

# Antibiyotiklere Dirençte Yeni Eğilimler

Belma Durupınar

## Giriş

Antibiyotik direnci günümüzde hastane ve toplumda giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. 1930'lar da sülfonamidlerin keşfi, sonraki yıllarda penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması ile antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların çoğu kontrol altına alınabilmiştir. Ancak mikroorganizmalar bu savaşta yenilgiyi kabullenmemiş ve her yeni çıkan antibiyotiğe değişik yollarla direnç oluşturmuşlardır. Bu durum, daha geniş etkili ve daha az toksik antibiyotiklerin bulunmasına yönelik çalışmaları artırmıştır. Mikroorganizmalar ile olan bu savaş günümüzde de bütün şiddet ve önemiyle sürmektedir.

Antimikrobiyal direncin değişik örnekleri bakteri, mantar, virus ve parazitlerde görülmektedir: klorokine dirençli *Plasmodium falciparum*, azole dirençli *Candida* türleri, metronidazole dirençli *Trichomonas*, çoklu dirençli Gram-negatif basil ve *Mycobacterium tuberculosis* ve zidovudine dirençli HIV gibi (1-6).

Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda, hastalık daha şiddetli seyretmekte, hastanede kalış süresi ve ölüm oranı daha yüksek olmaktadır. Ayrıca, daha etkili ve pahalı ilaçların gerekmesi nedeniyle tedavi maliyeti de yükselmektedir (7,8).

## Tarihçe

Mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin ilk kullanımı, 1930'lu yıllarda sülfonamidlerin, 1940'lerde penisilinlerin ve 1940'ların ortalarında da streptomisin keşfi ile başlamıştır. Penisilin direnci ilk olarak 1940'ların ortalarında saptanmıştır (7). 1950 yılında penisilin, tetrasiklin, streptomisin ve eritromisine dirençli, hastane kaynaklı *Staphylococcus aureus* salgını olmuştur. Aynı yıllarda *Klebsiella*, *Proteus* ve *Pseudomonas* türleri gibi bazı antibiyotiklere dirençli Gram-negatif organizmaların etken olduğu nozokomiyal infeksiyonlar saptanmıştır. 1950 yıllarının sonlarında gonokok kökenlerinin çoğunda sülfonamidlere direnç saptanmasına karşın halen penisilinlere duyarlı kaldıkları görülmüştür (9).

1960'lerde penisilinaza dayanıklı penisilinlerin kullanıma girmesiyle *S. aureus* infeksiyonları sorunu büyük oranda çözümlenmiştir. Sonraki yıllarda hastane infeksiyonları etkenleri arasında Gram-negatif bakteriler de önem kazanmışlardır. *Shigella* türlerinde de direnç saptanmaya başlamıştır. 1970 yıllarının sonlarında, gonokokların çoğu penisilinlere dirençli hale gelmişlerdir. Bu yıllarda özellikle penisilin, metisilin, sefalosporinler, aminoglikozidler, klindamisin, eritromisin ve diğer ajanlara dirençli hastane kaynaklı *S. aureus* infeksiyonları dikkati çekmiştir (9).

Bu dönemi, yeni kuşak sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve fluorokinolonlar gibi birçoğu geniş spektrumlu ve düşük dozlarda bakterisid etkili olan antibiyotiklerin kullanıma girmesi izlemiştir. Bu arada hastane kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *Enterococcus faecalis* infeksiyonları göz ardı edilmişlerdir (7).

1980 yıllarının sonunda, nozokomiyal çoklu dirençli *M. tuberculosis* (MDR-TB) infeksiyonları dikkati çekmiştir (10). 1990 yıllarında artık mikroorganizmalarda vankomisin gibi direnç gelişmesinin mümkün olmadığı düşünülen antibiyotiklere bile direncin varlığı kesin olarak anlaşılmıştır (9). Bugün ilaç endüstrisinde yeni ve mükemmel denebilecek antibiyotikler ile ilgili çok az çalışma bulunmakta (11,12) ve 1990'lı yıllar bazı araştırmacılar tarafından "antibiyotik sonrası dönem" olarak nitelendirilmektedir (1,13,14).

## Antibiyotiklerin Etkileri

Antibiyotiklerin etkili olabilmeleri için, bakteri hücresi içine girerek metabolize veya inaktive olmadan bakterinin belli bir fonksiyonunu inhibe etmeleri gerekmektedir. Antibiyotikler bu etkilerini belirli bir hedefi etkileyerek gösterirler. Antibiyotiklerin hedefi olan bu yapılar; bakteri hücre duvarı, hücre membranı, bakteriyel protein sentezi, biyokimyasal ve metabolik yollar, replikasyon ve diğer fonksiyonlardır. Antibiyotiklerin hedefi olan yapısal hedefler ve fonksiyonlar, Tablo 1'de görülmektedir (15,16).

## Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, basit olarak mikroorganizmanın üreme fonksiyonlarını bozan veya ölümüne neden olan bir antibiyotiğe karşı koyma yeteneğidir. Direnç mikroorganizma, antibiyotik, çevre ve hastayı ya da bunların tümünü ilgilendirir. Virülans ile ilişkisi yoktur. Dirençli kökenlerin virülansı duyarlı kökenlerden daha az olabilir (11,17,18).

## Direnç Gelişimi

Antibiyotik direncinin gelişmesinde antibiyotiklerin seçici etkisi ve antibiyotik direnç genlerinin varlığı önemlidir (7). Günümüzde penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, makrolidler ve aminoglikozidler gibi oldukça fazla sayıda antibiyotik kullanımda bulunmaktadır. Bu antibiyotikler bazı ülkelerde reçetesiz olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak fazla miktarda kullanılırlar. Bazı ülkelerde de hayvanlarda üremeyi artırmak amacıyla yaygın kullanımları söz konusudur. Özellikle yoğun bakım birimleri gibi antibiyotik kullanım oranının yüksek olduğu yerlerde antibiyotik direncin sık olarak söz edilir (1,2).

Antibiyotik direncinin gelişmesinde rol oynayan üç temel mekanizma olup, bu mekanizmalar: [1] hücre içine giren antibiyotik miktarının azalması; [2] antibiyotiğin detoksifiye edilmesi; [3] antibiyotiğin hedefinde değişikliklerdir.

**Tablo 1. Antibiyotiklerin Etki Mekanizması**

Antibiyotik	Örnek
Hücre duvarı sentezinin inhibe edilmesi	Vankomisin, sefalosporinler, penisilinler, karbapenemler
Protein sentezinin inhibe edilmesi	
50S ribozomal yapı	Kloramfenikol, eritromisin
30S ribozomal yapı	Kanamisin, tetrasiklin
Folik asid sentezi ve metabolizmasının inhibe edilmesi	
DNA giraz	Kinolonlar
RNA sentezi	Rifampisin

(7,19). Mikroorganizmalar bu mekanizmalardan birini veya birkaçını kullanarak etki mekanizmaları farklı olan antibiyotiklere direnç kazanabilmektedirler. Tablo 2’de mikroorganizmalarda görülen direnç mekanizmaları ve örnekleri görülmektedir.

#### Hücre İçine Giren Antibiyotiğin Azalması

Antibiyotiklerin etki göstermeleri için hücre içine penetre olmaları gerekir. Bu yolla direnç gelişmesi çok güçlü olmayıp, sıklıkla antibiyotiğin dozunun artırılması ile önlenmektedir. Ancak, diğer direnç mekanizmaları ile birlikte olduğunda önemli olmaktadır.

Hücre içindeki antibiyotik miktarının azalmasında daha etkili olan diğer yol ise, aktif pompalama ile antibiyotiğin hücre dışına atılmasıdır. Tetrasikline dirençli olan mikroorganizmalarda direnç gelişimi bu yolla olmaktadır. Dirençli kökenler bu şekilde tetrasiklinin terapötik dozunun 100 katına dayanıklı olabilmektedirler. Aktif pompalama sistemi, makrolidler gibi birbirleriyle ilişkili olmayan antibiyotiklere direnç gelişmesinde de önemli rol oynamaktadır.

#### Antibiyotiğin Detoksifiye Edilmesi

Dirençli bakteri antibiyotiği yıkan veya modifiye eden bir enzime sahip olabilir. Örneğin  $\beta$ -laktamazlar, penisilin ve sefalosporinlerin  $\beta$ -laktam halkasındaki amid bağını parçalayarak bu ilaçları inaktive ederler. Günümüzde her biri farklı direnç genlerince kodlanan birden fazla  $\beta$ -laktamaz enzimi tanımlanmıştır.

#### Antibiyotiğin Hedefinde Değişiklik

Antibiyotikler, bakterinin üremesini spesifik bir bileşeni ile etkileşerek inhibe edebilirler. Antibiyotiğin hedefindeki bir değişiklik sonucu bakteri direnç kazanabilir. Hedefteki değişiklik sonucu direnç gelişmesi en sık görülen direnç me-

kanizmalarından birisidir. Örneğin kinolonlardan siprofloksasine direnç, DNA giraz enziminin inhibe edilmesi sonucu oluşur. Bazı bakteriler ise, antibiyotiğin etkisinden yeni, alternatif bir hedef oluşturarak kurtulurlar. Standart trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonu, bakterinin yaşamsal önemi olan kromozomun replikasyonunda rol oynayan enzimleri inhibe eder. Bazı kökenler trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonuna bağlanan farklı bir enzim yaparlar ve böylece metabolik yolda görev alan enzim serbest olarak aktivitesini gösterebilir. Tablo 3’te çeşitli antibiyotiklere direnç geliştirdiği saptanan mikroorganizmalara ait örnekler görülmektedir.

#### Hastane ve Toplumda Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci ile ilgili uzun süren gözlemler sonucunda önemli bazı sonuçlar elde edilmiştir. [1] Direnç, yoğun antibiyotik kullanımının kaçınılmaz bir sonucudur; ancak, oluşma zamanını ve şeklini önceden kestirmek güçtür. *Streptococcus pneumoniae*’de penisilin direnci, *Enterococcus faecium* türlerinde vankomisin direnci, stafilokoklarda kinolon direnci, *Candida*’larda flukonazol direnci bu antibiyotiklerin yaygın kullanımlarının bir sonucudur. [2] Bir antibiyotiğe dirençli mikroorganizmada direnç genellikle çokludur. Örneğin, *Enterobacter* türlerindeki indüklebilir  $\beta$ -laktamaz, tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençten sorumludur. [3] Birçok mikroorganizmada yüksek düzeyde direnç gelişmesi, düşük düzeyde direnç gelişmesinden sonradır. Bu nedenle antibiyotiğin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), in vitro duyarlılık testleriyle duyarlı ve dirençli mikroorganizmaları ayıran eşik değere kademeli olarak ulaşır (1).

Hastane infeksiyonlarına neden olan etkenlerle, toplumda kazanılmış infeksiyonların etkenleri farklılık gösterir (1,7). Örneğin, toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda, özellikle antibiyotiklere dirençli *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve son yıllarda *S. pneumoniae* kökenleri dikkati çekerken; hastane infeksiyonlarında, metisiline dirençli stafilokoklar,  $\beta$ -laktamaz yapan *Enterobacteriaceae* türleri, glikopeptide dirençli enterokoklar ve çoklu dirençli *M. tuberculosis* kökenleri önemli olmaktadır (Tablo 4).

#### Toplumdan Kazanılmış İnfeksiyon Etkenleri

##### *Streptococcus pneumoniae*

*S. pneumoniae*, otitis media, pnömoni, bakteriyemi, menenjit, bronşit, endokardit, septik artrit gibi ciddi infeksiyonlara neden olan bir patojendir (20,21). Ayrıca çocuklarda daha yüksek oranda olmak üzere, erişkinlerin nazofarinks mukozasında %40 oranında bulunur. Yenidoğanlar yaşamlarının ilk iki yılı içinde *S. pneumoniae* ile %100 oranında kolonize olurlar (22,23). Özellikle

**Tablo 2. Direnç Mekanizmaları**

Direnç Tipi	Antibiyotik Grubu
Hücre içine giren antibiyotiğin azalması	$\beta$ -laktamlar, kinolonlar, kloramfenikol, kinolonlar, tetrasiklinler
Antibiyotiğin detoksifiye edilmesi	$\beta$ -laktamlar, aminoglikozidler, kloramfenikol
Hedef değişikliği	$\beta$ -laktamlar, kinolonlar, rifampisin, sülfonamidler

**Tablo 3. Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Gelişimi Saptanan Bakteriler**

Antibiyotik	Bakteri
Penisilinler	<i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> spp. <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
Sefalosporinler	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>E. cloacae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>M. organii</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>S. typhimurium</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>
Monobaktam ve Karbapenemler	
Aminoglikozidler	<i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>
Kloramfenikol	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>H. influenzae</i>
Makrolidler	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Kinolonlar	<i>Enterococcus</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>A. baumannii</i>
Glikopeptidler	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
Sülfonamid-trimetoprim	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Tetrasiklinler	<i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>V. cholerae</i>

yenidoğanlar, çocuklar ve yaşlılarda infeksiyon riski yüksektir (7). Geçmişte *S. pneumoniae* infeksiyonları tanısı zor, ancak tedavisi kolay olan infeksiyonlar olmuşlardır. Hızlı, duyarlı ve özgül tanısal testlerin bulunmaması nedeniyle tedavi ampirik olmuştur (7,20,23).

Penisilin dirençli *S. pneumoniae* kökenleri son 25 yıldır sorun olmakta ve penisilin yanı sıra eritromisin, klindamisin, kloramfenikol ve sefotaksim gibi pek çok antibiyotiğe de dirençli olan kökenler rapor edilmektedir (24,25).

Penisiline dirençli *S. pneumoniae* kökenlerinin ilk bildirimi

(PBP)'lerdeki değişiklik sonucu oluşur (28). Molekül ağırlığı yüksek olan 5 PBP (1A, 1B, 2A, 2B ve 2X) ve molekül ağırlığı düşük PBP 3 bulunur (29,30). Yüksek molekül ağırlığıdaki PBP'lerdeki değişiklikler penisilin direncine neden olurken, PBP 3'teki değişikliğin direnç gelişimine etkisi yoktur. Dirençli kökenlerde PBP'lerdeki değişikliğin mutasyon ve seleksiyon ile ilişkili olmayıp, homolog rekombinasyon ile ilgili olduğu gösterilmiştir (28,29). Duyarlı kökenlerde PBP'leri kodlayan genler üniform, dirençli kökenlerde ise mozaik yapıda ve farklı DNA içermektedir. Dirençli kökenlerin infeksiyonun tipine ve coğrafi duruma göre farklılık göstermesine karşın, 6 serotipe (6A, 6B, 14, 19A, 19F ve 23F) ait olması direncin klonal yayılımını düşündürmektedir (11,26,28). Dirençli klonların yayılmasında popülasyonun hareketi de önemli bir faktördür (26-28).

Penisiline dirençli (MİK  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ) olan kökenler çoklu dirence sahip olup, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, sefotaksim ve seftriakson dahil 3. kuşak sefalosporinler ve kloramfenikole de dirençlidirler. Eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozid direnç determinantları (*ermB*, *tetM*, *aphA3*) Tn1545 transpozonu üzerinde saptanmıştır (24,28,30-32).

Eritromisin direnç geninin bazı *E. coli* ve *Klebsiella* türlerine ait kökenlerle ortak; *tetM* geninin dirençli *Haemophilus* ve *Neisseria* türlerinde de tanımlanmış olması; aminoglikozid direncinin stafilokok, *E. faecalis* ve *Helicobacter* kökenlerinde de saptanmış olması ilginçtir (28).

Pnömonoklarda sefalosporinler gibi diğer

**Tablo 4. Antibiyotik Direnci****Toplumdan kazanılmış infeksiyon etkenleri**

*S. aureus* (penisilin direnci)  
*Salmonella* spp. (ampisilin direnci)  
*Shigella* spp. (ampisilin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol direnci)  
*H. influenzae* (ampisilin direnci)  
*N. gonorrhoeae* (penisilin direnci)  
*S. pneumoniae* (penisilin direnci)  
*M. tuberculosis* (izoniazid ve/veya rifampisin direnci)

**Hastane infeksiyonu etkenleri**

*S. aureus* (metisilin direnci)  
Koagülaz-negatif stafilokoklar (metisilin direnci)  
*Enterobacteriaceae* (sefalosporinler, aminoglikozidler, trimetoprim-sülfametoksazol direnci)  
*P. aeruginosa* (aminoglikozidler, fluorokinolonlar, imipenem, seftazidim, geniş spektrumlu penisilin direnci)  
*E. faecium* (vankomisin direnci)  
*M. tuberculosis* (izoniazid ve/veya rifampisin direnci)

$\beta$ -laktam antibiyotiklere yüksek düzeyde direnç gelişmesi, penisilin direncinin aksine, 1A ve 2X PBP'lerindeki değişiklik sonucu ortaya çıkar. Diğer PBP'lerin sefalosporinlere doğal olarak afiniteleri düşüktür (28,29).

Çoklu dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek az sayıdaki seçenektan biri de glikopeptid antibiyotiklerden vankomisindir. Enterokok kökenlerinde vankomisin direnç genlerinin saptanması ve bu genlerin transforme edilebilme özellikleri nedeniyle, çoklu dirençli pnömokoklarda da vankomisin direnci yakın bir gelecekte ortaya çıkabilir.

Penisiline dirençli *S. pneumoniae* prevalansının giderek artması nedeniyle, Gram boyaması ve/veya kültürü pozitif olan kan, serebrospinal sıvı, orta kulak sıvıları ve balgam gibi örneklerde penisilin duyarlılığının mutlaka test edilmesi gerekir. Penisilin için saptanan MİK değerleri  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$  ise duyarlı; 0.1-1  $\mu\text{g/ml}$  ise orta düzey dirençli;  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  ise yüksek düzey dirençli kabul edilir. MİK değeri 0.06  $\mu\text{g/ml}$  olan bazı kökenlerde PBP'lerdeki değişikliğe bağlı olarak direnç gelişimi sonucu menenjit ve otitis media gibi olgularda klinik olarak dirençle karşılaşılabılır (28,31,32).

Penisiline dirençli *S. pneumoniae* şüphesinde, duyarlılık testlerinde kloramfenikol, makrolidler ve trimetoprim-sülfametoksazol, duyarlılığına da bakılmalıdır. Diğer taraftan duyarlılık paternlerinin bölgesel farklılığı unutulmamalıdır. Örneğin mikroorganizma penisiline duyarlı iken, makrolidler veya trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilişkili olmayan diğer antibiyotiklere dirençli olabilmektedir. Genel olarak penisiline duyarlılık saptandığında ilave test gerekmemektedir. Bununla beraber dirençli kökenlerde sefotaksim ve seftriakson gibi sefalosporinler de test edilmelidir. Oral sefalosporinlerin sefuroksim aksetil dışında klinik olarak direnç söz konusu değilse test edilmelerine gerek yoktur (33).

Penisilin duyarlılığının saptanmasında disk difüzyon, Etest, buyyon mikrodilüsyon ve ticari mikrodilüsyon testlerinden yararlanılır. Disk difüzyon testinde 1  $\mu\text{g}$ 'lık oksasilin diskleri kullanılır. İnhibisyon zonu  $< 20$  mm ise, sefotaksim ve seftriakson ile birlikte penisilin G duyarlılığına da bakılmalıdır (34). Sefotaksim ve seftriakson duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle araştırılabilirse de MİK değerlerinin saptanmasında Etest önerilmektedir (33,34).

Menenjit olguları gibi duyarlılık testi sonuçlarının kısa sürede alınması gereken olgularda, disk difüzyon ve Etest, başlangıç oksasilin taraması yerine kullanılabilir ve sonuçların 6-8 saat içinde alınması olanaklı olur (28,32-34).

### ***Haemophilus influenzae***

*H. influenzae*, *S. pneumoniae* gibi solunum yoluyla geçen Gram-negatif bir bakteridir. Çocuklarda ve yaşlılarda menenjite neden olan önemli bir etkenidir. Ampisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol ve bazı kökenlerde florokinolonlara ve tetrasiklinlere direnç bildirilmiştir (7).

*H. influenzae*'de plazmide bağlı direnç ilk olarak 1974 yılında tanımlanmıştır. Ampisilin direnç oranı bölgelere göre %1-64 arasında değişir (35). *H. influenzae*'de en önemli direnç  $\beta$ -laktam direnci olup,  $\beta$ -laktamaz yapımı son 20 yılda giderek artmıştır.  $\beta$ -laktamaz yapım oranı dünyada %25-30, ülkemizde ise %8-25 arasında değişmektedir (27).  $\beta$ -laktamaz dışı direnç oranının saptanması  $\beta$ -laktamaz yapı-

mının rutin testlerle saptanamaması nedeniyle zordur.  $\beta$ -laktama dirençli bazı kökenler  $\beta$ -laktamaz-negatif olup, bu kökenlerde direnç, PBP'lerdeki değişikliğe bağlıdır (35-38).  $\beta$ -laktamaz negatif kökenlerde ampisilin veya sefuroksime direnç bu şekilde gelişebilmektedir (35).

*H. influenzae*'de en önemli  $\beta$ -laktamaz TEM-1 olup,  $\beta$ -laktamaz-pozitif kökenlerde %80 oranında bulunur (36,38).  $\beta$ -laktamaz-pozitif kökenler,  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonları ve sefalosporinlere duyarlıdır. *H. influenzae*'de saptanan diğer  $\beta$ -laktamaz da ROB-1'dir. Bazı çalışmalarda %8 oranında saptanmıştır (37). DNA dizi analizlerinde her iki  $\beta$ -laktamazın Bush grup 2b sınıfından, Ambler sınıf A enzimleri oldukları saptanmıştır (38). TEM-1 ve ROB-1 plazmide bağlı ve transfer edilebilir enzimlerdir. Son yıllarda *H. influenzae*'de VAT-1 adı verilen yeni bir  $\beta$ -laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimin oranı halen belli olmayıp, değişik bölgelere ait kökenlerde saptanabilmektedir (39). Henüz gen dizisi saptanmamışsa da, biyokimyasal bulgular Bush grup 1, Ambler sınıf C  $\beta$ -laktamaz olduğunu göstermektedir. VAT-1, sefalosporinaz aktivitesine sahiptir ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine (klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam) dirençten sorumludur (40).

Eritromisinin, *H. influenzae*'ya etkisi çok azdır. Azitromisinin etkinliği daha fazladır (41). Kloramfenikol ve tetrasikline %5'in altında direnç bildirilmektedir. Kloramfenikole direnç, kloramfenikol asetil transferaz yapımı veya permeabilite azalması; tetrasiklin direnci ise, tetrasiklinin enerjeye bağımlı olarak hücre dışına atılması yoluyla gelişir (42). Kloramfenikol ve tetrasiklin direncini kodlayan genler, plazmide bağlı ve transpozonlar ile ilişkilidir (43). Trimetoprim azalmış duyarlılık, kromozomal dihidrofolat redüktaz yapımındaki değişiklikler ile ilişkili olup, % 9.6 olarak rapor edilmiştir (44). *H. influenzae*'nin bazı kökenlerinde kinolon direnci de saptanmakta, ancak siprofloksasin ve diğer kinolonlara direncin henüz düşük oranda olduğu bildirilmektedir (38).

### ***Moraxella catarrhalis***

*M. catarrhalis*, alt solunum yollarının normal florasında bulunan, ancak insan patojeni olarak rolü henüz yeni tanımlanmış olan bir mikroorganizmadır. Günümüzde halen ampisilin ve trimetoprim dışında diğer antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmektedir.  $\beta$ -laktamaz pozitiflik oranı %80 üzerindedir. *M. catarrhalis*'te  $\beta$ -laktamaz yapımı 1977 yılına kadar saptanamamıştır. Daha sonraları  $\beta$ -laktamaz genlerinin hızlı yayılımı ya da daha duyarlı yöntemlerin kullanımına bağlı olarak dramatik bir artış göstermiştir. *M. catarrhalis*'te BRO-1 ve BRO-2 adı verilen iki  $\beta$ -laktamaz saptanmıştır. Diğer  $\beta$ -laktamaz enzimlerinin aksine BRO enzimlerinin aynı enzimin değişik formları oldukları, ek olarak BRO-1 ve BRO-2'den farklı, BRO-3 adı verilen üçüncü bir enzimin varlığı gösterilmiştir (45,46). BRO enzimleri ampisilin direncinden sorumludurlar.  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır (46). BRO enzimlerini kodlayan genler kromozom üzerinde lokalize olmalarına karşın, BRO  $\beta$ -laktamaz transferinin gösterilmiş olması bu genlerin, konjugatif transpozonlar içinde yer aldığını düşündürmektedir (47). *M. catarrhalis*'te genel olarak trimetoprim direnç var olmakla birlikte bu direncin mekanizması bilinmemektedir.

### **Neisseria Türleri**

Direnç gelişimi söz konusu olan diğer bir patojen, *N. meningitidis*'tir. Menenjit ve bakteriyemi etkeni olan bu patojen endemik olarak bulunur ve özellikle B ET5 kökeni kaygı vericidir. Genellikle penisilinlere duyarlıdırlar.  $\beta$ -laktamaz yapımından sorumlu plazmidleri taşıyan kökenler saptanmıştır (48,49). Bazı ülkelerde B grubu meningokok-sik hastalıklara karşı aşı kullanılmaktadır (38).

Diğer patojen *N. gonorrhoeae* olup, cinsel yolla bulaşan gonore etkenidir. Son yıllarda penisilin, tetrasiklin, kinolonları içeren çoklu direnç söz konusudur. Yüksek penisilin direnci PBP'lerdeki değişikliğe bağlıdır. TEM  $\beta$ -laktamazı yapımı %50 civarındadır. Yüksek oranda tetrasiklin direnci streptokoksik *tetM* geni ile ilişkilidir (38).

### **Enterik Patojenler**

Toplumdan kazanılmış diyareler özellikle çocuklarda önemli bir problemdir. Enterik patojenlerden *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri ve *E. coli*'de direnç gelişimi bildirilmiştir. *Shigella dysenteriae*'nin etken olduğu epidemiler ise bildirilmeye devam etmektedir. *Shigella* türlerinde, ampisilin, kloramfenikol ve yüksek oranda trimetoprim-sülfametoksazol direnci bildirilmiştir. *Salmonella* türleri, dışkı-ağız yoluyla bulaşır ve *Salmonella typhi* dışında çocuk, yaşlı ve düşünlüğü olanlar hariç terapi gerektirmezler. *Salmonella* türlerinde özellikle ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç artışı rapor edilmektedir. TEM  $\beta$ -laktamazı yapımına bağlı olarak sefalosporinlere direnç saptanmıştır. Enterik patojenlerden *E. coli* için fekal taşıyıcılık oranının Amerika'da %50 dolaylarında olduğu bildirilmiştir. Dirençli *E. coli* taşıyıcısı olan bu kişiler direnç genleri ve direnç elemanlarının kaynağını oluştururlar (7).

### **Hastane İnfeksiyonu Etkenleri**

Hastanelerde antibiyotik direnci ile ilgili ilk bildirim 1950'li yıllarda, penisiline dirençli *S. aureus*'ün bildirimidir. Bugün hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri, koagülaz-negatif stafilocoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *Candida* türleri, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve diğer Gram-negatif bakterilerdir. Direnç problemi olan önemli bakteriler aşağıda tartışılmıştır.

### **Metisiline Dirençli Stafilocoklar**

*S. aureus*, hastane kaynaklı bakteriyemi, dekübitus ülserleri gibi yara infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları ve pnömoni etkeni olan Gram-pozitif bir bakteridir. *S. epidermidis* gibi koagülaz-negatif stafilocoklar ise, özellikle kalp kapağı gibi prostetik gereçler bulunan hastalarda infeksiyona neden olan önemli bir nozokomiyal patojendirler (7). MRSA infeksiyonları 1970'lerin sonlarına doğru önce Avrupa, daha sonra Amerika olmak üzere endemik olarak sıklıkla görülmeye başlamıştır (50). MRSA daha az sıklıkta olmak üzere toplum kaynaklı infeksiyonlarda da etken olabilir. Bu infeksiyonlarda fatalite oranı %20-84 arasında değişmektedir (50). Yaklaşık olarak nozokomiyal infeksiyonların 2/3'ü yoğun bakım birimlerinde görülür. MRSA için risk faktörleri, hasta bakım odalarının koşulları, nazal kolonizasyon, yaş, kateter gibi gereçlerin kullanımınıdır. Metisiline dirençli stafilocokların kolonizasyon veya infeksiyon oluşturmada hastalara ait risk faktörleri, uzun süreli

hospitalizasyon, çeşitli antibiyotiklerle ve uzun süreli tedavi, metisiline dirençli stafilocoklarla kolonize veya infekte hastalarla aynı kapalı ortamda bulunma gibi faktörleri içermektedir (51,52). Yenidoğan ve erişkin yoğun bakım ve yakın birimlerindeki hastalar için bu risk oldukça yüksektir (51).

Metisilin direnci hem koagülaz-negatif stafilocoklar, hem de *S. aureus*'ta saptanmıştır. MRSA kökenlerinin çoğu aynı zamanda eritromisin, sefalosporinler, imipenem, tetrasiklin, klindamisin, aminoglikozidler ve mupirosin gibi topikal ajanlara dirençlidirler (7). Fluorokinolonlara da direnç görülmekte ve tedavide vankomisin tek seçenek olarak kalmaktadır (50,53).

Stafilocoklarda metisilin direnç mekanizması, *mecA* geni tarafından kodlanan PBP 2a veya 2' sentezi yoluyla oluşur ve MRSA kökenlerinin tümü bu gene sahiptir. Fenotipik direnç popülasyonda homojen veya heterojen olarak gözlenir. [1] Homojen direnç, yüksek düzeyde dirence neden olur; ancak daha az sıklıkta gözlenir (54,55). Popülasyondaki tüm bakteriler *mecA* genini taşırlar. [2] Heterojen direnç, klinik uygulamada daha sık görülen, çevre koşullarından etkilenmesi nedeniyle tespiti güç olan direnç türüdür.  $10^6$  ya da  $10^8$  bakteriden birinde saptanabilir (54-57).

Son yıllarda  $\beta$ -laktamaz negatif olup, *mecA* geni taşımadıkları halde, metisiline dirençli kökenler saptanmıştır. Çok az sayıdaki bu izolatlarda, mevcut PBP'lerin  $\beta$ -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösterdikleri görülmüştür. Bu tip direnç gösteren kökenlere "moderate" *S. aureus* (MODSA) denilmektedir. "Moderate" direnç klinik izolatlarda PBP 3'e bağlanmanın azalmasına bağlı olarak bulunmuş ve spesifik olarak sefaleksim, sefradin veya sefaklor için rapor edilmiştir (58,59).

Stafilocoklarda aşırı  $\beta$ -laktamaz üretimine bağlı direnç 1984 yılında tanımlanmıştır. Metisiline sınırdan direnç gösteren bu kökenler, "borderline" *S. aureus* (BORSA) olarak adlandırılmışlardır. Penisilinaza dayanıklı penisilinler aslında stafilocokların penisilinaz enzimlerinin hidrolitik etkilerine dayanıklıdırlar. Ancak bazı stafilocok kökenleri aşırı miktarda  $\beta$ -laktamaz oluşturarak, metisilini yavaş fakat önemli ölçüde parçalarlar (54,55,60,61).

Metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının kontrolünde önemli noktalar, [1] nozokomiyal kökenlerin identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin erken ve doğru olarak belirlenmesi, [2] taşıyıcı olabilecek hasta ve personelin saptanması, [3] infekte hastaların izolasyonu, [4] dermatitli ve aynı epidemik kökenle kültür pozitifliği saptanan personelin ayrılması, [5] epidemik kökenle kontamine bölgelerde dezenfeksiyon ve el yıkama donanımlarının takviye edilmesi, [6] epidemik kökenle infekte hastaların mümkünse taburcu edilmesi, [7] sterilizasyon ve hemşirelik tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi, [8] epidemik kökenlerin saptanması durumunda medikal kayıtlarda bunlarla ilgili bilgilerin bulunmasıdır (62).

### **Enterokoklar**

Enterokoklar, kadın genital sistemi ve gastrointestinal sistemin normal florasında bulunan Gram-pozitif koklardır. Endokardit, yara ve üriner sistem infeksiyonları ve septisemi gibi ciddi infeksiyonlara neden olurlar. Hastane infeksiyonlarına neden olan etkenler arasında ikinci, kan kültürle-

**Tablo 5. Vankomisin Dirençli Enterokokların Özellikleri**

Fenotip ve Tür	MİK (µg/ml)		Direncin Transferi	Mekanizma
	Vankomisin	Teikoplanin		
<b>Kazanılmış Direnç</b>				
<b>VanA</b>				
<i>E. faecium</i>	>64	>16	+	Transpozon
<i>E. faecalis</i>				
<b>VanB</b>				
<i>E. faecium</i>	8-64	<1	+	Kromozomal
<i>E. faecalis</i>				
<b>VanD</b>				
<i>E. faecium</i>	8-32	<1	-	Kromozomal
<i>E. faecalis</i>				
<b>İntrensek Direnç</b>				
<b>VanC</b>				
<i>E. gallinarum</i>	8-32	<1	-	Kromozomal
<i>E. casseiflavus</i>				

rinden izole edilen patojenler arasında ise üçüncü sırada yer alırlar (7). Enterokoklar hastaların normal florasında bulunur ve enfeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır. Bazı kökenlerin hastalar ve hastaneler arasında yayıldığı görülür. Hastane personeli çoklu dirençli enterokokları ellerinde veya dışkılarında taşıyarak hastalara geçişte kaynak oluşturabilir.

Enterokok kökenlerinin çoğu intrensek olarak penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, monobaktamlar, trimetoprim-sülfametoksazol ve makrolidlere dirençlidirler. Son yıllarda vankomisine de artan oranda direnç bildirilmektedir (7,38). Vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri'nde giderek artan oranda görülmekte ve bu enfeksiyonlarda *E. faecalis* ve daha az oranda da *E. faecium* etken olarak saptanmaktadır (38). 1989-1993 yılları arasında VRE oranı hastanelerde % 0.3'ten % 7.9'a, yoğun bakım birimlerinde ise % 0.4'ten % 13.6'ya yükselmiştir (63). VRE ve diğer enterokok enfeksiyonları çeşitli faktörler ile ilişkilidirler. Bu faktörler, ciddi hastalık veya immün yetmezlik gibi hastaya ait özellikler, intraabdominal veya kardiyotorasik cerrahi girişimler, santal venöz kateterler, idrar sondaları, uzun süreli hospitalizasyon, çoklu antibiyotik kullanımı, coğrafi dağılım ve infekte kişiye yakınlıktır (63,64). VRE hastadan hastaya, direkt veya geçici olarak hastane personelinin elleriyle, kontamine çevresel yüzeyler veya hasta bakımında kullanılan elektronik termometre gibi aletler ile de geçebilmektedir (38). İdrar sondası takılırken hastanın rektal veya perianal bölgesinden mesaneye bulaşma olasılığı nedeniyle aseptik teknikler önemli olmaktadır.

Enterokoklarda vankomisin direnci dört grup altında incelenir: VanA, VanB, VanC ve VanD. Direnç tipi, vankomisin direnç düzeyine, indüklenebilirliğine, diğer bakteri türlerine geçme özelliğine göredir. Direnç tipleri ve özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Enterokok enfeksiyonlarının %85-90'ında etken *E. faecalis*'tir ve vankomisin ile tedavi edilebilir. Ancak vankomisine dirençli *E. faecium* kökenleri henüz

aktif bir antibiyotik bulunmaması nedeniyle tedavide sorun oluşturlar. Teikoplanin ve Synercid® (kinupristin/dalfopristin) veya rifampisin, siprofloksasin ve gentamisin gibi antibiyotik kombinasyonları tedavide kullanılabilir (11,65).

Enterokoklarda vankomisin direncinin yayılımının önlenmesi için Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)'nin önerileri, süreyans, izolasyon ve tedavi üzerine odaklanmıştır (66). Vankomisin kullanımı, VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörü olarak rapor edilmiştir (67). Vankomisin kullanımı sınırlanarak kullanım indikasyonları belirtilmiştir. Bu indikasyonlar:

[1] β-laktam dirençli Gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, [2] β-laktamların neden olduğu allerji durumları, [3] metronidazole yanıt alınmayan veya ciddi ve hayatı tehdit eden antibiyotikle ilişkili kolitler, [4] American Heart Association tarafından belirlenmiş olan endokardit profilaksisi, [5] MRSA veya metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE)'in prevalan olduğu yerlerde prostetik implantasyon profilaksisidir. Hastane enfeksiyonlarında vankomisin rutin ampirik kullanımı MRSA epidemisi veya endemik MRSA enfeksiyonunda ciddi enfeksiyonların olduğu durumlar dışında önerilmemektedir. Toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda vankomisin kullanımı ise yukarıda belirtilen MRSA enfeksiyonu beklenen durumlar, metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocokların neden olduğu prostetik kapak hastalığı olasılığı olan hastalar ve penisiline dirençli *S. pneumoniae* insidansının yüksek olduğu bölgelerdeki akut pürülan menenjitler ile sınırlıdır.

Enterokoklarda β-laktam antibiyotiklere direnç, β-laktamaz sentezi veya PBP'lerdeki değişiklik sonucu oluşur. Her iki mekanizma da *E. faecalis* ve *E. faecium*'da saptanmıştır (68). *E. faecium*'da artmış penisilin direnci daha önceden var olan PBP 5'in aşırı üretiminden dolayıdır (68,69).

Enterokoklarda çok yüksek MİK değerine neden olan yüksek düzeyde aminoglikozid direnci de vardır. Yüksek düzeydeki bu direnç üç şekilde meydana gelebilir: [1] ribozomal direnç, [2] aminoglikozid modifiye eden enzim sentezi, [3] aminoglikozidin hücre içine alınımında bozukluk (70,71).

Enterokoklarda PBP 5'in aşırı üretimi veya β-laktamaz sentezi ile oluşan penisilin direnci ile beraber glikopeptid direnci ve yüksek düzeyli gentamisin direnci görülebilir. Direncin bu şekli en çok *E. faecium*'da gözlenmiştir (69). Enterokokların yeni direnç determinantları geliştirmesi birçok antibiyotik kullanımını kısıtlamıştır. Birçok köken tetrasiklinlere (*tetK*, *tetL*, *tetM* ve *tetO* genleri yoluyla),

**Tablo 6.  $\beta$ -Laktamlara Direnç Gelişim Yolları**

***E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*:** Ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporinler, inhibitörlü ilaç kombinasyonlarına direnç

1. Bush grup 2b  $\beta$ -laktamaz: Ampisiline direnç
2. Bush grup 2be  $\beta$ -laktamazlar (ESBL): Üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonama direnç
3. Bush grup 2br  $\beta$ -laktamazlar (IRT): İnhibitörlü ilaç kombinasyonlarına direnç
4. Yüksek düzeyde Bush grup 2b  $\beta$ -laktamaz yapımı: İnhibitör ilaç kombinasyonlarına direnç

***Enterobacteriaceae* (indüklebilir  $\beta$ -laktamaz):** Sefalosporinlere direnç

1. Yüksek düzeyde Bush grup 1  $\beta$ -laktamaz yapan mutantların seleksiyonu: Geniş spektrumlu sefalosporinlerle tedavi sırasında gelişen direnç

***Enterobacteriaceae*:** Karbapenemlere direnç

1. Karbapenemaz yapımı: *Serratia* ve *Enterobacter*
2. Yüksek düzeyde Bush grup 1  $\beta$ -laktamaz yapımı ve permeabilite azalması: *Enterobacter*
3. PBP'lerde değişiklik: *P. mirabilis*

***P. aeruginosa*:** Anti-*Pseudomonas* penisilinler, imipenem, sefalosporinlere direnç

1. Bush grup 2  $\beta$ -laktamaz yapımı: Anti-*Pseudomonas* penisilinlere direnç
2. Yüksek düzeyde Bush grup 2  $\beta$ -laktamaz yapımı: Anti-*Pseudomonas* penisilinler ve sefalosporinlere direnç
3. Dış membran porinlerinin kaybı: İmipenem direnci

makrolidlere (*erm* geni yoluyla) ve kloramfenikole (*cat* geni yoluyla) dirençlidir. Gentamisine yüksek seviyede dirençli birçok *E. faecalis* kökeni siprofloksasine de dirençlidir (69). Bunun dışında kloramfenikol, norfloksasin ve tetrasiklinin *E. faecalis* ve *E. faecium*'da aktif eflüksü de gösterilmiştir (72).

### Gram-Negatif Basiller

Gram-negatif mikroorganizmalar 1950 ve 1960'lı yıllarda hastane infeksiyonlarına neden olan önemli etkenler olmuşlardır. Bu yıllarda yeni  $\beta$ -laktamların kullanımı ile kontrol altına alınabilmişlerdir. Bugün bu ajanlara değişen oranlarda olmak üzere direnç gelişimi söz konusudur. Direnç saptanan bu mikroorganizmalar, *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Acinetobacter* türleri, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Burkholderia* türleri ve *Citrobacter* türleridir. Gram-negatif mikroorganizmalar, bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları, pnömoni ve yara infeksiyonları gibi çeşitli hastane infeksiyonlarının etkenleridirler. Nozokomiyal bakteriyemilerin % 50-60'ından sorumludurlar (1,7).

*Enterobacteriaceae*'de üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize eden  $\beta$ -laktamaz enziminin saptanması 1980'lerin sonlarında olmuştur (29). *Enterobacteriaceae*'de *Enterobacter* türleri, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* türleri ve *Serratia marcescens*'ten oluşan geniş bir grup, AmpC (Bush-Jacoby-Medeiros grup 1) enzimini üretirler. Bu mekanizma yoluyla direnç gelişmesinin bazı üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı ile korele olduğu ve stabil olarak dereprese enzim oluşturan bu türlerin oluşturduğu infeksiyonların seyri ağır olduğu görülmüştür. Son zamanlarda bu enzimi kodlayan genlerin plazmid üzerinde bulunduğu ve *K. pneumoniae* gibi diğer türlere aktarılabildiği gösterilmiştir (73). Ancak son yıllara kadar *Klebsiella*'da problemin önemi farkedilmemiş ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç ile ilgili çok az bildirim olmuştur. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) verilerinde, *K. pneumoniae* kökenlerinde 1987-1991 yılları arasında %2.6'lık bir direnç artışı bildirilmiştir (25). 1989'da

bildirilen direnç oranı %16, 1993'te ise %43'tür. Aynı dönemde *P. aeruginosa*'da seftazidim direnci, %13.2'de sabit olarak kalmıştır (25).

Plazmide bağlı AmpC  $\beta$ -laktamaz, ilk olarak geniş spektrumlu sefalosporinler ve sefoksitine dirençli *K. pneumoniae* kökeninde saptanmıştır. Daha sonraları *E. coli*'de de saptanan plazmide bağlı AmpC  $\beta$ -laktamaz enziminin kaynağının, *Enterobacter*, *C. freundii*, ve *P. aeruginosa*'nın kromozomal genleri olduğu görülmüştür. Bu enzimler, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklinler ve sülfonamidlere dirençten de sorumludurlar (35).

Dördüncü kuşak sefalosporinlerin, Amp C  $\beta$ -laktamaz enzimine afiniteleri ve dayanıklılıkları düşük olup, Gram-negatif mikroorganizmaların periplazmik bölgelerine hızla penetre olma yeteneğindedirler. Dolayısıyla ciddi infeksiyonlarda veya ampirik olarak kullanılırlar (73).

*Enterobacteriaceae*'de çoklu dirençli kökenler saptanmış ve dışkı kolonizasyonunun infeksiyon oluşmasında risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7). Diğer hastalardaki risk faktörleri ise, daha önceden sefalosporinlerin (özellikle seftazidimin) kullanımı, yoğun bakım biriminde kalış süresi ve invazif ve önceki cerrahi girişimler olarak bildirilmektedir (25).

Oksimino- $\beta$ -laktamlara (seftazidim, seftaksim, seftriakson ve aztreonam) direnç gelişimi artan sayıda "extended-spectrum"  $\beta$ -laktamaz (ESBL)'lara bağlıdır (74). *Enterobacteriaceae*'de ESBL prevalansı dünyada %74 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise oran *E. coli*'de %14.7, *Klebsiella*'da %53.3'tür (75). ESBL'ye bağlı direnç, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve zaman zaman *Proteus mirabilis*'te plazmid transferi ile hızla yayılabilmektedir. Bugüne kadar 28 adet TEM kökenli, 7 adet SHV kökenli ESBL tanımlanmış ve bu enzimlerin sefamisinler (sefotetan, sefoksitin ve diğerleri) dışında üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize edebildiği saptanmıştır (52). Ancak *P. aeruginosa* ve diğer ilişkili türlerde üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç, indüklebilir kromozomal  $\beta$ -laktamaz yapımına bağlı olup, yayımları daha yavaştır (52).

Son zamanlarda artış gösteren salgınlar, üçüncü kuşak sefalosporinlerin fazla miktarda kullanıldığı hastanelerde, diğer Gram-negatif basillerde de ESBL'lerin bulunabildiğini göstermektedir. Seftazidim ile yapılan çalışmalarda ESBL'lerin üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize etme derecelerinin farklılık gösterdiği saptanmıştır. Ek olarak, amoksisilin ve klavulanik asid veya seftazidim ve klavulanik asid ile yapılan sinerji çalışmalarında da ESBL saptandığında bu antibiyotiklerin etkisiz olduğu gösterilmiştir. Hastanelerde salgın şeklinde direnç yayan bakterilerde plazmid ve DNA analizleri yapılarak moleküler tiplendirmeleminin yapılması önerilmektedir (52).

ESBL'ye bağlı direncin kontrolünde uygulanacak ilk işlem, el yıkama gibi temel infeksiyon kontrol ölçütlerinin öncelikle denetlenmesidir (76,77). Plazmide bağlı ESBL yapan *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu salgınların önlenmesindeki başarı sınırlıdır. Bu hastalarda sefalosporinlerin kesilmesinden dört yıl sonra dahi bu organizmalarla persistan kolonizasyon gösterilmiştir (76). Buna karşın, *Acinetobacter*'de plazmide bağlı olmayan imipenem direnci iyi bir sürveyans çalışması ile kontrol altına alınabilmiştir (78). Bu deneyim, kromozoma bağlı direncin plazmid ile aktarılabilen dirence oranla daha iyi kontrol edilebileceğini düşündürse de kromozom ve plazmid arasındaki potansiyel gen transferi nedeniyle böyle bir yargıya varmak doğru değildir.

*P. aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia*'da fluorokinolonlara ve aminoglikozidlere spesifik bağlanma bölgelerinde azalmaya bağlı olarak direnç görülmektedir. Tedavi edilemeyen *Pseudomonas* infeksiyonları giderek artmakta ve özellikle yoğun bakım birimlerinde, kistik fibrozlu veya infeksiyona duyarlı hastalarda ölüm nedeni olmaktadır. *P. aeruginosa* ve *B. cepacia*'da β-laktamaz yapımı dışında, ek olarak, permeabilite azalmasına bağlı karbapenemlere direnç gelişmektedir (77,78).

*Enterobacteriaceae*'de klinik izolatlarda karbapenem direnci nadirdir. İmipenemin yaygın kullanımına karşın direnç oranının %5'in altında olduğu görülmektedir. Karbapenem direnci, PBP değişikliği, enzimatik yıkım ve permeabilite değişikliğine bağlıdır. *Enterobacter* ve *Serratia* kökenlerinin bazılarında aşırı AmpC β-laktamaz yapımının yanı sıra permeabilite değişikliğine bağlı imipenem direnç gelişir. Bush grup 2f nonmetallo-β-laktamaz enzimi bazı *Enterobacter* ve *Serratia* kökenlerinde gösterilmiştir. Son yıllarda *P. mirabilis*'te PBP 2'nin modifikasyonuna bağlı direnç gelişimi Fransa'da saptanmıştır (35,79).

*Stenotrophomonas maltophilia* epidemiyolojik ve klinik özellikleri yönünden *P. aeruginosa*'ya benzeyen, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı bölgelerde önemli olan bir patojendir. Özellikle karbapenemlerin kullanıldığı yoğun bakım birimlerindeki mekanik ventilasyonlu hastalar, santral venöz kateteri olan hastalar ve imipenem kullanan kanserli hastalarda infeksiyon riski yüksektir. Bu mikroorganizma indüklenebilir iki kromozomal enzim yapar. Penisilinleri ve karbapenemleri hidroliz eden bu enzimler, Bush grup 2e sefalosporinaz ve Bush grup 3 metallo-β-laktamaz enzimleridir. Bu enzimler *S. maltophilia*'da imipenem, penisilinler, sefotaksim ve seftriakson gibi sefalosporinlere direnç gelişiminden sorumludurlar. Piperasilin, seftazidim, bazı β-laktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına duyarlı-

lık, kromozomal β-laktamaz enziminin ekspresyonuna bağlıdır (35,79).

*Enterobacteriaceae*'de β-laktam antibiyotiklere direnç kazanma yolları Tablo 6'da özetlenmiştir (35).

### *Mycobacterium tuberculosis*

"Multidrug-resistant" *M. tuberculosis* (MDR-TB)'in nozokomiyal geçişi HIV ile infekte kişilerin bulunduğu birimlerle genel hastane birimlerinde görülebilir. MDR-TB salgınları ile ilgili ilk raporlar 1988 yılının başlarında bildirilmeye başlamıştır. Mortalite oranı %72-89 arasında değişmekte ve tanı ve ölüm arasındaki süre çok kısa olmaktadır. Tüberküloz basilini taşıyan hastaların bazılarında antitüberküloz ilaçların yedisine birden direnç görülebilmektedir. MDR-TB, sağlık personeli için önemli bir sağlık sorunu olarak görülmekte ve hastanede olduğu kadar toplum için de önemli olmaktadır (7).

### Kaynaklar

1. Bartlett JG, Froggatt JW. Antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 392-6
2. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *Br Med J* 1998; 317:609-10
3. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1-8
4. Richman DD. Clinical significance of drug resistance in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 2):S166-9
5. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800-6
6. Pillay D, Zambon M. Antiviral drug resistance. *Br Med J* 1998; 317:660-2
7. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* 1997; 25: 51-64
8. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes R, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275:234-40
9. Vandembroucke-Grauls CM. The threat of multiresistant microorganisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12(Suppl 1): 27-30
10. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multi-drug resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital-Florida. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1990; 39:718-22
11. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050-5
12. Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 1993; 39: 718-22
13. Schentag JJ. Understanding and managing microbial resistance in institutional setting. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52 (Suppl 2): S9-14.
14. Stephens DS, Farley MM. Editorial. *Am J Med Sci* 1996; 311: 1-2
15. Burns JL. Mechanisms of bacterial resistance. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 497-507
16. Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 497-530
17. Meyers BR. Bacterial resistance: exploring the facts and myths. *Bull NY Acad Med* 1987; 63: 211-6
18. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1065-78



19. Hawkey PM. The origin and molecular basis of antibiotic resistance. *Br Med J* 1988; 317:657-60
20. Centers for Disease and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1996; 45(RR1): 1-20
21. Lonks JR, Medeiros AA. The growing threat of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin North Am* 1995; 79: 523-35
22. Musher DM. Pneumococcal pneumonia including diagnosis and therapy of infection caused by penicillin-resistant strains. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 509-21
23. Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142: 923-33
24. Tomasz A. Multiple antibiotic-resistant pathogenic bacteria: a report on the Rockefeller University workshop. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247-52
25. Maurer SS, Urban C, Rahal JJ. Current perspectives on multidrug-resistant bacteria. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:939-57
26. Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:644-7
27. Leblebicioğlu H. Solunum yolu infeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal direnç. *Prognoz* 1998; 1:3-5
28. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): 85-8
29. Amyes GB, Gemmel CG. Antibiotic resistance. *J Med Microbiol* 1997; 46: 436-70
30. Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 487-93
31. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:932-9
32. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. Sixth Informational Supplement M100-S6. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995
33. Jacobs MR, Appelbaum PC. Antibiotic resistant pneumococci. *Rev Med Microbiol* 1995; 6:77-93
34. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992;15:119-27
35. Pitout JDD, Sanders CC, Sanders WE. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997; 103:51-9
36. Vali L, Lindsay G, Thomson CJ, Amyes SGB.  $\beta$ -lactamases in *Haemophilus influenzae* isolated in Glasgow [Abstract]. In: *94th Annual Meeting of the ASM*. Washington, DC: American Society for Microbiology 1994. Abstract A-72
37. Daum RS, Murphey-Corb M, Shapira S, Dipp S. Epidemiology of ROB  $\beta$ -lactamase among ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in the United States. *J Infect Dis* 1988; 157:450-5
38. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-33
39. Vali L, Thomson CJ, Amyes SGB. Incidence of  $\beta$ -lactam resistance in *Haemophilus influenzae* [Abstract]. In: *95th Annual Meeting of the ASM*. Washington, DC, American Society for Microbiology 1995. Abstract A-81
40. Vali L, Thomson CJ, Amyes SGB. *Haemophilus influenzae*: identification of a novel  $\beta$ -lactamase. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46 (Suppl 2):1041
41. Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1939-47
42. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 387-99
43. Jahn G, Laufs R, Kaulfers P-M, Kolenda H. Molecular nature of two *Haemophilus influenzae* R factors containing resistances and the multiple integration of drug resistance transposons. *J Bacteriol* 1979; 138:584-97
44. de Groot R, Chaffin DO, Kuehn M, Smith AL. Trimethoprim resistance in *Haemophilus influenzae* is due to altered dihydrofolate reductase(s). *Biochem J* 1991; 274(Pt3):657-62
45. Steingrube VA, Wallace RJ, Beaulieu D. A membrane-bound precursor  $\beta$ -lactamase in strains of *Moraxella catarrhalis* and *Moraxella nonliquefaciens* that produce periplasmic BRO-1 and BRO-2  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 237-44
46. Christensen JJ, Keiding J, Schumacher H, Bruun B. Recognition of a new *Branhamella catarrhalis*  $\beta$ -lactamase-BRO-3. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:774-5
47. Wallace RJ, Steingrube VA, Nash DR, et al. BRO  $\beta$ -lactamase of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal  $\beta$ -lactamase transfer by conjugation in *B.catarrhalis*, *M.nonliquefaciens* and *M.lacunata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1845-54
48. Shannon KP, Phillips I. A computer program for the storage and analysis of minimum inhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Binary* 1990; 2: 89-95
49. Cookson BD. Progress with establishing and implementing standards for infection control in the UK. *J Hosp Infect* 1995; 30 (Suppl): S69-75
50. Johnston BL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia- a critical review. *Semin Respir Infect* 1994; 9:199-206
51. Boyce MJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 901-13
52. Segal-Maurer S, Urban C, Rahal JJ. Current perspectives on multidrug-resistant bacteria. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 939-57
53. Sanders CC, Sanders WE Jr, Thomson KS. Fluoroquinolone resistance in staphylococci: new challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(Suppl 1):S6-11
54. Ünal S. Gram-pozitif bakterilerde değişik antibiyotiklere direnç mekanizmaları. In: Akalın E, ed. *Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri*. İstanbul: Pfizer İlaçları, 1993:36-44
55. Ünal S. Stafilokoklarda metisiline direnç mekanizmaları. *Medikal Magazin* 1993; 91: 46-7
56. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:995-9
57. Thornsberry C. Methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci. *Antimicrob Newslett* 1984; 1: 43-50
58. Tomasz A, Drugeon HB, Lencastre HM, Jabes D, Mc Dougal L, Bille J. New mechanism for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1869-74
59. Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to  $\beta$ -lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2045-53
60. Mc Dougal LK, Thornsberry C. The role of  $\beta$ -lactamase in

- staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986; 23:832-9
61. Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, Sakaguchi T. In vitro effects of  $\beta$ -lactams combined with  $\beta$ -lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:331-5
  62. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1754-77
  63. Wade JJ. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents-a preliminary report. *J Hosp Infect* 1995; 30(Suppl): S483-93
  64. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin- United States 1989-1993. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 597-9
  65. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1563-71
  66. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations from the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44 (RR-12):1-13
  67. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995; 123:250-9
  68. Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, Lopez H. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1980-3
  69. Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1):80-4
  70. Ünal S. İnfektif endokardit. Sorun bakteriler, stafilokok ve enterokok. *Ankem Derg* 1993; 7: 167-73
  71. Simjee S, Gill MJ. Gene transfer, gentamicin resistance and enterococci. *J Hosp Infect* 1997; 36: 249-59
  72. Lynch C, Courvalin P, Nikaido H. Active efflux of antimicrobial agents in wild-type strains of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 869-71
  73. Jones RN. Important and emerging beta-lactamase-mediated resistance in hospital-based pathogens: the Amp C enzymes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 461-6
  74. Jacoby GA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- $\beta$ -lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:875-87
  75. Nas Y. *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* Suşlarında Extended Spektrum  $\beta$ -Laktamaz Direncinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1996
  76. Hibbert-Rogers LC, Heritage J, Gascoyne-Binzi DM, et al. Molecular epidemiology of ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae from patients on a pediatric oncology ward. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 65-82
  77. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 430-6
  78. Go E, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329-32
  79. Dunne J. General policy topics. *WHO Drug Information* 1995; 9(1):1-9