

Antibiyotik Direnci

Gönül Tanır, Neşe Göl

Giriş

Antibiyotikler, özellikle topraktaki mikroorganizmalar tarafından diğer mikroorganizmaları öldürmek veya üremelerini durdurmak için üretilen maddeler, yani mikrobik hücre metabolizmasının ürünleridir. *Penicillium* ve *Cephalosporium* penisilin ve sefalosporinleri, *Actinomyces* özellikle *Streptomyces* türleri tetrasiklin, aminoglikozidler, streptomisin, makrolidler, kloramfenikol ve rifamisinleri, *Bacillus* türleri polimiksin ve basitrasini üretir. Hepsi toprakta yaşayan bu mikroorganizmaların neden antibiyotik ürettiği tam olarak bilinmemektedir. Yaşadıkları ortamda bir nutrisyonel avantaj sağlama çabası olabileceği gibi, spor oluşturma veya germinasyonla ilişkili bir sinyal molekülü veya bir çeşit hormon olabilirler. Antibiyotikler sporlaşma sürecinin başlamasıyla aynı zamanda oluşturulmaktadır. Mikroorganizmaların çoğu kendi oluşturdukları antibiyotiklere dirençlidir, ancak diğer antibiyotiklerden etkilenirler ve kendi antibiyotikleri yakın ilişkili türlere etkili olabilir (1).

İlk antibiyotik 1929 yılında *Penicillium* küfü ile kontamine agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğunu gözleyen Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. İkinci Dünya Savaşı sırasında savaşla ilişkili yaraların sekunder bakteriyel infeksiyonlarının ve pnömoni, sepsis gibi sistemik infeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılarak, bu nedenle olabilecek ölümler azaltılmıştır. Bundan sonraki yıllarda her yeni antibiyotik veya antibiyotik sınıfının kullanımına girmesinden kısa bir süre sonra dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmaya başlamıştır. Penisilin kullanımı girmesinden sonraki 40 yılda 20 antibiyotik sınıfı keşfedilmesine rağmen, 1980 yılından sonra çok az sayıda önemli antibiyotik keşfedilmiştir. Direnç sorununu aşacak antibiyotiklerin geliştirilmesinin direnç gelişimine göre daha yavaş olması ve önemli miktarda ekonomik kaynak gerektirmesi konunun önemini ortaya koymaktadır. Son dekada sinüzit, akut otitis media, pnömoni gibi sık çocukluk çağı infeksiyonlarının ve menenjitin en sık etkenlerinden biri olan *Streptococcus pneumoniae*'nin direnç geliştirmesi sorununun boyutlarını artırmıştır. Ayrıca bugün için enterokoklar, stafilokoklar gibi bazı bakterilerin neden olduğu infeksiyonların varolan antibiyotiklerin hiçbirini ile tedavi edilememesi potansiyel bir tehlikedir (1,2).

Antibiyotiklere Mikrobiyal Direncin Temeli

Kalıtıl (Doğal) Direnç

Bakteriler bir antibiyotiğe kalıtsal olarak dirençli olabilir. Örneğin bir *Streptomyces* kendi antibiyotiğine karşı dirençten sorumlu genlere sahiptir; Gram-negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı permeabilite bariyeri oluşturan bir dış membranları vardır; bazı mikroorganizmaların bazı antibiyotikler için transport sistemleri yoktur veya mikroorganizmaların antibiyotik için uygun hedefi olmayabilir.

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Akiz (Kazanılmış) Direnç

Bakteriler daha önce duyarlı oldukları antibiyotiklere direnç kazanabilirler. Bu tip direnç bakteriyel genomdaki değişikliklerin sonucudur. Akiz direnç bakterilerdeki iki genetik süreç tarafından yönlendirilir: [1] mutasyon ve seleksiyon (vertikal evrim); [2] genlerin suşlar ve türler arasında değişimi (horizontal evrim). Vertikal evrim Darwin'in doğal seleksiyon kuramına dayanır; bakteriyel kromozomdaki spontan veya antibiyotiklerin indüklediği bir mutasyon bakteriyel popülasyon içinde dirençli üyelerin ortaya çıkmasına yol açar. Antibiyotiğin yarattığı selektif baskıyla vahşi tip (nonmutantlar) duyarlı suşlar ölür; dirençli mutantlar çoğalır ve gelişir. Horizontal evrim direnç genlerinin başka bir mikroorganizmadan kazanılmasıdır. Bakterilerde mutasyon ve seleksiyon yoluyla direnç geliştikten sonra, dirençten sorumlu genler genetik değişimin bir veya birkaç yoluyla diğer bakterilere aktarılır. Bakteriler gen değişimini üç süreçle yapabilir: konjugasyon, transdüksiyon, transformasyon. Konjugasyon DNA'nın seks pilusu aracılığıyla vericiden alıcıya, hücreden hücreye temasla aktarılmasıdır. Transdüksiyon, bir bakteriyel hücreden geni ekstrakte eden virusların (bakteriyofaj) diğer bakterilere aktarmasıdır. Transformasyon, diğer bir hücreden salınan DNA'nın direkt olarak çevreden kazanılmasıdır. Transdüksiyon ve transformasyon süreçlerinde, gen ancak plazmid denilen ekstrakromozomal genetik elemanlar veya bakteriyel kromozoma integre olursa stabil kalabilir. Bu integrasyon sıklıkla özelleşmiş transpozonlar olan integronlar aracılığıyla gerçekleştirilir. İntegronlar hareketli, küçük DNA segmentleridir ve hem plazmidlere hem de kromozoma integre olma yeteneğindedirler. Bir bakteriyel hücreden diğerine DNA transferi gerçekleştikten sonra genetik rekombinasyon süreci başlar ve yeni bir dirençli bakteri genotipi (rekombinan) ortaya çıkar. Hızlı üreme oranları, bakteriyel hücrelerin çokluğu, ayrıca mutasyon, seleksiyon süreçleri ve genlerin değişim yeteneği ile kazanılan genetik çeşitlilik bakterilerdeki ileri derecede gelişmiş adaptasyon ve evrimden sorumludur. Bu nedenlerle antibiyotikli ortama bakteriyel adaptasyon (antibiyotik direnci) çok hızlı bir evrimle sonuçlanmaktadır; yani bakteriler en hızlı evrimleşen canlılardır. Bakteriler dünyası, genleri birbirleri arasında kolaylıkla değiştirebilen dev bir çokhücreli organizma olarak düşünülebilir (1,3,4).

Gram-Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci

β -Laktam Antibiyotik Direnci

Direnç Tarihiçesi: *Escherichia coli*'ye etkili ilk β -laktam antibiyotik olan ampisilinin kullanıma girmesiyle, Gram-negatif çomaklarda direnç gelişmeye başladı. Bu direnç, plazmid aracılıklı dar spektrumlu β -laktamazlar olan TEM-1 ve SHV-1 aracılığıyla gelişmişti. 1960'lar ve 1970'ler boyunca β -laktamaz yapan bakterilerin seleksiyonu sonucu direnç sıklığı artmaya devam etti. Özellikle hastanelerde artan antibiyotiklere dirençli bakteriler sorunuyla başedebilmek için, temel sefalosporin molekülündeki minör değişikliklerle β -lak-

tamaza dayanıklı geniş spektrumlu sefalosporinler geliştirildi ve 1980'lerin başlarında klinik kullanıma girdi. Klinik pratikte ilk kullanılan sefotaksim; bunu seftriakson ve seftazidim izledi. 1980'lerin ortalarından itibaren Gram-negatif bakterilerde geniş spektrumlu sefalosporinlere β -laktamaz aracılıklı direnç ortaya çıkmaya başladı. İlk genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), daha dar spektrumlu SHV-1 ve TEM-1 β -laktamazlardan köken alan mutantlardı. Bu mutantları kodlayan genler, mobil genetik elementler üzerinde bulunduğu için hastane kökenli patojenler arasında kolaylıkla yayıldı. İlk genişlemiş spektrumlu SHV enzimi 1983 yılında *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Serratia marcescens* klinik izolatlarında tanımlandı ve SHV-1'e benzerliğinden dolayı SHV-2 olarak isimlendirildi. SHV-1 enzimideki tek amino asidin yer değişikliği bu enzimin aktivitesini geniş spektrumlu sefalosporinleri kapsayacak şekilde genişletmişti. Bu tarihten günümüze kadar SHV-12'ye kadar isimlendirilen ve nokta mutasyonlarına bağlı olarak amino asid yer değişiklikleri sonucunda ortaya çıkan GSBL'ler bildirilmiştir. SHV ailesinin ilk üyeleri *Klebsiella* suşlarında tanımlanmış, sonradan *E. coli* suşlarında da saptanmıştır. GSBL'leri kodlayan genler mobilize olduklarından çok çeşitli Gram-negatif patojenlere yayılmıştır (5,6).

Gram-Negatif β -Laktamazlarının Sınıflandırılması ve İsimlendirilmesi: Gram-negatif bakterilerin β -laktamazları çok sayıda ve çok çeşitlidir. Bu nedenle sınıflandırılmaları ve isimlendirilmeleri her zaman sorunlu olmuştur. Önceleri biyokimyasal aktiviteleri ve substrat profillerine göre (penisilinazlar, sefalosporinazlar gibi), genetik direnç belirleyicilerin yerlerine göre (plazmid, kromozom), izoelektrik odaklama çalışmaları ve enzim kinetiklerinin verilerine göre sınıflandırmalar yapılmıştır. Sonradan moleküler biyolojideki hızlı gelişmeler, dizi homologisi çalışmaları ile enzimlerin moleküler yapısının belirlenmesi sınıflandırmanın zorluklarının aşılmasını kolaylaştırmıştır. Ancak henüz, tüm β -laktamazlar için amino asid dizilerine dayanan moleküler sınıflandırma geliştirilmemiştir. Bush ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflandırmada, daha önceki sınıflandırmaların bütün parametreleri birleştirilmiş ve bunlarla enzimin moleküler yapısı korele edilmeye çalışılmıştır. Dizileri bugüne kadar belirlenen β -laktamazlar bu sınıflandırmada A, B, C, D olmak üzere dört grupta toplanmaktadır. A, B ve C, β -laktam antibiyotiklerin hidrolizi için aktif bölgesi serin olan enzimleri içermekte; B grubunda ise aktif bölgesi çinko olan enzimler bulunmaktadır. Bu sınıflandırmada primer sınıflandırma faktörü olarak β -laktamazı kodlayan genin lokalizasyonu kullanılmamıştır, çünkü bu genlerin bazıları plazmidten kromozoma, kromozomdan plazmide geçebilmektedir. Bush sınıflandırması Tablo 1' de gösterilmiştir (7,8).

β -laktamazların sınıflandırılmasında olduğu gibi isimlendirilmesinde de önemli bir karışıklık vardır. β -laktamazlar değişik yaklaşımlara göre isimlendirilmiştir. Bazı enzimler inaktive ettikleri antibiyotiklere (CARB, OXA, IMI, CTX gibi), bazıları biyokimyasal özelliklerine (SHV), bazıları izole edildikleri bakterilere (PSE gibi), bazıları genlerine (*AmpC*, *CepA* gibi), bazıları saptandığı dirençli suşun izole edildiği hastanın ismine (TEM, ROB gibi), bazıları ilk izole edildiği hastanenin ismine (MIR, RHH gibi), bazıları eyaletlere (OHIO

gibi), bazıları bulan kişilerin ismine (HMS gibi) göre isimlendirilmiştir. Bugün için ulaşılan bilgilerle bu isimlendirmeler geçersiz hale gelmektedir. Örneğin ismini biyokimyasal özelliği olan sülfidril "variable" dan alan SHV enziminin, aktif bölgesinin sülfidril "variable" değil serin hidroksil olduğu anlaşılmıştır. Sefotaksime karşı dirence yol açtığı için CTX-1 olarak isimlendirilen enzimin, nükleotid dizi analizi sonuçlarına göre TEM β -laktamazları kodlayan genlerde nokta mutasyonlarının birikiminden köken aldığı anlaşılmıştır. İlk kez *Pseudomonas* suşlarından izole edildiği için PSE olarak isimlendirilen enzimin bugün enterobakterilerde de bulunabildiği bilinmektedir. Bu nedenle artık aynı enzimin köken alanların numaralandırılması (TEM 1-36, SHV 1-12 gibi) yöntemi kullanılmaktadır (6,7).

Direncin Mekanizması: Gram-negatif çomakların β -laktam antibiyotiklere direncinin en sık mekanizması β -laktam halkasını hidrolize ederek ilacı etkisiz hale getiren β -laktamazların yapımıdır. Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısı basittir ve β -laktamazları hücre dışına salındığından ilaç inaktivasyonu için gereken enzim miktarı fazladır. Gram-negatif bakterilerin ise hücre duvarı yapısı daha kompleksdir, iç ve dış membrandan oluşur. β -laktamazları periplazmik alana salınır. Dolayısıyla az miktarda enzim bile, antibiyotiklerin sitoplazmik membrana bağlı hedefleri olan penisilin bağlayan proteinlere (PBP) ulaşmalarından önce etkisiz hale getirilmesine yeterli olur (6, 8).

Direncin Klinik Laboratuvar Tanısı: GSBL'ler üçüncü kuşak sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson, seftazidim gibi) ve monobaktamlara (aztreonam gibi) karşı dirence aracılık eden, fakat sefamisinleri (sefoksitin, sefotetan gibi) veya karbapenemleri (imipenem, meropenem gibi) etkilemeyen enzimlerdir. GSBL'lerin çeşitli sefalosporinlere karşı aktivitesi farklı düzeylerde olduğu için, antibiyogram yapılacak ilacın seçimi zordur. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) seçilmiş antimikrobiyal ajanları kullanarak buyyon dilüsyon ve disk difüzyon tarama testleri geliştirmiştir. Eğer test sonuçları Tablo 2'deki gibiyse test edilen *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* veya *E. coli* izolatı potansiyel GSBL üreticisi olarak düşünülmelidir (9).

Sefpodoksim ve seftazidim GSBL saptanmasında en yüksek duyarlılığı gösterir. Bu 5 ilahtan birden fazlasını kullanmak duyarlılığı artırır. Potansiyel GSBL üreticisi saptandığında, fenotipik konfirmasyon testi yapılması gereklidir. Test tek başına sefotaksim veya seftazidimle ve birlikte klavulanik asitle buyyon dilüsyon veya disk difüzyonu ile yapılabilir. MIC testi 4 μ g/ml klavulanik asitle birlikte yapıldığında tek başına sefotaksim veya seftazidime göre ≥ 3 çift dilüsyon azalma oluyorsa, disk difüzyon testinde ise ≥ 35 mm artma oluyorsa GSBL varlığı desteklenmiş olur. GSBL yapan bazı mikroorganizmalar, fenotipik konfirmasyon testinde GSBL yapımını maskeleyebilen böylece yanlış negatif test sonucuna neden olan diğer β -laktamazlara sahip olabilirler. Bunlar *AmpC* ve inhibitörlere dirençli TEM enzimleridir. Bu mikroorganizmaların saptanması için izoelektrik odaklama veya DNA dizisi çalışmaları gereklidir. NCCLS önerilerine göre fenotipik konfirmasyon testi ile GSBL yaptığı gösterilen bir mikroorganizma bütün penisilinlere, sefalosporinlere ve aztreonama dirençli

Tablo 1. β -Laktamaz Grupları ve Genel Özellikleri

β -laktamaz	Molekül sınıfı	Substrat	Klavulanik asid tarafından inhibisyon	Enzimler
1	C	Sefalosporinler	Yok	Gram-negatif bakterilerin <i>AmpC</i> enzimleri
2a	A	Penisilinler	Var	Gram-pozitif bakterilerin penisilinazları
2b	A	Penisilinler, sefalosporinler	Var	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	Var	GSBL'ler
2br	A	Penisilinler	±	İnhibitörlere dirençli TEM β -laktamazları (IRT)
2c	A	Penisilinler, karbenisilin	Var	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penisilinler, kloksasilin	±	OXA-1, OXA-11, PSE-2
2e	A	Sefalosporinler	Var	<i>P. vulgaris</i> 'in indüklenebilir sefalosporinazları
2f	A	Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler	Var	<i>E. cloacae</i> 'nin NMC-A' s1, <i>S. marcescens</i> 'in Sme-1'i
3	B	Karbapenemler dahil birçok β -laktam	Yok	<i>S. maltophilia</i> 'nın L1'i, <i>B. fragilis</i> 'in CcrA'sı
4	Belirlenmemiş	Penisilinler	Yok	<i>P. cepacia</i> 'nın penisilinazı

olarak bildirilmelidir. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* veya *E. coli* dışında *Salmonella* türleri ve *Proteus mirabilis* gibi diğer *Enterobacteriaceae* izolatları ve *Pseudomonas aeruginosa* da GSBL oluştururlar. Ancak henüz NCCLS tarafından bu izolatların tarama ve fenotipik konfirmasyon yöntemleri belirlenmemiştir (9).

Direncin Klinik Önemi ve Tedavi: Gram-negatif bakteriler, hem toplum hem hastane kökenli infeksiyonların önemli nedenlerindedir. Çoğul dirençli *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonları toplum kökenli; çoğul dirençli *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Burkholderia* türleri, *Stenotrophomonas* türleri gibi çeşitli Gram-negatif mikroorganizmalar hastane kökenli infeksiyon etkenleridir. Bu çoklu dirençli mikroorganizmalar, özellikle yoğun bakım, onkoloji ve kistik fibrozis birimlerinde siktir. Gram-negatif çomaklar, insan gastrointestinal sisteminde çok sayıda bulduklarından spontan direnç veya barsaktaki diğer bakterilerden direncin kazanılması kolaylaşmaktadır. Bu mikroorganizmalar çevreyi kontamine ederler. El yıkama ve çevre hijyenindeki eksiklikler ve uzun antibiyotik kullanımı, dirençli Gram-negatif bakterilerin yayılması ile sonuçlanır. Buhar makineleri, nebulizatörler, sabunluklar sıklıkla bu mikroorganizmalarla kontamine olur ve hastane ortamında çoğalmalarına yardım eder (10). Karbapenemler ve fluorokinolonlar, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aminoglikozidlere direnç gösteren Gram-negatif çomakların etken olduğu infeksiyonlarda tedavi alternatifleridir (8).

Aminoglikozid Direnci

Bakteriyel hücrede aminoglikozid antibiyotiklerin hedefi 30S ribozomal subünitedir. Aminoglikozid ribozoma bağlandığı zaman, protein yapımı için gerekli olan mRNA translasyonu bozularak bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir.

Tablo 2. GSBL Tanısı İçin İnhibisyon Zonu ve MIC Değerleri

Antibiyotik	Zon Çapı	MIC
Sefpodoksim	< 22 mm	> 2 μ g/ml
Seftazidim	< 22 mm	> 2 μ g/ml
Aztreonam	< 27 mm	> 2 μ g/ml
Sefotaksim	< 27 mm	> 2 μ g/ml
Seftriakson	< 25 mm	> 2 μ g/ml

Aminoglikozid direncine yol açan mekanizmalar; bakteriler tarafından yapılan aminoglikozid modifiye edici enzimlerle ilacın inaktivasyonu, ilacın etki bölgesine bağlanmasını önleyen ribozomal değişiklikler ve bakteriyel hücrenin ilaca karşı geçirgenliğinin kaybolmasıdır. Direncin en sık mekanizması olan aminoglikozid modifiye edici enzimleri kodlayan genler plazmidler ve transpozonlar üzerinde mikroorganizmadan mikroorganizmaya geçebilir. Bazı aminoglikozid modifiye edici enzim genleri, özellikle amikasin direnci ile ilişkili olanlar kromozomaldır. Bu enzimlerin ilaç spesifitesi değişkendir ve birçok mikroorganizma birden fazla aminoglikozid modifiye edici enzim oluşturabilir. Ayrıca birçok aminoglikozid modifiye edici enzim birden fazla aminoglikozidi inaktive edebilir. Bundan dolayı bir aminoglikozide direnç olması, diğerlerine de direnç olduğunu göstermez. Örneğin gentamisin ve tobramisine dirençli enterobakteriler, birçok aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmeyen amikasin ve netilmisine duyarlı olabilir. Aminoglikozidlere karşı direnç *P. aeruginosa* suşlarında eflüks ve geçirgenlik azalması mekanizmalarının daha sık olmasına bağlı olarak daha sık, enterobakterilerde daha seyrektrir (9).

Kinolon Direnci

Nalidiksik asid gibi birinci kuşak kinolonların sistemik etkileri zayıf ve etki spektrumları dardır. Siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, lomefloksasin, enoksasin gibi ikinci kuşak kinolonlar iyi absorbe edilen ve Gram-negatif bakterilere karşı çok etkili antibiyotiklerdir. Daha yeni olarak geliştirilen levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, travofloksasin gibi üçüncü kuşak kinolonlar ise yalnız Gram-negatif bakterilere değil, Gram-pozitif bakterilere de etkili geniş spektrumlu ajanlardır. Klinafloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin ve moksifloksasin henüz klinik araştırmalar aşamasındadır. Kinolonlar bakteriyel DNA sentezi için gerekli olan DNA giraz ve topoizomeras IV enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. Kinolonlara karşı direnç, bu enzimleri kodlayan genlerde kromozomal mutasyonlar, porin ve eflüks mutasyonları yoluyla gelişir. Enzim mutasyonları ilacın enzime bağlandığı hedef bölgede değişikliğe yol açarak ilaca afiniteyi azaltır. Gram-negatif bakterilerin dış membran porin proteinlerinde değişikliğe yol açan mutasyonlar, ilacın dış membrandan girişini azaltarak hedef enzime daha az miktarda ilacın ulaşmasına yol açarlar. Mikroorganizmaların eflüks kapasitesini artıran mutasyonlar, bakteriyel hücre dışına pompalanan ilaç miktarını artırır. Direncin düzeyini, kritik bölgeleri etkileyen bu mutasyonların sayısı ve yerleşimi belirler. Bir izolattaki her bir mutasyonun etkisi bütün kinolonlar için eşit olmadığından, izolat bir kinolona duyarlı diğerine dirençli olabilir. Bazı dirençli mikroorganizmalar birden fazla enzim hedef bölge, porin ve eflüks mutasyonları ile kinolonlara karşı yüksek düzey direnç gösterirken bazıları sadece porin değişiklikleri ile daha düşük düzey direnç gösterebilmektedir. Tek bir mutasyonu olan mikroorganizma tedavi sırasında ikinci mutasyonu kazanabilir. Kinolonlara karşı direnç, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Campylobacter jejuni*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* (özellikle oksasiline dirençli suşlar), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*'de bildirilmiştir (9).

Karbapenem Direnci

Meropenem ve imipenem, mikroorganizma ilk seçilen ajana dirençli olduğunda çeşitli ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılan karbapenem antibiyotiklerdir. Karbapenemlere direnç β -laktamazlara ya da bakteriyel hücre duvarındaki porin değişikliklerine bağlıdır. Enzim yapımını kodlayan DNA, plazmidler yoluyla bir mikroorganizmadan diğerine taşınabilir veya mutasyonlarla kazanılır. Birden fazla β -laktamaz oluşturan ve birden fazla porin değişikliği gösteren mikroorganizmalar karbapenemlere yüksek düzey (MIC \geq 16 μ g/ml) direnç gösterirken sadece porin değişikliği nedeniyle duyarlılığı azalmış mikroorganizmaların daha düşük MIC (2-8 μ g/ml) değerleri vardır. Test uygun olarak yapıldığında buyyon mikrodilüzyon yöntemi karbapenem direncini saptayabilir. Disk difüzyon ve agar gradyan difüzyon (E testi gibi) testleri de kabul edilebilir yöntemlerdir. Meropenem, imipenem göre daha yeni bir ilaç olduğundan meropenem ve imipenem duyarlılıklarının birbirini temsil edip etmediği henüz tam belirlenmemiştir. Meropenem Gram-negatif mikroorganizmalara karşı imipenemden biraz daha aktiftir. Ancak aktivite türlerine bağlıdır (9).

Enterokoklarda Antibiyotik Direnci

Enterokoklar kalıtsal olarak sefalosporinler, aztreonam, penisilinaza dayanıklı penisilinler, aminoglikozidler (düşük düzey) ve klindamisine dirençlidirler. Enterokoklar ayrıca plazmidler veya transpozonlar aracılığıyla yeni DNA kazanarak ya da mutasyonlar yoluyla çeşitli antibiyotiklere direnç kazanmaktadır. Bu antibiyotiklerin çoğu enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmayan, ancak -enterokoklar normal dışkı florasının bir parçası olduğundan- diğer infeksiyonların tedavisinde kullanılırken enterokoklara selektif baskı uygulayan eritromisin, fluorokinolonlar, tetrasiklin ve kotrimaksazol gibi antibiyotiklerdir. Enterokoklar çeşitli antibiyotiklere karşı kalıtsal ve kazanılmış direncin yanında bütün hücre duvarına etkili antibiyotiklere karşı tolerans gösterirler ve bu tolerans klinik olarak önemlidir. Tolerans, minimal bakterisid konsantrasyonun (MBC), MIC'ten çok yüksek olması, yani bakterinin üremesinin durdurulması ancak öldürülmemesidir. Bu nedenle enterokoklara karşı sinerjik bakterisid aktiviteye, hücre duvarına etkili bir penisilin veya glikopeptid antibiyotiğe bir aminoglikozid eklenerek ulaşılır. Bu iki komponentten birine direnç varlığında bakterisid etki için gereken sinerjik aktivite sağlanamamaktadır (11,12).

Ampisilin Direnci

Enterococcus faecalis'te son zamanlara kadar nadir olan ampisilin direnci β -laktamaz yapımına bağlıdır ve muhtemelen *S. aureus*'tan kazanılmış olan direnç belirleyici *Tn552* üzerinde yerleşmiştir. *E. faecium*'da ise daha sık olarak ortaya çıkan ampisilin direnci β -laktam antibiyotiklere afinitesi düşük olan PBP 5'in fazla yapımına yol açan mutasyonlara bağlıdır (13).

Aminoglikozid Direnci

Enterokokların kalıtsal aminoglikozid direnci düşük düzeydedir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci ise *Tn4001* benzeri elementler üzerinde yerleşmiş olan ve *aacA* ve *aphD* genlerinin kodladığı bir enzime bağlıdır (13).

Glikopeptid Direnci

Direncin Tarihçesi: Enterokoklar, 1970'lerin sonlarında, muhtemelen enterokokların kalıtsal olarak dirençli oldukları geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla birlikte hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri olarak bildirilmeye başlanmıştır. İlk vankomisine dirençli enterokok ise 1988 yılında saptanmıştır. 1989 yılından 1995'e kadar nozokomiyal enterokok izolatlarında 20 kat artış olduğu bildirilmiştir. Enterokokların vankomisin direnci, direnç belirleyicilerin metisiline dirençli stafilokoklara ve çoğul dirençli pnömokoklara aktarılması tehlikesi nedeniyle önemli bir sorundur (2,12).

Direncin Mekanizması ve Klinik Laboratuvar Tanısı:

Enterokoklardaki glikopeptid direnci fenotipik ve genotipik olarak heterojen olmasına rağmen, ortak mekanizma bakteriyel hücrenin normal terminali olan D-ala-D-ala yerine glikopeptid antibiyotiğin bağlanmadığı farklı bir terminali (D-ala-D-laktat) olan bir prekürsör oluşturularak hücre duvarı sentezinin inhibe edilmesinin önlenmesidir. Enterokoklarda iki tip vankomisin direnci vardır. Birinci tip intrinsek ya da kalıtsal (doğal) dirençtir. *E. gallinarum*, *E. cas-*

seliflavus/E. flavescens vankomisine karşı kalıtsal düşük düzey direnç gösterirler. İkinci tip vankomisin direnci kazanılmış dirençtir. Enterokoklar, genetik bilginin diğer bir mikroorganizmadan kazanılmasıyla vankomisine dirençli hale gelebilmektedir. Bu direnç en sık olarak *E. faecium* ve *E. faecalis*'te görülür; fakat *E. raffinosus*, *E. avium*, *E. durans* ve bazı diğer enterokok türlerinde de görülebilir. Enterokoklardaki vankomisin direncinden sorumlu genler *Van A*, *Van B*, *Van C*, *Van D* ve *Van E* genleridir. Kazanılmış dirence yol açan *Van A* ve *Van B* genleri transfer edilebilir ve bir mikroorganizmadan diğerine yayılabilir. Tersine *Van C* transfer edilemez ve intrinsek dirençten sorumludur. Vankomisine intrinsek olarak dirençli olan *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus/E. flavescens* *Van C* geni taşırlar ve vankomisin MIC değerleri 2-16 µg/ml'dir. *Van C* aracılığıyla dirençli olan mikroorganizmalarla enfeksiyon daha az ciddidir ve salgınlarla ilişkili değildir. Hastane enfeksiyonlarında en çok izole edilen vankomisine dirençli enterokok *E. faecium*'dur ve tipik olarak yüksek vankomisin (> 128 µg/ml) ve teikoplanin (> 16 µg/ml) MIC değerleri gösterir. Bu izolatlar *Van A* genlerine sahiptir. *Van B* taşıyan izolatlar tipik olarak düşük düzey (MIC 16-64 µg/ml) vankomisin direnci gösterirler ve teikoplanine duyarlıdır (MIC ≤ 1 µg/ml). Son zamanlarda orta-düzye vankomisin (MIC 64-128 µg/ml) ve teikoplanin (MIC 4-8 µg/ml) direnci gösteren, *Van D* taşıyan *E. faecium* ve *Van E* taşıyan *E. faecalis* izolatları bildirilmiştir (11,12,14).

Vankomisin dirençli enterokokların idantifikasyonu mikroorganizmanın direncinin intrinsek ya da kazanılmış olduğunu belirlemek için önemlidir. İdentifikasyon için hareket ve pigment testleri yapılır. *E. faecium* ve *E. faecalis* hareket-sizken, *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus/E. flavescens* hareketlidir ve sarı pigment yaparlar. Hareket ve pigment testlerine ek olarak duyarlılık profili de, *Van A* ve *Van B* izolatlarının *Van C*'den ayrılmasını sağlar. Hastanelerde vankomisine dirençli enterokok salgınları ortaya çıktığında "pulsed-field gel electrophoresis" (PFGE) kullanılarak her bir mikroorganizmanın band paternleri karşılaştırılır ve bu bilgi epidemiyolojik verilerle birleştirilerek suşlar arasındaki ilişki belirlenir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), multilokus enzim elektroforez ve ribotipleme gibi diğer moleküler tiplendirme yöntemleri de aynı amaçla kullanılabilir (9).

Dirençin Klinik Önemi ve Tedavi: Vankomisine dirençli enterokoklar, öncelikle ağır hastalar, altta yatan hastalığı olanlar, şiddetli persistan immünoşüpresyonu olanlar, büyük intraabdominal veya torasik cerrahi geçirenler, karaciğer veya kemik iliği transplantasyonu yapılanlar gibi duyarlı hasta gruplarında enfeksiyonlara neden olan oportünist patojenlerdir. Vankomisine dirençli enterokoklar ile enfeksiyon veya kolonizasyon için diğer risk faktörleri, hastanedeki direnç oranı, hastanede yatış süresi, başta sefalosporinler, vankomisin ve metronidazol olmak üzere antibiyotik kullanımınıdır. Vankomisine dirençli enterokokların neden olduğu bakteriyemi veya postoperatif yara enfeksiyonu progresif lokal veya sistemik hastalık riskini artırır ve prognozu kötüleştirir (10).

Vankomisine dirençli enterokokların tedavisinde çok az seçenek vardır. Nadiren vankomisine dirençli suş (eğer MIC ≤ 64 µg/ml ise) yüksek doz ampisilin veya penisiline duyarlı kalabilir. Yeni bir semisentetik intravenöz streptogramin antibiyotik olan kinupristin/dalfopristin (Q/D) etkili bir seçenek olabilir (14).

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Dirençin Tarihiçesi: Penisilinin klinik kullanıma girdiği 1940 yılından çok kısa bir süre sonra 1942 yılında, penisilinaz denilen bir β-laktamaz aracılığıyla stafilokoklarda penisilin direnci ortaya çıkmaya başladı. 1950'lerin sonlarına kadar direnç oranı % 50'ye, 1992'ye kadarsa % 95'e yükseldi. 1960 yılında penisiline dirençli stafilokokların tedavisinde etkili bir penisilina dayanıklı semisentetik penisilin olan metisilin ve türevleri (oksasilin, nafsilin, dikloksasilin gibi) geliştirildi. Metisilinin kullanıma girmesinden çok kısa bir süre sonra 1961'de sporadik olarak MRSA suşları ortaya çıkmaya başladı. Bu suşlar sadece β-laktam antibiyotiklere dirençliydi. 1970'lerin sonlarına kadar, özellikle hastane enfeksiyonu etkenleri olarak MRSA suşlarının prevalansı arttı; tüm dünyada yaygınlaştı ve aminoglikozid, makrolidler, tetrasiklin, sülfonamidler, kloramfenikol, streptomisin ve kinolonlar gibi çeşitli non-β-laktam antibiyotiklere de direnç kazandı. Aslında bu yıllardan da önce 1958'de keşfedilmiş olan vankomisin tek tedavi seçeneği haline geldi (15,16).

Dirençin Mekanizması: *S. aureus* izolatlarının yaklaşık % 95'i penisiline dirençli, çoğu oksasilin ve metisilin gibi penisilina dayanıklı semisentetik penisilinlere duyarlıdır. MRSA suşları ise sefalosporinler ve karbapenemler dahil tüm β-laktam antibiyotiklere, ayrıca eritromisin, klindamisin ve tetrasikline dirençlidir. Tek tedavi seçeneği glikopeptid antibiyotiklerdir. Bazı suşlar in vitro olarak fluorokinolon, kotrimoksazol, gentamisin ve rifampisine duyarlı olabilir. Stafilokokların metisilin direnci, kromozomal bir gen olan *mecA* geni tarafından kodlanan, değişikliğe uğramış bir PBP (PBP2a) aracılığıyla olur. Penisilin bağlayan proteindeki değişiklik ilacın bakteriyel hücre içine ulaşmasını önleyerek β-laktam antibiyotiklere karşı dirence yol açar. Çoğul direncin bundan sonraki evrimi, konjugatif plazmidlerin, çeşitli direnç belirleyicileri taşıyan çeşitli transpozonlarla integrasyonunun sonucudur. Bu plazmidler nonkonjugatif olanları da mobilize edebilir (15-18).

Dirençin Klinik Laboratuvar Tanısı: NCCLS, MRSA tanısı için sodyum klorür eklenmiş ve 6 µg/ml oksasilin içeren Mueller-Hinton agarı kullanılarak tarama testi yapılmasını önermektedir. Aynı kültürde biri duyarlı, diğeri dirençli iki subpopülasyon birlikte olabileceğinden oksasilin/metisilin direncinin doğru bir şekilde saptanması zor olabilir. Bu fenomene heterorezistans denir. Bu sorunu aşmak için NCCLS, izolatların oksasilin duyarlılığının test edilmesinden önce 35°C'de tam 24 saat inkübasyonunu önermektedir. Ancak metisilin direncinin ekspresyonunu artıran bu koşullar β-laktamaz yapımını artıran koşullara benzediği için dikkatli olunmalıdır. β-laktamazların fazla yapımı durumunda oksasilinin hidrolizine bağlı olarak yanlış pozitif direnç sonucu alınabilir. Direncin saptanmasına yönelik testlerde, depolanmaya daha dayanıklı olduğu ve heterorezistans suşları daha iyi tanıyabildiği için metisilin yerine oksasilin kullanılmasına rağmen tarihsel olarak "metisiline dirençli" sıfatı kullanılmaktadır. *S. aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) için NCCLS tarafından belirlenen oksasilin MIC değerleri ve inhibisyon zon çaplarının eşik değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir (9).

Tablo 3. *Staphylococcus aureus* ve KNS İçin NCCLS Tarafından Belirlenen Oksasilin MIC Değerleri ve İnhibisyon Zonu Çaplarının Eşik Değerleri

	Duyarlı	Orta Duyarlı MIC	Dirençli
<i>S. aureus</i>	≤ 2 µg/ml	-	≥ 4 µg/ml
KNS	≤ 0.25 µg/ml	-	≥ 0.5 µg/ml
Zon Çapları			
<i>S. aureus</i>	≥ 13 mm	11-12 mm	≤ 10 mm
KNS	≥ 18 mm	-	≤ 17 mm

Direncin Klinik Önemi ve Tedavi: Metisiline dirençli stafilocoklar önemli hastane infeksiyonu etkenleridir. Ancak dirençli suşlar hastane ortamından topluma taşınarak toplum kökenli infeksiyonlardan da sorumlu olabilmektedir. Metisiline dirençli stafilocoklar doğal olarak deride kolonize olduklarından deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile yara infeksiyonlarının sık nedenlerindedir. Yoğun bakım birimlerindeki nozokomiyal pnömoni, kateter ile ilişkili bakteriyemiler, kateter ve şant infeksiyonları ile protez kapak endokarditi ve diğer protez ile ilişkili infeksiyonların en sık nedenidirler. Metisiline dirençli stafilocokların kazanılması ve seleksiyonundan sorumlu risk faktörleri, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve yaygın kullanımı, hastanede uzun süre yatma, dekübitüs ülserleri, intravasküler kateter, santral sinir sistemi şantları, çeşitli protezlerin varlığı ve patojenin nazal taşıyıcılığıdır (10,18).

Metisiline dirençli stafilocokların etken olduğu infeksiyonların tek tedavi seçeneği glikopeptid antibiyotikler olan vankomisin ve teikoplanindir. Glikopeptid direnci olmadığı halde tam iyileşme elde edilemediğinde, eğer in vitro duyarlılık varsa tedaviye rifampisin eklenmesi düşünülebilir. Anti-MRSA aktivitesi olan Q/D (Synercid®) 1999 yılında klinik kullanıma girmiştir. Yeni tetrasiklin analogları olan glisilsiklinler prelinik araştırmalar evresindedir. Oksazolidinonlar ve klinafloksasin gibi yeni fluorokinolonlar faz III araştırma evresindedir. Daptomisin ve bazı diğer yeni polipeptidler faz I araştırma evresindedirler. Q/D, GISA'lara da etkili alternatif bir tedavidir (17).

Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilocoklar

KNS, 20'den fazla türü kapsar. Klinik laboratuvarlarda en çok izole edilen tür *Staphylococcus epidermidis*'tir. *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* ve *S. hominis* diğer KNS türlerine göre daha fazla çoğul direnç gösterirler. Metisilin dirençli KNS, penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler dahil bütün β-laktam antibiyotiklere ve non β-laktam antibiyotiklere dirençlidirler. Tek tedavi seçeneği glikopeptid antibiyotiklerdir. Direnç mekanizması MRSA ile aynıdır ve heterorezistans sorunu da vardır (9).

Glikopeptid (Vankomisin)'e Orta Duyarlı *Staphylococcus aureus* (GISA/VISA)

1996 yılından beri vankomisine duyarlılığı azalmış (MIC ≥ 8 µg/ml) MRSA suşları bildirilmektedir. Vankomisin MIC değeri 8-16 µg/ml olan suşlar vankomisine orta derecede dirençli kabul edilmektedir. Bugüne kadar vankomisine dirençli (MIC > 16 µg/ml) klinik izolat bildirilmemiştir.

Direncin azalmasının mekanizması, mukopeptidlerin fazla yapılarak, vankomisinin bakteriyel hücre duvarında yakalanması ve sitoplazmik membrandaki hedefine az miktarda ulaşabilmesidir. Direnç genleri henüz belirlenmemiştir ve genlerin lokalizasyonunun muhtemelen kromozomal olduğu düşünülmektedir. MRSA gibi GISA izolatları da heterorezistans gösterirler. Vankomisine duyarlılığı azalmış, kültürde yavaş üreyen mikroorganizmaların rutin kullanılan duyarlılık test yöntemleriyle saptanması zor olabilir. Disk difüzyon testi ve E testi, GISA izolatlarını saptayamayabilir. Ancak testler 24 saatlik inkübasyondan sonra tekrar değerlendirilirse daha iyi sonuç alınır. Vankomisine dirençli enterokokların saf kültürlerinin taranması için kullanılan ticari plaklar GISA'ların taranması için de kullanılabilir. Bu ticari plaklar 6 µg/ml vankomisin eklenmiş beyin-kalp infüzyon ağarı (BHIA) içerir. Vankomisin içeren plaklarda stafilocok üretildiğinde, önce kültürün saf kültür olup olmadığı değerlendirilmeli ve direncin kanıtlanması için MIC testi uygulanmalıdır (9).

Glikopeptid Duyarlılığı Azalmış Koagülaz-Negatif Stafilocoklar

KNS için vankomisin (≥ 8 µg/ml) ve teikoplanin (≥ 16 µg/ml) MIC değerleri orta duyarlı veya dirençli bulunabilmektedir. Glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis* suşları bildirilmiştir. Direncin mekanizması ve laboratuvar tanısı GISA'nınki gibidir (9).

Streptococcus pneumoniae'de Penisilin Direnci ve Çoğul Direnç

Direncin Tarihçesi: Penisilin direnci gösteren sporadik *S. pneumoniae* izolatları 1960'ların ortalarından itibaren dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmiştir. Bugün için bu suşlar, orta düzeyde dirençli suşlar olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak Güney Afrika'da 1977 yılında penisiline dirençli *S. pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların salgına neden olmasından beri, tüm dünyada artan sıklıkta bildirilmektedir. 1980'ler boyunca Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) duyarlı olmayan suşların prevalansı genel olarak % 5'in altında kalmıştır ve suşların çoğu orta düzeyde dirençli bulunmuştur. Bugün için ise ABD'de izolatların yaklaşık üçte birinin duyarlılığı azalmıştır ve yüksek düzey direnç 1997'ye kadar % 16'ya ulaşmıştır. En yüksek direnç oranları Güney Afrika Cumhuriyeti, Güney Amerika, İspanya, Yeni Gine ve Kore'den bildirilmektedir. Türkiye'de pnömokokların penisilin direnci 1992 yılından beri bildirilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde klinik izolatlar veya nazofarinksten elde edilen toplam 1045 *S. pneumoniae* suşunda 721 (% 69) suş penisiline duyarlıdır. Geriye kalan suşların 282'si (% 27) penisiline orta düzeyde dirençli ve 42'si (% 4) yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur. Orta ve yüksek düzeyde direnç birlikte değerlendirildiğinde toplam penisilin direnci % 31'dir (2,13,19,20).

Direncin Mekanizması: *S. pneumoniae*'nin β-laktam

Tablo 4. *Streptococcus pneumoniae* için NCCLS Standardlarına göre MIC Değerlerinin Sınıflandırılması

	Duyarlı	Orta	Dirençli
Penisilin	≤ 0.06µg/ml	0.12–1.0 µg/ml	≥ 2.0 µg/ml
Sefuroksim	≤ 0.5 µg/ml	1.0 µg/ml	≥ 2.0 µg/ml
Seftriakson	≤ 0.5 µg/ml	1.0 µg/ml	≥ 2.0 µg/ml
Vankomisin	≤ 1	-	-

antibiyotiklere direncinin mekanizması, PBP'leri kodlayan mozaik genlerin oluşumuna bağlı olarak, β-laktam antibiyotiklere karşı afinitesi düşük PBP'lerin oluşturulmasıdır. *S. pneumoniae*'nin 6 esas PBP'si vardır. Bunlar PBP1a, PBP1b, PBP2x, PBP2a, PBP2b ve PBP3'tür. Penisiline dirençte PBP2b'deki, sefalosporinlere dirençte PBP1a ve PBP2x'teki değişiklik önemlidir. Bu PBP'lerdeki afinite düşüklüğüne yol açan direnç genleri, oral floradaki viridans streptokoklardan gelmektedir. Bu direnç genlerinin duyarlı suşlar arasında aktarımı, yani horizontal yayılım ve dirençli suşların klonlarının bireyler arasında aktarımı, yani klonal yayılım ile direnç yayılmaktadır. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşları sıklıkla diğer β-laktam antibiyotiklere ve non-β-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelmektedir. Penisiline dirençli suşlardan MIC >1 µg/ml olanlar, kloramfenikol, kotrimoksazol, eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidlere çoğul direnç geliştirmiştir. MIC > 2 µg/ml olanlar ise üçüncü kuşak sefalosporinlere ve makrolidlere dirençlidir. Penisiline yüksek düzeyde direnç ve çoğul direnç bazı serotiplerde (19A, 14, 23F) daha siktir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae*, *ermB*, *tetM* ve *aphA3* genlerini taşıyan *Tn1546* transpozonun kazanılmasıyla makrolidlere, tetrasiklinlere ve aminoglikozidlere direnç geliştirmiştir. Makrolid direnci genellikle makrolidler, streptograminleri ve linkosamidleri etkilediği için MLS direnci olarak sınıflandırılmaktadır. Sorumlu mekanizmalar *ermB* geni tarafından kodlanan ve geniş MLS direncine yol açan, ribozomal hedef bölgeyi değiştiren ribozomal metilaz yapımı ve *mefE* geni tarafından kodlanan, spesifik makrolid direncine yol açan aktif eflüks mekanizmasıdır. Bunlardan en prevalan olanı *ermB* mekanizmasıdır ve izolatan penisilin duyarlılığından bağımsızdır (20-25).

Direncin Klinik Laboratuvar Tanısı: Dirençli *S. pneumoniae*'nin klinik laboratuvar tanısında 1 µg oksasilin kullanılarak disk difüzyon yöntemi önerilir. Eğer oksasilin zonu < 20 mm ise sefotaksim veya seftriakson duyarlılığına bakılmalıdır. Dirençli suşların kesin tanısı için MIC testi kullanılır. NCCLS standartlarına göre MIC değerlerinin (µg /ml) sınıflandırılması Tablo 4'te gösterilmiştir (24).

Direncin Klinik Önemi ve Tedavi: *S. pneumoniae*, toplum kökenli sinüzit, otitis media ve pnömoni gibi sık çocukluk çağı infeksiyonlarının ve bakteriyemi, sepsis, menenjit gibi ciddi infeksiyonların etkenidir. Dirençli suşlar esas olarak toplumda yayılmakla birlikte hastane infeksiyonları salgınları da bildirilmiştir. Dirençli pnömokokların seleksiyonu ve yayılması, sıklıkla viral olan üst solunum yolu infeksiyonları için gereksiz penisilin ve diğer β-laktam antibiyotiklerin kullanımı ile ilişkilidir. Kalabalık yaşam koşulları da yayılmayı kolaylaştırmaktadır (2,10).

Penisiline dirençli pnömokok menenjitinin tedavisinde sefotaksim veya seftriakson kullanılır. Bugün için bu antibiyotikler bakteriyel menenjitin empirik tedavisinde ilk seçeneklerdir. Eğer bölgesel olarak sefalosporin direnci bildiriliyorsa empirik tedaviye vankomisin eklenmesi önerilmektedir. Sefotaksim dozunun artırılmasının beyin-omurilik sıvısında sefalosporine dirençli pnömokokların öldürülmesi için güvenli konsantrasyonları sağlayamadığı gösterilmiştir. Çoğul dirençli pnömokok menenjitinin tedavisinde alternatif ilaçlar karbapenem antibiyotiklerdir. Son zamanlarda trovafloksasin gibi yeni fluorokinolonlarla klinik araştırmalar yapılmaktadır. Penisilin için MIC düzeyi 4 µg/ml'ye kadar olan *S. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömoninin tedavisinde intravenöz ampisilin veya penisilin yeterlidir. Çok nadir olan MIC ≥ 4 µg/ml olan suşların neden olduğu pnömoninin tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporine vankomisin eklenmelidir. Dirençli pnömokokların neden olduğu otitis medianın tedavisinde, yüksek orta kulak sıvısı konsantrasyonlarına ulaşabildiği için yüksek doz (80-90 µg/kg/gün) amoksisilin önerilir. İkinci alternatif sefuroksim aksetildir. Makrolid direncinin sıklığı giderek arttığı için otitis media tedavisinde değerli antibiyotikler değildir (20).

Antibiyotiklere Dirençli Bakterilerin Yayılmasını Kolaylaştıran Faktörler ve Antibiyotik Direncinin Yayılmasının Önlenmesi

Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yayılmasını kolaylaştıran faktörler, insanlarda ve hayvancılıkta fazla antibiyotik kullanımı, toplumda ve hastanelerde kalabalık ortam, hijyen kurallarına ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulmamasıdır.

Antibiyotik direncinin kontrol edilmesinde ideal olan, ortaya çıkmasının önlenmesidir. Bu, kompleks, bilimsel ve sosyopolitik bir konudur. Çiftçiler, veterinerler, doktorlar, diğer sağlık personeli, hastalar ve merkezi politikaların kooperasyonunu ve bilinçli davranmasını gerektirir. Hastanelerde birçok hasta antibiyotik tedavisi gerektirmektedir. Ancak gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımının önlenmesi için politikalar geliştirilmelidir. Hastane hijyeni ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, bu konularda hastane personelinin eğitilmesi, rotasyonel veya siklik antibiyotik kullanımı, alınabilecek diğer önlemlerdir. Mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından dirençli mikroorganizmaların erken ve doğru idantifikasyonu, mikrobiyolog ile klinisyen arasında etkin iletişim sağlanmalıdır. Toplumda antibiyotik dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanılması, hastaların tedaviye uyumunun iyi olmaması, kalabalık yaşam koşulları ve sanitasyonun kötü olması ile ilişkilidir. Reçetesiz antibiyotik kullanımı, hayvan çiftliklerinde yaygın antibiyotik kullanımı, hayvan gıdalarına subter-apötik dozda antibiyotik eklenmesi diğer faktörlerdir.

Antibiyotik direncinin önlenmesinde gerçekçi ve doğru antibiyotik kullanımının yanında, bakteri aşılmasının geliştirilmesi ve probiyotik (*Lactobacillus* ve *Saccharomyces* türleri gibi) kullanımı da gündemdedir (2,10).

Kaynaklar

1. Bacterial resistance to antibiotics. 1996 Kenneth Todar University

- of Wisconsin Department of Bacteriology. [http:// www. bact. wisc.edu/Bact330/lecturebactres](http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lecturebactres)
2. Bennett J, Joseph W. Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1125-43
 3. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. [http://www. Sciam.com/1998/0398levy.html](http://www.Sciam.com/1998/0398levy.html)
 4. Burns JL. Mechanisms of bacterial resistance. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 497-502
 5. Sanders WE, Sanders CC. Cycling of antibiotics: an approach to circumvent resistance in specialized units of hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996; 1: 223-5
 6. Heritage J, M' Zali FH, Gascoyne-Birizi D, Hawkoym PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum β -lactamases in gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 309-18
 7. Gür D. β -laktamazlar. *Flora* 1997; 2(3; Suppl): 3-17
 8. Pithout JDD, Sanders CC, Sanders WE. Antimicrobial resistance with focus on β -lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997; 103: 51-9
 9. Centers for Diseases Control and Prevention. *National Center for Infectious Diseases Hospital Infections Program: Fact Sheets, 1999*
 10. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic resistant bacteria. *Drugs* 1998; 55: 323-30
 11. Rice LB, Shlaes DM. Vancomycin resistance in the enterococcus. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 601-8
 12. Murray BE. Vancomycin resistant enterococci. *Am J Med* 1997; 101: 284-93
 13. Witte W. Antibiotic resistance in gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 1-9
 14. Moellering RC. Quinupristin/dalfopristin: therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 25-30
 15. Bowler ICJ. Is control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* justified. *Q J Med* 1997; 90: 243-6
 16. Edmond ME, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med* 1996; 124: 329-34
 17. Pechere JC. Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci: the role of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:11-8
 18. Çetinkaya Y, Ünal S. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora* 1996; 1(3; Suppl): 3-16
 19. Öncül O, Çavuşlu Ş. Yenen OŞ. Penisiline dirençli pnömokoklar ilkemiz için gerçekten sorun mu? *Flora* 1999; 4(Suppl 2): 3-23
 20. Klugman KP, Feldmann C. Penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Drugs* 1999; 58: 1-4
 21. Fujita K. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Asian Med J* 1996; 39(3): 133-9
 22. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 932-9
 23. Schneiber JZ, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 519-37
 24. Goldstein FW. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: selection by both β -lactam and non- β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 141-4
 25. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance: myth or reality? *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 1-6