



ANTİBİYOTİK KULLANIMININ DİRENÇ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

Antibiyotik direnci gittikçe artan önemli bir sorundur. Dirençli suşlarla gelişen infeksiyonlara bağlı olarak morbidite ve mortalite artmaktadır, ayrıca daha pahalı ilaçların kullanımına neden olarak maliyet artışına ve uzun süreli hastanede yatışa da neden olur. Antibiyotiklere direnç gelişmesinde en önemli faktörler uygunsuz antibiyotik kullanımı ve yetersiz infeksiyon kontrol önlemleridir.

Antibiyotik direnci intrinsek veya kazanılmış olabilir. Örneğin *Mycoplasma pneumoniae*'deki penisilin direnci intrinsektir. *M. pneumoniae* hücre duvarı olmadığı için doğal olarak hücre duvarına etkili antibiyotiklere örneğin penisilinlere dirençlidir. Kazanılmış direnç plazmid veya kromozom kaynaklı olabilir. Direnç kromozomal mutasyon sonucu veya dirençli bakterilerden direnç plazmidlerinin aktarılması ile gerçekleşir. Bakteriler arasında DNA transferi; bakteriyofaj transdüksiyonu (Stafilokoklarda penisilin direnci), konjugasyon (özellikle gram negatif mikroorganizmalar) veya transformasyon (özellikle gram pozitif mikroorganizmalar) ile olur. Plazmidler aynı tür bakteriler arasında taşınabileceği gibi farklı bakteri türlerine de geçiş gösterebilir. Örneğin ampisilin dirençli hemofilus suşlarının çoğunda direnç plazmidleri *E. coli* kaynaklıdır. Plazmidler farklı antibiyotik gruplarına karşı direnci kodlayabilir, bu nedenle bir plazmid transferi ile çoğul direnç aktarılabilir.

Transpozonlar (Sıçrayıcı genler) küçük DNA elementleridir, direnç genlerinin plazmidler ve kromozomlar arasında transferinden sorumludur. Transpozonların bakteri kromozomuna yerleşmesi daha uzun süreli direnç görülmesine neden olur. Bir transpozon türü olan integronlar çoğul antibiyotik dirençli genleri bakteriler arasında taşıyabilir. Plazmidlere bağlı gelişen direnç ortamda antibiyotik baskısının kalkması ile gerilebilir.

Mikroorganizma antibiyotik ile yeterli süre temas ederse antibiyotik direnci gelişebilir. Antibiyotik direnci süregendir, düşük düzeyde başlayıp, önce orta düzeye daha sonra ise yüksek düzeye çıkabilir. Bu nedenle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK)'da artış direnç gelişmesinin öncü bulgusu olabilir. Bir antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmada diğer antibiyotiklere de direnç gelişebilir. Antibiyotik direnci geliştikten sonra direnç sıklığının azalması zaman alıcıdır. Bir diğer önemli durum ise diğer ilaçlardan farklı olarak antibiyotikler sadece kullanan kişiyi değil, tüm çevreyi etkileyebilecek potansiyele sahiptirler. Bu bilgiler çerçevesinde insanlarda ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı direnç gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir.

Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci yakından ilişkilidir (Tablo 1). Yaygın antibiyotik kullanımını takiben direncin gelişmesi, antibiyotiklerin dirençli suşları seleksiyona uğratma etkisine kanıt oluşturan en önemli bulgudur. Antibiyotik kullanımı sonucu duyarlı suşların ortadan kaldırılarak, dirençli

olanların seçilmesi, direncin gelişmesinin altındaki temel mekanizmayı açıklar, ancak bu durumun gerçekleşebilmesi için antibiyotik etkisine maruz kalan bakteri popülasyonu içinde, kullanılan antibiyotiğin etkisine dirençli suşların bulunması gerekir. Direnç genlerinin çoğunluğu antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması öncesinde doğada bulunurlar. Dolayısıyla antibiyotiklerin yaygın kullanımını sonrasında dirençli suşlar kolayca seçilebilirler.

Tablo 1. Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

Antibiyotik	Mikroorganizma
Ampisilin	<i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Eritromisin	<i>Staphylococcus aureus</i>
Sefamandol	<i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>E. cloacae</i>
Gentamisin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Aztreonam	<i>P. aeruginosa</i>
Vankomisin	Vankomisin rezistan enterokok (VRE)
Siprofloksasin	<i>P. aeruginosa</i> , metisilin rezistan <i>S. aureus</i> (MRSA)
Seftazidim	<i>P. aeruginosa</i> , MRSA, <i>E. cloacae</i> , <i>E. agglomerans</i>
İmipenem	<i>P. aeruginosa</i> , MRSA

Yeniden önem kazanan mikroorganizmalar içinde dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon günümüzün önemli bir sorundur. Bir çok eski patojen (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Mycobacterium tuberculosis* vb.) antibiyotiklere direnç geliştirerek ciddi hastalık tablolarına neden olmaktadır.

Gram pozitif mikroorganizmalar

Stafilokoklar

1941 yılında penisilin kullanımı girmesini, üç yıl içerisinde penisiline dirençli *S. aureus* suşlarının izolasyonu izlemiştir. 1953 yılında hastane kaynaklı stafilokok suşlarında penisilin direnci % 80'e çıkmıştır. Günümüzde ise stafilokoklar % 95'in üzerinde penisiline direnç göstermektedir. Bu sorunu çözmek için antistafilokoksik penisilinler (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin) kullanıma girmiştir. Ardından 1961 yılında metisilin rezistan *S. aureus* (MRSA) suşları saptanmıştır ve yıllar içerisinde özellikle hastane kaynaklı stafilokoklarda metisiline direnç sıklığı artmıştır. Hastanelerde 1971 yılında % 2.4 oranında görülen metisilin rezistan *S. aureus* (MRSA) oranı, 1991 yılın-



da % 29'a çıkmıştır. Günümüzde hastane dışı infeksiyon etkeni stafilkoklarda da metisilin direnç sıklığı artmaktadır. Metisilin direncinden farklı bir penisilin bağlayıcı protein (PBP), PBP-2a sorumludur. Metisilin dirençli stafilkoklar tüm betalaktam antibiyotiklere dirençli olarak kabul edilir ve MRSA tedavisinde sadece vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptidler kullanılabilir, fakat bunu da 1997 yılında vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* (VISA/GISA) suşlarının ortaya çıkması izlemiştir. 2002 yılında iki vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) izole edilmiştir. Bu suşlar enterokoklarda görülen vanA direnç fenotipine sahiptir. 2004 yılında yine bir olgudan VRSA izole edilmiş ve bugüne kadar klinik olgulardan izole edilen VRSA sayısı üçe çıkmıştır.

Enterokoklar

Enterokoklar gastrointestinal sistemin normal florasında bulunur. Endokardit, yara infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu ve bakteriyemi gibi bir çok hastane infeksiyonunda etkindir. *E. faecalis* ve *E. faecium*, önemli hastane infeksiyonu etkenleridir. Özellikle yaşamı tehdit eden endokardit gibi hastalıkların tedavisinde penisilin veya vankomisin aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılır. Bu etkenlerde aminoglikozidlere karşı yüksek düzey direnç olması bu sinerjistik etkiyi ortadan kaldırmaktadır. Bir diğer önemli direnç mekanizması ise vankomisin direncidir. 1990 yılına kadar vankomisine rezistan enterokok (VRE) bilinmiyordu. 80'li yıllarda yoğun sefalosporin kullanımı MRSA yanında VRE gelişmesine ve enterokokların patojenite kazanmasına neden olmuştur. Vankomisin direnci *Enterococcus faecalis* suşlarında *E. faecium*'a göre daha fazladır. Ülkemizde ilk defa 1998 yılında Antalya'da bir hastadan vankomisin dirençli *E. faecium* izole edilmiştir, daha sonra farklı hastanlerden de salgınlar ve izole olgular bildirilmiştir.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae erişkinde bakteriyel menenjitin en sık nedenidir. Çocuklarda ise otitis media, bakteriyemi ve menenjitte neden olmaktadır. *S. pneumoniae* uzun yıllar penisiline duyarlılığını korumuştur. 1960'lı yılların sonunda penisilin rezistan *S. pneumoniae* (PRSP) hastalık etkeni olarak izole edilmiş ve tüm dünyada görülmeye başlanmıştır. Genellikle penisiline orta düzey direnç (MİK 0.1-1.0 ug/ml) sık görülür ve penisilinün yüksek doz kullanılması orta düzey dirençli suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yeterlidir, fakat menenjit tedavisinde alternatif antibiyotiklere gereksinim vardır. Yüksek düzey penisilin dirençli (MİK ≥ 2.0 ug/ml) NCCLS kontrol pnömokok menenjit tedavisinde vankomisin önerilmektedir ve direnç sıklığı yüksek olan bölgelerde menenjitte ampirik vankomisin kullanım sıklığı artmaktadır. Penisilin direnç sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin İspanya'da dirençli suşların oranı % 50'den fazladır. Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmalarda pnömokoklarda yüksek düzey penisilin direnci % 3-3.9, orta düzey direnç ise % 25.8-29 olarak saptanmıştır, test edilen makrolidlere ise direnç % 2.1-8'dir. Pnömokoklarda penisilin direnç sıklığı artış göstermektedir. Penisilin dirençli suşlarda makrolid, kotrimoksazol, kloramfenikol ve tetrasikline de direnç sıklığı yüksektir. Penisilin dirençli suşların % 27-50'si ise makrolidlere de dirençlidir. Pnömokoklarda penisilin direncinin ortaya çıkması ve sıklığının artması, telitromisin ve yeni kinolonlar (moksifloksasin, levofloksasin, gatifloksasin) gibi antibiyotiklerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes suşlarında penisilin direnci yoktur, makrolidlere ise direnç görülebilir. Türkiye'de makrolidlere direnç sıklığı % 5'in altındadır. Finlandiya'da 1988-1989 yıllarında makrolidlerde % 5 olan direnç sıklığı, makrolidlerin yoğun kullanımı sonucu 1990 yılında % 13'e çıkmış, 1991 yılında makrolid kullanımına kısıtlama getirilmesi ile direnç 1996 yılında % 8.6'ya düşmüştür.

Gram negatif mikroorganizmalar

Gram negatif mikroorganizmalar bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonu, pnömoni ve yara infeksiyonu gibi bir çok hastane infeksiyonundan sorumludur. Nozokomiyal bakteriyemilerin % 50-60 nedeni Gram negatif bakterilerdir. Özellikle dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde daha fazla görülür.

E. coli

E. coli en sık nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu ve sepsis etkenidir. Ampisiline doğal olarak duyarlı olan TEM-1 betalaktamaz yapan suşlar 1. kuşak sefalosporinleri ve ampisilini parçalamaktadır. *E. coli*'de hastane ve toplum kökenli izolatlarda betalaktamaz enziminin etkisi ile ampisiline karşı % 50-60 direnç görülmektedir. TEM ve SHV enzimlerinden aminoasit değişikliği ile gelişen genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) olarak adlandırılan betalaktamazlar ise oksimino grubu içeren sefalosporinler (seftazidim, seftriakson, sefotaksim, sefuroksim) ve monobaktamları (aztreonam) parçalaması ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemlere (imipenem, meropenem) ve betalaktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Hastane kökenli *E. coli* suşlarında % 10-15 oranında görülür. Betalaktamaz inhibitörlü aminopenisilinler dirençli *E. coli* suşlarına etkilidir.

Klebsiella pneumoniae

GSBL direncinin plazmid kökenli olması nedeniyle daha fazla yayılım göstermektedir. GSBL taşıyan klebsiella suşları seftriakson, sefotaksim ve seftazidim gibi oksimino sefalosporinlere dirençlidir. GSBL taşıyan plazmidlerin çoğu aminoglikozidleri modifiye eden enzimleri kodlayan direnç genleri ile birlikte bulunmaktadır. Son yıllarda çoğul antibiyotik direncine sahip *K. pneumoniae* önemli bir hastane infeksiyonu etkenidir. Direncin gelişmesinde yoğun seftazidim kullanımının etkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çoğul dirençli *Klebsiella pneumoniae* salgınları yoğun bakım üniteleri ve yenidoğan servislerinde görülebilir. Avrupada hastane infeksiyonu etkeni klebsiella suşlarında GSBL yapımı % 23'dür, aynı çalışmada Türkiye'den izole edilen suşlarda ise bu oran % 68'dir. GSBL yapan klebsiella suşları karbapenemlere, betalaktamaz inhibitörlü betalaktamlara ve kinolonlara duyarlıdır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla çoklu ilaç direncine sahiptir. GSBL'leri kodlayan genler büyük plazmidler üzerinde bulunur ve aminoglikozidler ile sülfonamidlere karşı direnç genlerini taşıyabilir. Kinolonların yaygın kullanımı sonucu kinolonlara dirençli *K. pneumoniae* sıklığı da artış göstermektedir. GSBL yapımı ile kinolon direnci arasında da bir ilişki mevcuttur. GSBL pozitif suşların % 40'ı kinolonlara dirençlidir.

Enterobacter spp.

Enterobakter suşlarında görülen AmpC tipi indüklenebilir betalaktamazlar 3. kuşak sefalosporin kullanılan olgularda teda-



vi sırasında direnç gelişmesine ve tedavi başarısızlığına neden olmaktadır. Enterobakter bakteriyemisi gelişmesinde, alta yatan ciddi hastalık, önceden antibiyotik (betalaktam, aminoglikozid) kullanımı önemli risk faktörleridir. Gram negatif mikroorganizmalarla özellikle *Psödomonas*, asinetobakter suşları ile oluşan hastane infeksiyonlarında çoğul ilaç direnci önemli bir sorundur ve tedavide kullanılacak antibiyotik sayısını kısıtlamaktadır.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa, *E. coli* ve *Klebsiella spp.* sonra hastane infeksiyonu etkenleri arasında üçüncü sıradadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı hastanede yatan hastalarda psödomonas kolonizasyonuna neden olur. Penisilinler, sefalosporinler (sefaperozon, seftazidim ve sefepim dışında) ve sülfonamidlere dirençlidir. Antipsödomonal penisilinler ve sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenemler psödomonaslara karşı etkili antibiyotiklerdir. Kromozomal tip 1 betalaktamazların etkisi ile seftazidime direnç gösterebilirler. Permeabilite değişikliği sonucu imipenem ve aminoglikozidlere karşı direnç görülür. Kinolonlara karşı dirençten ise permeabilite değişikliği yanında DNA giraz enziminde görülen modifikasyonlar sorumludur.

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia (*Xanthomonas maltophilia*) epidemiyolojik ve klinik özellikleri *P. aeruginosa*'ya benzerlik gösterir, fakat daha dirençli bir mikroorganizmadır. Aminoglikozidler ve imipeneme dirençli, kotrimoksazole duyarlıdır. Özellikle karbanemlerin yoğun olarak kullanıldığı ünitelerde sıklığında artış söz konusudur.

Burkholderia cepacia

Burkholderia cepacia (*Pseudomonas cepacia*) özellikle dezenfektanların konraminasyonu ile hastanelerde salgınlara neden olur. *P. aeruginosa*'ya göre daha az patojeniktir, fakat çoğul direnç gösterir.

Acinetobacter baumannii

Asinetobakter hastane epidemilerinin en sık nedenlerinden birisidir. Yüzyelerde uzun süre canlılığını koruyabilmesi nedeniyle hastane infeksiyonlarına kolaylıkla neden olabilir. Her şey dirençli bakteri olarak tanımlanmaktadır. Asinetobakter suşlarında çoğul antibiyotik direnci gelişmesi önceden antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Aminoglikozidler, sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenemlere direnç gösterebilir. *A. baumannii* suşlarında aztreonam dışında tüm betalaktamlar ve karbapenemleri hidrolize eden plazmid kökenli metallo betalaktamazlar (IMP, VIM) bildirilmiştir. 1988 yılında asinetobakter infeksiyonlarında yaygın seftazidim kullanımı sonucu 1989 yılında *K. pneumoniae*'de seftazidim direnci artmıştır. Seftazidim kısıtlanması ile direnç oranı % 20 azalırken, imipenem dirençli asinetobakter suşlarında klonal yayılım görülmüştür.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda asinetobakter suşlarının %46'sının PER-1 tipi betalaktamaz yaptığı saptanmıştır. PER-1 enzimine sahip izolatlar 3. kuşak sefalosporinlere dirençli, karbapenemlere ise duyarlıdır. Çoğul antibiyotik direncine sahip asinetobakter suşlarında mortalite daha yüksektir.

Uyumsuz antibiyotik kullanımı

Uyumsuz antibiyotik kullanımı direncin gelişmesine veya indüklenmesine neden olmaktadır. Yaygın kinolon kullanımı

stafilokoklarda kinolon direncine, 3 kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımı ise gram negatif mikroorganizmalarda direnç artışına neden olmuştur. Görülmektedir ki yeni antibiyotikler bulunmasına rağmen bunu direncin gelişimi ve yayılımı takip etmektedir. Antibiyotik direnç ilişkisi sadece bakterilerle sınırlı değildir. Benzer şekilde flukonazol kullanımı kandida suşlarında dirençte artışa, zidovudin kullanımı *Human immunodeficiency virus* (HIV)'de antiviral direnç gelişmesine neden olmuştur.

Hastanede yatan olguların % 25-35'ine antibiyotik tedavisi verilmektedir. Antibiyotiklerin % 30-70'i uygunsuz veya gereksiz kullanılmaktadır. Hastanelerde yetersiz infeksiyon kontrolü, uygunsuz antibiyotik profilaksisi, artmış ampirik tedavi, gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, tedavi sırasında direncin seleksiyonu, invaziv girişim sıklığında artış ve hastada immünyetmezlik olması gibi faktörler antibiyotik direncinin artışına yol açmaktadır. Örneğin önceden 3. kuşak sefalosporin kullanımı çoğul ilaç dirençli enterobakter infeksiyonlarının sıklığında artışa neden olurken, vankomisin kullanımı VRE infeksiyonlarında artışa neden olmaktadır. Hastane dışında uygunsuz antibiyotik kullanımı da bazı solunum yolu infeksiyonu etkenlerinde direncin yayılmasını sağlamaktadır. Veteriner hekimlikte gastrointestinal sistem infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kullanımı enterik patojenlerde görülen direncin önemli bir nedenidir.

Yapılan invaziv girişimler, immünyetmezlik gibi vücut direncini kıran faktörler, yoğun bakım ünitesinde kalma, cerrahi girişim ve önceden antibiyotik kullanımı gibi faktörlerin varlığında ise dirençli suşlarla infeksiyon daha kolay gelişmektedir. Örneğin VRE kolonizasyonu özellikle uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda yatan, enteral tüp kullanılan, sukralfat profilaksisi yapılan hastalarda ve transplantasyon sonrası daha sık görülmektedir, APACHE II skorunun yüksekliği, malignite olması, vankomisin veya 3. kuşak sefalosporin kullanımı VRE ile infeksiyon riskini artırır. Dirençli stafilokok ve pnömokok ile infeksiyon gelişme riskini gösteren durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. MRSA* ve PRSP** ile İnfeksiyon Riski

MRSA	PRSP
Sentral venöz kateter	Yaş < 5, > 64
Cerrahi girişim	Kreşte bulunma
Antibiyotik kullanımı	Hastanede yatış
Trakeostomi	Alkolizm
Uzun süreli hastanede yatış	HIV pozitifliği
	Betalaktam antibiyotik kullanımı
	BGS'tan pnömokok izolasyonu

*MRSA: Metisilin rezistan *S. aureus*, **PRSP: Penisilin rezistan *S. pneumoniae*

Çoğul dirençli mikroorganizmalar sıklıkla nozokomiyal infeksiyonlardan sorumludur. Özellikle dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon yoğun bakım ünitelerinde siktir. 17 Avrupa ülkesini kapsayan bir günlük nokta prevalans çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde infekte olgu oranı % 45 olarak saptanmıştır. İzole edilen etkenlerden *S. aureus*'da metisilin direnç sıklığı



% 60'dır ve bakteriyemik *S. aureus* infeksiyonlarında ise MRSA sıklığı % 72'dir. *P. aeruginosa*'da ise imipenem % 21, siprofloksasine % 26, gentamisine % 46, seftazidime % 27 direnç belirlenmiştir.

Hastane içerisinde dirençli mikroorganizmaların artışı, yetersiz infeksiyon kontrolü dirençli suşlarla kolonizasyonu ve infeksiyonu artırmaktadır, sonuçta mortalite, morbidite ve tedavi maliyetinde artış görülmektedir.

Tedavi sırasında direnç gelişimi

Tedavi sırasında direnç gelişimi sıklıkla indüklenebilir betalaktamaz direncine sahip mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde indükleme potansiyeli yüksek ve betalaktamazlara dayanıksız antibiyotiklerin kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Özellikle enterobakter infeksiyonlarında 3 kuşak sefalosporinlerin kullanımı tedavi sırasında direnç gelişimine ve tedavi başarısızlığına yol açmaktadır. *P. aeruginosa* ile infekte olan olgularda tedavi sırasında direnç gelişimi mortalitede 3 kat, sekonder bakteriyemide 9 kat, hastanede kalış süresinde 2.1 kat artışa neden olmuştur.

Direncin antibiyotik seçimine etkisi

Mikroorganizmalarda direnç sıklığında artış olması tedavide ilk seçenek antibiyotiklerin değişmesine yolaçmaktadır. Örneğin *Haemophilus influenzae* suşlarında betalaktamaz direncinde artış görülmesi menenjitli olgularda ampisilin tedavisi ile tedavi başarısızlığında artışa neden olmuştur, sonuçta menenjit tedavisinde ampisilin ilk kullanılacak antibiyotik olma özelliğini kaybetmiştir. Bir diğer menenjit etkeni olan *S. pneumoniae*'de penisilin ile uzun yıllar başarı ile tedavi edilmiş ve olgu raporları dışında tedavi başarısızlığı bildirilmemiştir. Penisilin dirençli *S. pneumoniae* sıklığı yüksek olan bölgelerde pnömokoksik menenjitlerde penisilin tedavisine yanıt alınamayabilir. *S. pneumoniae* suşlarında penisilin direnci ile birlikte sıklıkla sefalosporin direncinin de olması seftriakson, sefotaksim gibi beyin omutilik sıvısı (BOS)'na iyi geçen antibiyotiklerin de kullanımını kısıtlamaktadır. Bu durumda tedaviye vankomisin ve/veya rifampisin eklenmesi sinerjistik erki sağlar. Bununla birlikte vankomisinin BOS'a geçişi zayıftır, kullanılacak diğer alternatif antibiyotik ise meropenemdir.

Toplum kökenli infeksiyonların tedavisine yönelik rehberlerde, son 1-3 ayda antibiyotik kullanımı mevcut ise dirençli mikroorganizmalarla infeksiyon olasılığının arttığı ve bu özelliğin antibiyotik seçiminde gözönüne alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Pedersen G ve ark. retrospektif olarak inceledikleri toplum kökenli bakteriyemik olgularında son üç ayda antibiyotik kullanımının özellikle *E. coli*'de ampisilin, sülfonamid ve trimetoprim direnciyle ilişkili olduğunu saptamıştır. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında da son üç ayda antibiyotik (penisilinler, kinolonlar, 2. ve 3. kuşak sefalosporinler) kullanımı ve hastanede yatış genişlemiş spektrumlu betalaktamaz tiskini artırmaktadır. Bu nedenlerle toplum kökenli infeksiyonlarda son üç ayda antibiyotik kullanımı hikayesi, antibiyotik seçiminde gözönüne alınmalıdır.

Hayvanlarda antibiyotik kullanımı

Hayvanlarda tedavi edici veya düşük dozlarda antibiyotik kullanımı çoğul antibiyotik direncine sahip mikroorganizmaların gelişmesine ve yayılımına neden olmaktadır. Sıklıkla betalaktamazlar, tetrasiklinler, makrolidler, aminoglikozidler, sülfonamidler ve kinolonlar hayvanlarda tedavi veya profilaksi amacı ile kullanılmaktadır. Hayvan yemlerine antibiyotik karıştırılması da önemli bir sorundur. Hayvan kaynaklarından kinolon dirençli kampilobakter, kinopristin/dalfopristin dirençli enterokok, çoğul ilaç dirençli salmonella suşları izole edilmiştir. Hayvanlarda antibiyotik kullanımı sonucu dirençli mikroorganizmalarla konramine olmuş, hayvan ürünlerinin kullanımı insanlarda infeksiyonlara neden olabilir. İnsanlarda patojenik olmayan dirençli mikroorganizmaların seleksiyonu ve bunlarla hayvan ürünlerinin kontaminasyonu sonucu insanlarda bu mikroorganizmalarda bulunan direnç genleri insanların barsak florasında kommensal olarak bulunan mikroorganizmalara transfer olabilir. Bir diğer sorun ise hayvan ürünlerinde kalmış olan antibiyotiklerin, hayvan ürünlerinin yenilmesi sonucu insan vücuduna alınması ve dirençli bakteri seleksiyonuna neden olmasıdır.

Öneriler

Antibiyotik direncinin gelişmesinin ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla rasyonel antibiyotik kullanımı ilkelerine uyulmalı, gereksiz antibiyotik kullanımından, uygun-suz profilaksiden kaçınılmalıdır. Antibiyotiklerin akılcı kullanımının yanısıra infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması dirençli mikroorganizmaların yayılımını önleyecektir. Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların önlenmesinde diğer bir yol ise immunizasyona önem verilmesidir. Çocukluk çağı aşılama için yer alan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* aşısının yapılması dirençli suşlarla gelişebilecek solunum yolu infeksiyonlarının ve menenjitin önlenmesinde etkilidir. Özellikle risk altındaki kişilere grip aşısının yapılması influenza infeksiyonunu önlemenin yanısıra hastalık seyrinde gelişen stafillokok pnömonisini de önleyecektir.

Kaynaklar

1. Akova M. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. (eds). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2003: 67-73.
2. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (1 Suppl): 1-45.
3. Ball P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: doubts and certainties. Am J Med 1999; 107 (1A): 77S-85S.
4. 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(Suppl): 37-42.
5. Başustaoğlu A, Aydoğan H, Beyan C, Yalçın A, Ünal S. First glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolate from blood culture in Ankara, Turkey. Emerg Infect Dis 2001; 7: 160-161.
6. CDC Update. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. United States 1997. MMWR 1997; 46: 813.
7. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, ve ark. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991; 115: 585-590.
8. Cohen FL. Microbial resistance to drug therapy: a review. Am J Infect Control 1997; 25: 51-64.
9. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum Beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23 (3): 163-167.
10. Coutero LO, Wey BS, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 32-37.
11. Çınar T, Leblebicioğlu H, Sünbül M ve ark. Enterokoklarda yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncinin araştırılması. Flora 1999; 4: 114-119.
12. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 851-865.
13. Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 236-248.



14. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall G, (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 2th ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1999: 1243-1264.
15. Goldman DA, Klinger JD. *Pseudomonas cepecia*: biology, mechanisms of virulence, epidemiology. *J Pediatr* 1986; 108: 806-812.
16. Gross A. Potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 803-812.
17. Harwell JI, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117 (2): 530-541.
18. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H ve ark. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-1673.
19. Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL, Feldman S. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41 (6): 373-390.
20. Houghton D. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: understanding the problem. *AACN Clinical Issues* 2002; 13: 410-420.
21. Jacoby GA. Antimicrobial-resistant pathogens in the 1990s. *Annu Rev Med* 1996; 47: 169-179.
22. Klugman KP, Madhi SA. Emergence of drug resistance: impact on bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 637-646.
23. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79: 555-560.
24. Lavin BS. Antibiotic cycling and marketing into the 21st century: A perspective from the pharmaceutical industry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(Suppl): S32-S35.
25. Lawson DH, MacDonald S. Antibacterial therapy in general medical wards. *Postgrad Med J* 1977; 53: 206-309.
26. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Esen Ş, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. *J Chemother* 2002; 14 (2): 140-146.
27. Leblebicioğlu H, Canbaz S, Pekşen Y, Günaydın M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother* 2002; 14: 181-184.
28. Leblebicioğlu H, Nas Y, Eroğlu C ve ark. Detection of extended spectrum B-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Chemotherapy* 1999; 11: 103-106.
29. Leblebicioğlu H, Ünal S. The organization of hospital infection control in Turkey. *Journal Hospital Infection* 2002; 51: 1-6.
30. Leblebicioğlu H. Polimikrobiyal Enfeksiyonlarda Tedavi ve Ampisilin-sulbaktam Kullanımı. *Flora* 2004;9(Ek 2):3-11.
31. Leblebicioğlu H. Yeni patojenlerin gündeme gelmesinde antibiyotik Kullanımının rolü. Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar 2003;1: 9-17.
32. Levy S.B. Balancing the drug-resistance equation. *Trends Microbiol* 1994; 10: 341-342.
33. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum B-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409-424.
34. Livermore DM. Clinical significance of B-lactamase induction and stable derepression in Gram negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439-445.
35. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (11): 1405-1433.
36. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *Journal of Infectious Diseases* 1988; 157: 868-876.
37. McDermott PF, Zhao S, Wagner DD, Simjee S, Walker RD, White DG. The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal Biotechnology* 2002; 13: 71-84.
38. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: S19-S45.
39. Mett H, Rosta S, Schacher B, Frei R. Outer membrane permeability and B-lactamase content in *Pseudomonas maltophilia* clinical isolates and laboratory mutants. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 765-769.
40. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119: 353-358.
41. Panillo A, Culver DH, Gaynes RP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals. 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 13: 582-586.
42. Pedersen G, Schonheyder HC, Steffensen FH, Sorensen HT. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (1): 119-126.
43. Pitout J, Sanders C, Sanders WJ. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103:51-59.
44. Quinn JP, Studemeister AE, Di Vincenzo CA, Lerner SA. Resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical experience and biochemical mechanisms. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 892-898.
45. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 499-503.
46. Seifert H, Baginski G, Schulze E, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 750-753.
47. Shay LA, Alison F. The current state of infectious disease: A clinical perspective on antimicrobial resistance. *Lippincott's Primary Care Practice* 1999; 3: 1-18.
48. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300-304.
49. Tolun V, Küçükbaşmac O, Torumkuney-Akbulut D, et al. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (1): 72-75.
50. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1268-74.
51. Vahaboğlu H, Coşkun F, Tansel O ve ark. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol* 2001; 50: 642-5.
52. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G ve ark. Widespread detection of PER-1 type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41: 2265-2269.
53. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, ve ark. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
54. Vural T, Şekercioğlu AO, Ögünç D ve ark. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu. *ANKEM Dergisi* 1999; 13: 1-4.
55. Wu PJ, Shannon K, Philips I. B-lactamases and susceptibility to B-lactam antibiotics in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 868-871.
56. Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999; 115: 24-27.