlarının daha dirençli olduğunu gösteren pek çok kaynak varsa da burada ülkemize ait birkaç bulguyu vermek bu olguyu belgelemek için yeterli olacaktır. 1986'da Baykal ve Akalın (6), verdikleri oranlardan iki grubun yaklaşık sayıda suş içerdiği anlaşılan, 1000 gram negatif çomak suşunda dirençli oranlarının sefotaksim için hastane ve toplum kaynaklı suşlarda sırasıyla %24 ve %8, sefoperazon için %59 ve %39, seftazidim için %18 ve %7, moksalaktam için %30 ve %13 olduğunu bildirmişlerdir. 1997'de Kaygusuz ve arkadaşları çocuk hastalardan izole edilen 809 gram negatif çomakta, ampisilin ve ampisilin/sulbaktam için hastane ve poliklinik suşların-

da oldukça yakın direnç saptamalarına karşılık, *E. coli*'de 13 antibiyotikten 3'ü, *Klebsiella pneumoniae*'de 13 antibiyotikten 7'si, *Salmonella*'larda 5 antibiyotikten 4'ü, *Enterobacter*'de 10 antibiyotikten 2'si, *Proteus vulgaris*'de 10 antibiyotikten 1'i, *Pseudomonas*'da 9 antibiyotikten 6'sı, nonfermentatiflerde 9 antibiyotikten 2'si için hastane suşlarındaki direnç oranlarını poliklinik hastalarından izole edilenlere göre anlamlı derecede büyük bulmuşlardır (7). Hiçbir bakteri/antibiyotik çiftinde poliklinik suşlarındaki fazla direnç yönünden anlamlı bir fark saptamamışlardır. Hastane suşlarındaki direncin antibiyotik kullanımı ile ilişkisi Hayran ve arkadaşlarının bir çalışması ve Ünal'ın bir yazısı ile de gösterilmektedir (8,9). Bu çalışmalarda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izole edilen suşlarda seftazidim, amikasin ve siprofloksasine henüz bu antibiyotiklerin kullanılmadığı 1985'de direnç %1'den az iken, bu antibiyotiklerin kullanımı ile 1992'de *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında bu 3 antibiyotiğe direncin sırasıyla %49, %45 ve %49'a; *Enterobacter cloacae* suşlarında %27, %50 ve %15'e; *E. coli* suşlarında %24, %29 ve %5'e çıktığı; 1992'de imipenem direnci %1'den az iken bu antibiyotiğin kullanılması ile 1994'de *P. aeruginosa*'da %13, *E. cloacae*'de %7, *E. coli*'de %4 direnç saptandığı bildirilmiştir. Bu genel tablonun yanında, antibiyotik kullanan kişilerden daha sonra izole edilen suşlar da daha dirençli bulunmaktadır. Örneğin Akova, önceki bir ay içinde seftazidim kullanmış olanlardan izole edilen *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *E. coli* suşlarında, sulbaktam/ampisilin kullanmış olanlardan izole edilen *E. coli* ve *E. cloacae* suşlarında bu antibiyotiklere direncin antibiyotik kullanmamış hastalardan izole edilen suşlara göre çok daha fazla olduğunu bildirmiş ve bu yönde başka kaynaklar da sunmuştur (10,11). Chow ve arkadaşları da önceki 2 hafta içinde 3. kuşak sefalosporin alanların ilk kan kültürlerinden izole edilen 32 *Enterobacter* suşunun 22'sinin (%69) geniş spektrumlu penisilinlere ve 3. kuşak sefalosporinlere direnç olarak tarif ettikleri çoğul dirençli suşlar olduğunu, 3. kuşak sefalosporin dışında bir antibiyotik almış olan 71 kişinin 14'ünden (%20), hiç antibiyotik almamış olan 26 kişinin ise sadece birinden (%4) çoğul dirençli suş izole edildiğini, farkların ileri derecede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (12). Courcol ve arkadaşları Fransa'da bir üniversite hastanesinde 1980-1986 yılları arasında izole edilen 6 gram negatif bakteri türünden 7385 bakteri suşunun izolasyon sıklığını ve

antibiyotik direncini incelemişler, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *P. aeruginosa* izolasyonunun 2.81-4.68 kat arttığını, 6 tür bakteriyi ve 14 antibiyotiği ilgilendiren 84 karşılaştırmanın 13'ünde anlamlı derecede direnç artışı olduğunu, *K. pneumoniae*'da netilmisin, *E. cloacae*'da amikasin ve netilmisin, *S. marcescens*'de sefoperazon, *P. aeruginosa*'da sefotaksim, *A. calcoaceticus*'da gentamisin, tobramisin ve netilmisin direnci artışı ile antibiyotik kullanımı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (13). Hastane suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturan suşlar da toplum suşlarından daha fazladır. Kaygusuz ve arkadaşları çocuk kliniğinde yatan hastalardan izole edilen suşlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturanların oranını poliklinik materyalinden izole edilenlere göre *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$), *Klebsiella oxytoca* suşlarında ise anlamlı ($p < 0.05$) derecede yüksek bulmuşlardır (14). Bütün izolatlar birarada ele alındığında yatan hastalardan izole edilen 385 Enterobacteriaceae suşunun 122'sinde (%32) genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma saptanırken, poliklinik hastalarından izole edilen 527 suşun sadece 10'u (%2) bu enzimleri oluşturmuş, fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur.

Özellikle hastane suşlarında farklı direnç mekanizmaları biraraya gelebilir ve bu suşların çok farklı antibiyotiklere dirençli olmasına yol açar. Plazmidlerde çeşitli direnç genlerinin biraraya gelmesi kolay anlaşılırsa da metisiline dirençli stafilokoklarda beta-laktamlar dışındaki antibiyotiklere de yüksek oranda direnç görülmesi kolay açıklanamaz. Örneğin Avrupa'da 19 hastaneyi kapsayan bir çalışmada metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarında 4 aminoglikozide (gentamisin, tobramisin, kanamisin, streptomisin) direnç oranları %4-6 arasında iken, metisiline dirençli suşlarda %65-93 arasında; metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokoklarda %6-22 iken, metisiline dirençli suşlarda %7-65 arasında değiştiği saptanmıştır (15).

Hastane suşlarının toplum suşlarından daha dirençli olmasını farklı şekilde yorumlayanlar da vardır. Örneğin McGowan ve arkadaşları 4 yıl içinde kandan izole edilen 415 hastane suşu ve 762 toplum suşundan oluşan gram negatif çomakların dokuz antibiyotiğe dirençlerini karşılaştırmışlar ve suşların tümünü birarada değerlendirdiklerinde 9 antibiyotiğe de hastane suş-

larının daha dirençli ($p < 0.05$) olduğunu belirlemişlerdir (16). Çalışma bu safhada hastane suşlarının daha dirençli olduğunu destekler görülmektedir. Fakat araştırmacılar farklı cins ve tür bakterilerdeki direnci her bir antibiyotik için ayrı ayrı değerlendirdiklerinde 72 karşılaştırmanın 35'inde hastane suşlarının daha dirençli olduğunu fakat sadece 6'sında (*Acinetobacter* için gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol, *Enterobacter* için karbenisilin, *E. coli* için sefalotin, *Klebsiella* ve *P. aeruginosa* için tobramisin) bu direnç fazlalığının anlamlı derecede olduğunu, 14 karşılaştırmada direnç oranlarının eşit, 23 karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamsız farklar olsa da toplum suşlarında direnç oranının daha yüksek bulunduğunu görmüşlerdir. Sonuçlar çoklu analiz etkisi düzeltilerek karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Hastane suşları 11'i dışında endemik hastane infeksiyonlarından izole edildiğinden, araştırmacılar endemik hastane infeksiyonlarında daha yüksek antibiyotik direncinin daha çok hastane ve toplum kaynaklı infeksiyonlarda etken olan bakterilerin farklı olmasından kaynaklandığı, bu farkın da sadece antibiyotik kullanımına bağlanmaması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Hastane suşlarının daha dirençli olduğu konusunda pek çok bulgu varken bu tablonun yöntem yetersizlikleri nedeniyle biraz abartılı bir görüntü kazandığı da temelinde yadsınamaz. Hastane infeksiyonlarında etken olan *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* gibi bakteriler antibiyotik baskısı olmasa da çevre koşullarına daha dirençli, doğada ve nem olan ortamlarda, dolayısıyla hastane ortamında da varlığını sürdürebilen bakterilerdir. Bu nedenle hastanelerde, antibiyotiklere daha dirençli olan bu bakterilerle sık infeksiyon görülmesi kaçınılmaz. Duyarlı bakterilerle oluşan infeksiyonlar yazarlar ya da editörlerce yeterince dikkat çekici bulunmaz ve nadiren yayınlanır. Örneğin gentamisine duyarlı bir *K. pneumoniae* suşu ile oluşan idrar yolu infeksiyonu salgını çok defa yayınlanmaya layık görülmezken gentamisine dirençli bir suşla oluşan salgının yayınlanması olasılığı fazladır. Bu durum dirençli bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarının literatürde daha sık görülmesine yol açar (17). Yapılan çalışmalar genellikle belirli merkezlerde (üniversite hastaneleri, eğitim veren büyük hastaneler), belirli antibiyotik/bakteri çiftlerini ve belirli zaman dilimlerini içine alan çalışmalardır. Çok geniş coğrafik alanları,

farklı büyüklükte çeşitli sağlık kuruluşlarını içine alan, her türlü bakteri/antibiyotik çiftlerini dikkate alan, uzun zaman dilimlerini kapsayan, daha da önemlisi yalnız antibiyotik kullanımını değil infeksiyon oluşmasında rolü olabilecek çeşitli faktörleri bir arada değerlendiren çalışmalar düzenlemek ise metodoloji yönünden olanaksız değilse bile çok zordur (17,18,19).

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENÇİ

Hastane suşları içinde de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlardaki direnç oranı diğer kliniklerden izole edilenlerden daha yüksek bulunmaktadır. Örneğin Tünger ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerinde ve diğer kliniklerde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarındaki direnç oranlarını karbenisilin için %91 ve %75, mezlosilin için %90 ve %65, seftazidim için %66 ve %28, aztreonam için %71 ve %30, imipenem için %39 ve %8, ofloksasin için %73 ve %45, amikasin için %71 ve %23 olarak bildirmişlerdir (20).

Yoğun bakım hastalarından izole edilen suşların diğer servislerdeki veya toplumdaki hastalardan izole edilenlere göre daha dirençli olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (21,22). Örneğin Archibald ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 8 hastanede yoğun bakım, diğer servisler ve toplumdaki hastalardan izole edilen suşlarda klinik önemi olan 8 bakteri/antibiyotik çiftinde alınan sonuçları incelemişlerdir (21). Bu 8 karşılaştırmadan 6'sında (koagülaz negatif stafilokoklar ve *S. aureus*/metisilin, *E. cloacae*/seftazidim, *P. aeruginosa*/imipenem ve seftazidim, enterokoklar/vankomisin) hastane suşlarının toplum suşlarından anlamlı derecede ($p < 0.01$) daha dirençli olduğunu, 2 bakteri/antibiyotik çiftinde (*E. coli*/siprofloksasin ve seftazidim) ise anlamlı bir fark bulunmadığını saptamışlardır. Hastane suşlarında direncin anlamlı derecede yüksek olduğu 6 bakteri/antibiyotik çiftinde direnç oranı toplum-hastane yoğun bakım hastalarına ait suşlarda giderek artmış ve *P. aeruginosa*/imipenem çiftinde yoğun bakım hastane suşları, enterokok/vankomisin çiftinde yoğun bakım toplum suşları arasındaki direnç farklılığı dışında (6 bakteri/antibiyotik çifti x 3 kaynak =) 18 bulgunun 16'sında bu farklılıkların anlamlı olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar bu bulgulardan yoğun bakım hastalarının altta yatan ciddi rahatsızlıkları, çok defa sahip oldukları bağışıklık yeter-

sizliği, çeşitli ve uzun süreli invaziv girişimlere maruz kalmaları, çoklu antibiyotik tedavilerine gereksinimleri ve hastanede daha uzun kalmaları nedeniyle nozokomiyal infeksiyonlara da açık oldukları ve hastanelerde antibiyotik direnci kontrolünün yoğun bakım ünitelerinden başlaması gerektiği sonucunu çıkarmışlardır.

UYGUN ANTİBİYOTİKLE TEDAVİDE DİRENÇLİ BAKTERİ SELEKSİYONU

Dirençli bakterilerin seleksiyonu, etkenin başlangıçta duyarlı olduğu bir antibiyotikle yapılan tedavide de görülebilir. Böyle bir seleksiyon değişik bakteri/antibiyotik çiftlerinde farklı oranlarda gözlenmektedir. Örneğin Milatovic ve Braveny çeşitli bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde daha sonraki kültürlerde sefalosporinlere %4.3-8.6, siprofloksasine %4.4-11.8, aminoglikozidlere %11.4-13.4 oranında aynı etkenin dirençli suşlarının izole edildiğini bildirmişlerdir (23). *P. aeruginosa* infeksiyonlarında ise çeşitli antibiyotiklerle tedavide dirençli suş seleksiyonu için %16.7-24.5 arasında oranlar verilmiştir. Chow ve arkadaşları *Enterobacter* ile infekte ve 3. kuşak sefalosporin kullanılan 31 hastanın 6'sında (%19) geniş spektrumlu penisilinlere ve 3. kuşak sefalosporinlere direnç geliştiğini bildirmişlerdir (12). Başlangıçta duyarlı olan etkenin büyük kısmının antibiyotikle öldürülmesi veya üremesinin önlenmesi, dirençli bakteri seleksiyonu görülse de az sayıda olacak dirençli bakterilerin vücut savunma mekanizmaları tarafından bertaraf edilmesi nedeniyle tedavinin başarısız kalma oranları yukarıda verilen oranlardan çok daha düşüktür. Yine de, özellikle vücut direnci kırılmış, altta yatan başka hastalıkları olan hastalarda uygun antibiyotikle yapılan tedavide de dirençli bakteri seleksiyonu tedaviyi başarısız kılabilmektedir. Bu seleksiyonu ve başarısızlığı önlemek için bazen kombine antibiyotik tedavisine başvurulur. Tüberküloz tedavisinde direnç oluşmasının çok önemli bir sorun olduğu, bu nedenle antitüberküloz ilaçların kombinasyon halinde kullanıldığı herkesçe bilinmektedir.

DİRENÇLİ SUŞLARIN HASTANEDE YAYILIMI

Antibiyotiklerin çok kullanıldığı hastane ortamında dirençli bakterilerin seleksiyonu doğaldır.

Hastanelerde, önemli bir kısmı gereksiz ya da uygunsuz kullanım olsa da, birçok kişiye anti-

biyotik vermek gerekir. Özellikle yoğun bakım servislerinde hemen her hastaya empirik olarak veya belirli etkenlerle oluşan infeksiyonlarda kombine antibiyotik uygulaması zorunlu olur. Bu uygulamada dirençli bakteriler ilk tedaviye cevap vermez, tedavileri daha uzun zaman alır ve çapraz infeksiyonla diğer hastaları infekte etmelerine olanak sağlar (17). Ayrıca antibiyotik uygulaması, solunum, deri ve özellikle barsak floralarında kolonizasyon direncini kırar, dirençli bakterilerin yerleşmesine neden olur. Bu dirençli bakteriler o hastada bazen başka bir vücut bölgesinde infeksiyona yol açabildiği gibi, doğrudan ya da personel, araç-gereç aracılığıyla başka hastalara bulaşarak infeksiyonlara neden olabirler. Örneğin bir yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %22'sinin 1. günde, %40'ının 4. güne kadar solunum yollarında dirençli gram negatif çomakların kolonize olduğu, kolonizasyon olmayan hastaların yalnız %3.3'ünde solunum yollarında hastane infeksiyonu saptanırken, kolonizasyon olan hastalarda bu oranın %23 olduğu saptanmıştır (24).

Hastane suşlarında antibiyotik direncinin yayılımında R faktörlerinin (direnç plazmidlerinin, R plazmidlerinin) ve transpozonların ayrı bir önemi vardır. R faktörleri, kendi replikasyonlarını ve konjugatif olanlarda aynı türden başka suşlara, aynı cinsten başka türlere ve geniş konak özelliği gösterenlerde başka cins ve ailelere konjugasyonla geçmelerini sağlayan fonksiyonları kodlayan genlerden başka, çeşitli antibiyotik ve bazen dezenfektan maddelere, ağır metal iyonlarına direnç sağlayan direnç genleri de içeren genetik elementlerdir. Bazı R faktörleri konjugatif değildir, başka bakterilere aktarımlarını sağlayamazlar. Bunların da başka bakterilere aktarımı transdüksiyon, transformasyon olayları ile veya beraber bulunduğu konjugatif plazmidlerin oluşturduğu konjugasyonla sağlanır. Bir R faktörü 1-14 kadar direnç geni içerebilir. Bazı R faktörleri aynı veya farklı gruplardan birçok antibiyotiğe bakteriyi dirençli kıldığı ve duyarlı bir bakteriye geçtiğinde onu da taşıdığı direnç genlerine göre birçok antibiyotiğe dirençli kılabilirdiği için R faktörleri ile oluşan dirence "çoğul infeksiyöz direnç" denir. R faktörleri ile konjugasyon, ortamda antibiyotik varlığında, dolayısıyla hastane ortamında kişilerin deri ve sindirim sistemlerinde meydana gelir. Duyarlı bir bakterinin bu yoldan bir defada çok sayıda antibiyotiğe direnç kazan-

ması, sonra da bunu diğer bakterilere aktarabilmesi, bu aktarımın çok farklı bakteriler arasında olabilmesi R plazmidlerinin hastanelerde dirençli bakterilerin artmasındaki önemini açıklar. Hastanelerde aynı R plazmidinin çeşitli bakterilere yayılması "plazmid salgını" olarak ifade edilir. Böyle bir durum bazen farklı bakterilerin aynı direnç paternini göstermesi ile anlaşılabilir. Ancak çok defa alıcı bakterilerde daha başka direnç genleri ve mekanizmaları da bulunabildiği ya da plazmiddeki direnç genlerinin bazılarının alıcıda eksprese olmaması nedeniyle aynı plazmidi taşıyan farklı bakterilerde direnç paternleri farklı olabilir ve plazmid salgını çok defa moleküler incelemelerle meydana konabilir. Plazmidin direnç geni taşıdığı antibiyotiklerden herhangi biri kullanılırsa o plazmidi içeren bakterilerin seleksiyonu sağlanacağından antibiyotik kısıtlaması ile plazmid yayılmasının önlenmesi de oldukça zordur.

Direnç genlerinin bakteriler arasında yayılmasında transpozonların çok büyük rolü vardır. Birçok direnç geni transpozon denilen DNA elementlerinde yer alırlar. Transpozonların bakteriyofaj-plazmid-bakteri kromozomu arasında birinden diğerine atlamalarını (transpozisyonlarını) sağlayan genleri de vardır. Bu nedenle sıçrayıcı genler olarak da tanımlanabilirler. Bu özellikleri dolayısıyla örneğin kromozomal olan bir direnç genini bakteride bulunan bir plazmide, plazmide kodlanan bir direnç genini bakteri kromozomuna veya bir başka plazmide geçirebilirler. Bu da bakteriler arasında direnç genlerinin yayılmasına yol açar. Örneğin *E. coli*'nin oluşturduğu TEM-1 beta-laktamazı bir transpozonda kodlanır. 1974'de ilk ampisiline dirençli *Haemophilus influenzae* suşu izole edildiğinde bu suşun aynı transpozonda kodlanan aynı enzimi oluşturduğu saptanmış ve bunun bir *E. coli* plazmidinin çok nadiren farklı bakteriler arasında meydana gelen konjugasyonla *H. influenzae*'ya geçmesi, yıkıma uğramadan TEM-1'i kodlayan transpozonun *H. influenzae*'nin bir plazmidine sıçraması ile mümkün olduğu düşünülmüştür. Daha sonra aynı transpozon *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'de saptanmış, bu bakterilerin de bazı suşları ampisiline dirençli hale gelmiştir. Antibiyotik yokluğunda plazmid içeren bakteriler, dolayısıyla plazmidler kaybolurken, bakteri kromozomuna integre olan transpozonlar antibiyotik yokluğunda da idame ederler.

DİRENÇLİ BAKTERİLERLE HASTANE İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ

Dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinin, en azından kullanılabilir antibiyotikler kısıtlaması nedeniyle, daha zor olacağı açıktır. Örneğin vankomisine dirençli, penisilinlere ve aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç gösteren bir enterokokla oluşan endokarditli hastanın tedavisi hekim için en büyük sorunlardan biridir. Birçok *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, metisiline dirençli *S. aureus* (hele vankomisine de dirençli suşlar yayılırsa) infeksiyonları da tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır. Dirençli bakterilere hastanede daha fazla rastlanması, vücut direncini kıran başka nedenleri de olan hastaların dirençli suşlarla hastane infeksiyonuna yakalanma olasılığının yüksek olması, bu türlü sorunların daha çok hastanelerde yaşanmasına yol açar. Dirençli bakterilerle infekte hastalarda ölüm oranı da daha yüksektir. Chow ve arkadaşları, kanlarından geniş spektrumlu penisilinlere ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacter* üretilen 37 hastanın 12'sinin (%32), böyle çoğul dirençli olmayan suşlar üretilen 92 hastanın ise 14'ünün (%15) öldüğünü bildirmişlerdir (12).

Dirençli bakterilerle hastane infeksiyonlarının azaltılması için alınacak önlemler antibiyotik kullanım politikaları ve infeksiyon kontrol çalışmaları olarak 2 başlık altında özetlenebilir. Nitekim ülkemizde de, bir hayli geç kalınmış olmakla birlikte, birçok hastanede antibiyotik kontrol komiteleri ve infeksiyon kontrol komiteleri kurulmuş bulunmaktadır. Ancak başarı için bu komitelerin istekli, bilgili ve konuyu asli görevleri olarak kabul eden kişilerden kurulması, yeterince desteklenmesi, yaptırım gücüne sahip olması ve iki komitenin çok sıkı bir işbirliği içinde çalışmaları gerektiği de belirtilmelidir.

Etkenin duyarlı olmadığı bir antibiyotiğin kullanılması, etkenin duyarlı olduğu bir antibiyotiğin de gereğinden düşük ya da yüksek dozlarda, kısa ya da uzun sürelerde kullanılması, daha ucuz, daha az etkili bir antibiyotik varken geniş spektrumlu yeni bir antibiyotiğin seçilmesi, operasyonlarda gerekmediği halde profilaksi uygulanması ya da profilaksinin uygun olmayan antibiyotiklerle ve sürelerde uygulanması uygunsuz antibiyotik kullanımı olarak kabul edilirse, toplumda olduğu gibi, hastanelerde de uygunsuz kullanım yüksek orandadır. ABD'de bu

oran için %30-70 arası rakamlar verilmektedir (17). Mümkün olan her durumda etkenin ve duyarlılığının saptanması gerekir. Bakterilerle olmayan infeksiyonlarda antibakteriyel ilaçların kullanılması da en sık rastlanan yanlışlardan biridir. Ne zaman antibiyotik kullanılmayacağını bilmek de hangi antibiyotiğin kullanılacağını bilmek kadar önemlidir (17).

Hastanelerde uygun antibiyotik kullanımını sağlamak için antibiyotik kontrol komiteleri, hastanedeki direnç paternlerine göre, hangi antibiyotiklerin herkesçe kullanılabilirliğini, hangilerinin uzman tarafından veya infeksiyon konsültasyonu ile kullanılacağını da belirleyen ve gerektiği zaman revizyonları yapılan formüller hazırlar ve buna uyulmasını denetler. Bu uygulamada mikrobiyoloji laboratuvarı belirli etkenlerin duyarlılığının sadece belirli antibiyotiklere denemesi (seçimli duyarlılık deneyi) ve daha uygun bir antibiyotiğe duyarlılık varsa daha yeni, pahalı, geniş spektrumlu olan birinin sonucunun verilmemesi (kısıtlı bildirim) ile önemli rol oynar. Böyle bir programa hekimlerden gelecek direncin kırılması tartışma, eğitim ve ikna ile mümkün olur. Ancak dünyanın her yerinde her düzeyde insan bir süre sonra eski alışkanlıklarına dönmektedir; bu nedenle eğitim programlarının periyodik, hatta kesintisiz olması gerekir. Hastası ile başbaşa kalan hekimin en büyük kaygısı hastayı başarılı bir şekilde tedavi etmektir. Hastanenin dirençli bakteri popülasyonuna katkıda bulunmak endişesi o sırada belleğine pek gelmez. Üstelik direnç problemi onu en yeni ve en geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmaya sevkeder. Prostetik kalp kapakçığı takacak bir cerrah serviste metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok izolasyonlarını hatırlayınca profilaksi için vankomisin kullanmaya yönelir. Yandaki yatakta 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *K. pneumoniae* ile infekte veya kolonize bir hastanın yattığını bilen yoğun bakım hekimi travmalı bir hastada ateş yükselince imipenem vermek ister (25). Bu örnekler hastanede antibiyotik kullanımını daha rasyonel ve bilimsel bir temele oturtmakta karşılaşılabilecek güçlüklerin sadece bir kısmıdır. Buna önemli bir faktör olarak ilaç endüstrisinin aksi yöndeki promosyonlarını da eklemek gerekir.

Bir hastanede dirençli bir bakteri ile oluşan bir hastane infeksiyonu salgınında, diğerlerinin yanında başvurulabilecek bir yöntem de direnç

görülen antibiyotik(ler)in bir süre kullanılmaması ya da kullanımının çok kısıtlanmasıdır. Örneğin ABD'de bir hastanede çoğul dirençli *E. cloacae* suşlarının çok artması üzerine seftazidim kullanımını büyük çapta kısıtlanmış, bu ilacın en çok kullanıldığı *Pseudomonas* infeksiyonlarında bir aminoglikozid ve piperasilin kullanılmış, bu uygulama ile hem *E. cloacae* izolasyonları azalmış, hem izole edilen suşlardaki direnç oranı %46'dan %25'e düşmüştür (26). Bir başka çalışmada 1992'de 100 hasta günü için 24.8 g amoksisilinklavulanat kullanılırken bunun giderek kısıtlanıp 1995'de %23 azaltılarak 18.5 g'a indirilmesi ile 1992'de %45.1, 1993'de %46 olan *E. coli*'deki direnç oranının 1994'de %27.9'a, 1995'de %16.9'a düştüğü saptanmıştır (27).

Ancak antibiyotik kullanımının kısıtlanması dirençli bakterilerle hastane infeksiyonunu önlemede tek başına yeterli bir yöntem olarak kabul edilemez. Örneğin *Providencia stuartii* üroloji kliniklerinde antibiyotiklere dirençli olduğu için değil kateter materyalinde yaşayabildiği için sık hastane infeksiyonuna neden olur (26). Antibiyotik kısıtlanması ile direncin önlenemediği çalışma örnekleri de vardır (28). Eğer sorun olan direnç plazmidde kodlanıyorsa ve bir plazmid salgını sözkonusu ise, o plazmidde taşınan diğer direnç genlerine göre birçok antibiyotik kısıtlanmadan hastane suşlarından o plazmidin eliminasyonu mümkün olmaz. Dirençli bakterilerle hastane infeksiyonlarının önlenmesi ya da azaltılabilmesi için hastane suşlarındaki direncin devamlı gözaltında tutulması, farklı ve alarme edici bir direnç paterni saptandığında böyle bir suşun yayılmasının önlenmesi, genel olarak infeksiyon kontrol önlemlerinin de eksiksiz uygulanması gerekir (17,22,29).

Antibiyotikler yalnız hastayı değil bütün mikrobiyal ekolojiyi, hastane ortamını, diğer hastaları, diğer kişileri ve ileride infeksiyona yakalanan kişileri de etkileyen tek ilaç grubudur (30). Hekimlerin özellikle hastanelerde antibiyotik kullanırken bu gerçeği de düşünmeleri gerekir.

KAYNAKLAR

1. Salyers AA, Whitti DD. Bacterial pathogenesis, a molecular approach (Sec B: Antibiotics. Mechanisms of action and mechanisms of bacterial resistance). Washington DC, ASM Press 1994:97-110.
2. Trias J, Dufresne J, Levesque RC, Nikaido H. Decreased outer membrane permeability in imipenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1201-6.
3. Synder L, Champness W. Molecular genetics of bacteria. Washington DC, ASM Press 1997.
4. Waal D van der. Selective decontamination: How to avoid resistance without destroying colonization resistance. In: Michel MF, van der Meer JWM (eds). Resistance and development of resistance. Possible implications for antibacterial policy. Proceedings of the BRL kurhaus workshop on antibiotics. Betchworth: Beecham Farma BV 1986.
5. Linton KB, Richmond MH, Bevan R, Gillespie WA. Antibiotic resistance and R factors in coliform bacilli isolated from hospital and domestic sewage. J Med Microbiol 1974;7:91-103.
6. Baykal M, Akalin HE. Hastane dışı ve hastane infeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakterilerin üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları (özet). Kükem Derg 1986;9:135.
7. Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı (özet). Ankem Derg 1997;11:108.
8. Hayran M, Gür D, Akova M, Ünal S. Hastane infeksiyonlarında antibiyotik kullanımı direnç ilişkisi (özet). Ankem Derg 1995;9:131.
9. Ünal S. Hastane infeksiyonlarında direnç problemi. Ankem Derg 1996;10:260-7.
10. Akova M. Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımını ve beta-laktamaza bağlı direnç gelişimi. Ankem Derg 1994;8:305-10.
11. Akova M. Yoğun bakım ünitesinde gelişen infeksiyonlarda antibiyotik kullanımı ve direnç sorunu. Ankem Derg 1997;11:365-8.
12. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991;115:585-90.
13. Courcol RJ, Pinkas M, Martin GR. A seven-year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. J Antimicrob Chemother 1989; 23:441-51.
14. Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. Ankem Derg 1997;11:432-44.
15. Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1999;43:253-9.
16. McGowan JE Jr, Hall EC, Parrott PL. Antimicrobial susceptibility in gram negative bacteremia: Are nosocomial isolates really more resistant? Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1855-9.
17. French GL, Phillips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:980-99.

18. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-94.
19. Young LS. Antimicrobial resistance: Implications for antibiotic use. *Am J Med* 1986;80(Suppl 5C): 35-9.
20. Tünger A, Yamazhan T, Yüksel E, Özkan F. Yoğun bakım üniteleri ve diğer kliniklerde yatan hastalardan soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1997;11:26-9.
21. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:211-5.
22. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for Health Care Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antibiotic Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275-91.
23. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:234-44.
24. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
25. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234-40.
26. Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:37-42.
27. Natsch S, Conrad C, Hartmeier C, Schmid B. Use of amoxicillin-clavulanate and resistance in *Escherichia coli* over a 4-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:653-6.
28. McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:478-83.
29. Lai KK, Kelly AL, Melvin ZS, Belliveau PP, Fontecchio SA. Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:647-52.
30. Duncan RA. Controlling use of antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:260-6.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Kurtuluş TÖRECI
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Çapa - İSTANBUL