

---

# Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

Kurtuluş TÖRECI\*

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, İSTANBUL

## ANTİBİYOTİK ÇAĞININ BAŞLAMASI

İnfeksiyon hastalıkları tarih boyunca ölüm nedenleri arasında en başta gelenlerden biri olmuştur. Veba, kolera, tifo, tifüs, tüberküloz, çiçek... pandemileri kitlesel ölümlere yol açmıştır. Örneğin; 1665 yılında Londra'daki veba salgınında "hayatta kalanlar ölenleri gömmeye yetmiyordu" diye yazılmıştır. Napolyon'un Moskova bozgununun asıl nedeni de ne Ruslar, ne Rusya'nın kışı, 665.000 kişilik orduyu 93.000'e indiren, geri dönen askerlerle Avrupa'ya yayılınca sadece Almanya'da 250.000 sivilin ölümüne yol açan tifüstür<sup>[1]</sup>. Zamanla bu hastalıklara karşı bir takım önlemler geliştirilmişse de bazılarının kinin gibi oldukça etkin doğal ilaçlar bulunmuşsa da, antiseptik ve dezenfektan maddeler ile cerrahi infeksiyonlar, loğusa humması gibi bazı infeksiyonlar kısmen önlenmişse de antibiyotik çağına yol açan gelişmeler için 19. yüzyılın sonu, 20. yüzyılın başlarını beklemek gerekmiştir.

Antibiyotik deyimi aslında bir canlının oluşturduğu ve hastalık etkeni mikroorganizmalara konak olan makroorganizmadan çok daha toksik olan, toksisitedeki bu fark nedeniyle makroorganizmanın tedavisinde kullanılabilen maddeler için oluşturulmuştur. Bu nedenle sentetik olarak elde edilen sülfona-

midler, trimetoprim, kinolonlar, florokinolonlar... gibi maddeleri "antimikrobikler" olarak ayrı ele almak daha doğru görülebilir. Ancak kullanımdaki amacın elde edilmedeki yöntemden çok daha önemli olması, bazı doğal antibiyotiklerin daha sonra sentetik olarak elde edilmesi veya modifiye edilerek farklı özellikler kazandırılması nedeniyle hepsini antibiyotik olarak adlandırmak artık yanlış kabul edilmemektedir. Bu yazıda da bu görüşe uyulacaktır. "Antibiyotiklerden söz ederken florokinolonları dışlamak mümkün mü?"

"Halen 150'nin üzerinde antibiyotiğin kullanımında olduğu çağa nasıl gelindi?" Belki çıkış noktası olarak piyosyanaz kabul edilebilir. 1888 yılında Almanya'da Freuderreich, *Bacillus pyocyaneus* (*Pseudomonas aeruginosa*'nın)'un oluşturduğu mavi yeşil pigmentin deney tüpünde birçok bakterinin üremesini inhibe ettiğini gözlemiştir. Bir enzim olduğu düşüncesi ile piyosyanaz denilen, sonradan lipid olduğu anlaşılan bu pigmentin tifo, şarbon, difteri, veba etkenleri de dahil birçok bakteri için öldürücü olduğu belirlenmiş, ancak dayanıksız olması ve toksik etkileri nedeniyle 1913 yılına kadar sadece deri merhemi olarak kullanılabilmiştir<sup>[2]</sup>. Daha sonra mikroorganizmalara toksik olan, dokuya ise toksik olmayan bir boya maddesi "sihirli mermi" bulma ümidiyle çalışmalar yapan Paul Ehrlich, 1910 yılında Afrika uyku hastalığı etkeni tripanozomları etkileyen salvarsanı bularak kemoterapi çağını başlatmıştır. Oldukça toksik bir arsenik türevi olan salvarsan, zamanında başka bir çare olmadığından, sifiliz tedavisinde

---

### Antibiotic Usage and Relationship with Resistance

**Key Words:** Antibiotic usage, Resistance, Antimicrobial resistance

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik kullanımı, Direnç, Antimikrobiyal direnç

de uzun yıllar kullanılmıştır. 1920'li yıllarda Fleming, gözyaşında çoğu patojen olmayan bazı bakterileri eriten lizozim enzimini belirlemiştir. Etki spektrumu, elde edilmesinin zorluğu lizozimin bir tedavi aracı olarak kullanılmasına olanak vermemiş, önemi vücudun salgıladığı bilinen ilk antibakteriyel madde olması ile sınırlı kalmıştır. Yine Fleming 1928 yılında, laboratuvar tezgahında atılmayı bekleyen stafilokok ekili bir jelatin plağında kontaminasyon olarak üreyen bir mantar kolonisinin yakınındaki bakteri kolonilerinin eridiğini fark etmiş, *Penicillium* cinsi olan bu mantarın kültürlerinden bu maddeyi ekstrakte etmiş ve ona penisilin adını vermiştir. Ancak penisilin tedavide kullanılacak şekilde elde edilmesi ve saflaştırılması ancak 1940'lı yılların başlarında Florey ve Chain'in çalışmaları ile mümkün olmuştur. Ticari bir mal olarak piyasaya sunulması ise 1944 yılını beklemiştir<sup>[2]</sup>. Bu arada Almanya'da Domagk, 1927 yılında başladığı çalışmalar sonucu 1932 yılında prontosil denen kırmızı boyanın öldürücü dozda streptokok şırınga edilen fareleri tedavi ettiğini bulmuş, kızını da ciddi bir streptokok infeksiyonundan prontosil ile kurtarmıştır. Prontosil Almanya'da loğusa hummasından ölümü %20'den %4.7'ye indirmiştir<sup>[1]</sup>. Bu boya maddesinin vücutta ayrıştığı ve etkili kısmın sülfonamid fraksiyonu olduğunun anlaşılması, 1930'lu yıllardan itibaren birçok sülfonamid preparatının tedavide kullanılmasına yol açmıştır. 1930 yılında René J. Dubos, *Bacillus brevis*'ten gram-pozitif bakterilere etkili gramisidini izole etmiştir. Piyosiyazın kullanım alanı bulamadığı, salvarsan ve sülfonamidlerin sentetik maddeler olduğu, penisilin henüz klinik kullanıma girmediği düşünülürse, gramisidin kullanıma giren ilk doğal antibiyotik olarak kabul edilebilir (damar içi kullanımı çok toksik ise de topikal olarak hala kullanılabilir<sup>[2]</sup>).

1943 yılında Waksman'ın *Streptomyces griseus*'tan streptomisini elde etmesinden sonra yeni antibiyotiklerin keşfi oldukça hızlanmış, aynı yıl basitrasin, 1945 yılında sefalosporinler (kullanıma girenleri 1967 yılında), 1947 yılında kloramfenikol ve tetrasiklinler, 1949 yılında neomisin (ilk aminoglikozid), 1952 yılında eritromisin, geniş çapta kullanımı çok daha sonra olmakla beraber 1956 yılında vankomisin, 1957 yılında kanamisin, 1960 yılında metisilin, 1961 yılında ampisilin, 1963 yılında gentamisin tedavide kullanılmaya başlanılmış, bunları 1962 yılında nalidiksik asit (ilk kinolon) ve sonra florokinolon türevleri, 1970 yılında trimetoprim (sülfametoksazol ile birlikte ko-trimoksazol) ve diğer antibiyotikler izlemiş, tıpta antibiyotik çağı denilen bir dönem yaşamaya başlamıştır<sup>[2]</sup>.

Bu anlatılanlar antibakteriyel ilaçlardır. Antifungal ve antiviral ilaçlar biraz daha geç olarak benzer bir gelişme göstermişlerdir<sup>[3,4]</sup>.

## ANTİBİYOTİKLERİN DOĞURDUĞU ÜMİTLER

1940'lı yılların ortalarında penisilin, streptomisin, kloramfenikol, tetrasiklin gibi gram-pozitif ve negatif bakterilere, aside dirençli bakterilere etkili antibiyotiklerin ard arda tedavide kullanılma olanağının doğması, bakteriyel infeksiyon hastalıklarının sonunun yaklaştığı ve yakın bir gelecekte insanların infeksiyonsuz bir dünyada yaşayacağı ümidini doğurmuştu. Ne yazık ki bu ümitler gerçeğe dönüşememiş, hatta şimdilerde hiç değilse bazı patojen bakteriler için antibiyotik öncesi çağa dönüş tehlikesi belirlemiştir. Aslında antibiyotikler görevini yapmıştır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bütün kanserler tedavi edilebilse yaşam beklentisi üç yıl uzayacakken, antibiyotiklerin bu süreyi 10 yıl uzattığı hesaplanmıştır<sup>[5]</sup>. Ancak antibiyotiklerin bizi infeksiyondan korumasına karşılık antibiyotiklerin de insandan, onun yanlışlarından korunmaya gereksinimi vardır.

## ANTİBİYOTİK DİRENCİ NE ZAMAN BAŞLADI?

İnsanların kendilerini herşeyin merkezinde düşünme alışkanlığı, antibiyotik direncinin de antibiyotikleri kullanmaya başlamalarından sonra ortaya çıkmasını mantığa uygun gösterir. Ancak antibiyotikleri ilk kullanan insanlar değil yine mikroorganizmalardır. Penisilin, streptomisin... gibi doğal antibiyotikler, mikroorganizmaların ürünü olarak elde edilmiştir. Antibiyotik oluşturan mikroorganizmalar bu şekilde yaşadıkları ortamda kendilerine bir avantaj sağlamışlardır ve doğal olarak ürettikleri antibiyotiklere dirençlidirler. Bu antibiyotiklere duyarlı mikroorganizmalar da bizim antibiyotikleri kullanmamızdan çok önce ve herhalde nadir bir olay olarak antibiyotiklerle temas etmiş olmalıdır. Nitekim tedavide antibiyotiklerin kullanılmadığı çağlarda izole edilmiş bazı kolleksiyonlarda saklanan suşlarda ya da Okyanusya veya Afrika'da henüz antibiyotiğin girmediği ve medeniyetle tanışmamış izole toplumlardaki insanlardan izole edilen suşlarda, insandan uzak yaşayan vahşi hayvanların dışkılarından izole edilen suşlarda, direnç plazmidi taşıyan ya da başka mekanizmalarla bazı antibiyotiklere dirençli olanlarına rastlanmıştır<sup>[2,6]</sup>. Doğal olarak bu türlü kolleksiyonlardaki dirençli suş oranı, bugün toplumdaki hastanelerde izole edilen suşlardakinden çok daha azdır. Mikroorganizmaların antimikrobik ilaçlara direnç kaza-

nabileceğine dair ilk gözlem de kemoterapinin kurucusu olarak kabul edilen Ehrlich'den gelmiştir. Ehrlich, 1907 yılında füksini *Trypanosoma brucei*'ye karşı denerken, infekte farelerin ilk uygulamada tedavi edildiğini fakat bir hayvanda infeksiyon yinelerse sonraki uygulamada etkenin füksinle bertaraf edilemediğini göstermiştir. Ehrlich, tripanozomların arsenik bileşiklerine de direnç kazandığını göstermiştir<sup>[7]</sup>. 1939 yılında, aralarında Fleming'in de bulunduğu bir grup araştırmacı sülfonamid verilen farelerdeki duyarlı pnömokok suşlarının, ilacın birkaç defa uygulanması ile direnç kazanabildiğini bildirmişlerdir<sup>[8]</sup>. Penisilin tedavide henüz deneysel uygulamalarının başladığı yıl olan 1940 yılında Abraham ve Chain, bakterilerin penisilini yıkan bir enzim oluşturduğunu bularak ona penisilnaz adını vermişlerdir<sup>[9,10]</sup>. 1942 yılında Dubos, "duyarlı bakterilerin eğitime (temas ettirilerek) antibakteriyel ajanlara karşı büyük dirence sahip varyantlar oluşturacağını akıldaki tutmak yararlı olur..." diye kazanılan direncin tehlikelerine işaret etmiştir<sup>[11]</sup>.

### ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TARİFİ

Bütün antibiyotikler bütün mikroorganizmalara etkili değildir ve etki spektrumuna göre kabaca antibakteriyel, antifungal, antiviral diye büyük gruplara ayrılabilir. Bu gruplar içinde de etki spektrumu bazı mikroorganizmaları kapsar, bazılarını kapsamaz. Örneğin; antibakteriyel antibiyotikler yalnız gram-pozitif veya gram-negatif bakterilerden bir kısım cins ve türlere etkili olabilir ve buna göre dar veya geniş spektrumlu olarak sınıflandırılır. Bir antibiyotik kategorik olarak etkili olmadığı bir bakteri cinsi veya türünün o antibiyotiğe "dirençli" olduğunu söylemek doğru değildir; burada "duyarsız" deyimini daha doğrudur. Literatürde bu durum için "intrinsek direnç" terimi de çok kullanılır.

Antibiyotik direnci dendiğinde, bir bakteri türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi ya da antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönüşmesi kastedilir. Bu direnç de çok değişik, hatta çevre koşullarına (örneğin; asit veya nötr ortama) göre değişen düzeylerde olabilir. Dolayısıyla antibiyotiğin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) çeşitli suşlar için çok farklı bulunabilir. Bu konsantrasyonların pratik bir anlam ifade edebilmesi için (bir infeksiyonun tedavisinde o antibiyotiğin kullanılıp kullanılmayacağına karar vermek için) kullanılan dozla kanda, çeşitli vücut sıvıları veya dokularda erişilen konsantrasyonlara ve birçok klinik çalışmaların sonuçlarına göre duyarlı-orta duyarlı-dirençli ya da duyarlı-dirençli sınırları belirleyen konsantrasyonlar (breakpoint) saptanır. Bazen bir saf kültürde dahi biraz farklı MİK değeri alınan bakteri popülasyonları bulunabilir ve bu direnç oluşmasında önemli olabilir<sup>[6,12,13]</sup>.

### ANTİBİYOTİK DİRENC MEKANİZMALARI

Bakterilerde antibiyotik direnci çok değişik mekanizmalarla sağlanırsa da bu mekanizmalar temelde iki gruba ayrılabilir:

1. Bakteri kromozomunda oluşan mutasyonlar [örneğin; bakteri hücre duvarı sentezinde rol oynayan enzimler olan penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de değişikliğe neden olarak bunların beta-laktam antibiyotiklere afinitesini değiştiren mutasyonlar, gram-negatif çomaklarda porinlerde değişikliğe neden olarak antibiyotiğin bakteriyeye girişini engelleyen ya da zorlaştıran mutasyonlar].

2. Duyarlı bakterinin direnç genini bir başka mikroorganizmadan kazanması.

Bakteri kromozomunda mutasyonla kazanılan direnç, o bakteri ve ondan üreyen bakteriler için geçerlidir. Antibiyotik baskısı ile bu dirençli klonun seleksiyonu ve hastadan hastaya yayılması, bir hastanede ya da ilişkili birçok hastanede bir salgına yol açabilmesi de olasıdır. Bu şekilde kazanılan direnç, bir antibiyotik veya bir antibiyotik grubu için geçerlidir. Ancak bu dirençli klonun çoğalması ile oluşan popülasyonda bir başka mutasyonla direnç düzeyinin artması veya bir başka antibiyotiğe ya da antibiyotik grubuna da direnç oluşması olasıdır. Ayrıca, dirence yol açan kromozomal genin bir transpozona ve oradan bir plazmide geçerek başka bakterilere aktarılması da gerçekleşebilir.

Antibiyotik direncinin yayılmasında, direnç genlerinin bakteriler arasında aktarılması daha büyük rol oynar. Bu aktarım transformasyon, transdüksiyon ve daha önemlisi konjugasyonla olabilir. Bakterilerde kromozomdan ayrı, ona ek bir gen repertuarı gibi ve genellikle çok sayıda bulunan, sirküler şekilde DNA molekülleri olan plazmidlerin birçoğu konjugatifdir, aynı veya yakın tür ve cinsten olan bakteri suşları arasında konjugasyon sağlayarak kendilerinin, bazen de bakteri kromozomunun bir kısmının bakteriden bakteriyeye aktarımını sağlarlar. Konjugatif olmayan plazmidler de başka bir genetik elemanın sağladığı konjugasyonla diğer bakterilere aktarılabilir. R faktörleri de denen direnç plazmidleri 1-2'den 10-12'ye kadar direnç geni taşıyabilir ve duyarlı bir bakteriyeye aktarıldığında onu bir anda taşıdığı direnç geni kadar antibiyotiğe dirençli kılabilir. Bu nedenle doğada dirençli bakterilerin artmasında çok daha

önemli bir rol oynar. Bakterilerde transpozon ve integron gibi kromozomdan plazmide, plazmiden kromozoma veya başka bir plazmide atlayabilen genetik elementlerin bulunması ve bunların birçok direnç geninden oluşan gen kasetleri içermeleri, bu yolla antibiyotik direncinin yayılmasının önemini daha iyi göstermiştir<sup>[14]</sup>. Bu genetik elementlerde çok sayıda direnç geninin birikmesinde antibiyotik kullanımının doğurduğu selektif baskının rolü büyüktür. Bu kadar çeşitli direnç mekanizmasının kısa sayılabilecek bir sürede ortaya çıkması, milyonlarca yıl sürebilecek bir bakteri evölüsyonunun, antibiyotiklerin çok yaygın kullanılmasının yarattığı seleksiyon etkisi sonucu yarım yüzyıldan kısa bir süreye sığmasıyla açıklanmaktadır.

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve antibiyotiklere direnç mekanizmaları konusunda, ülkemizde de yayınlanmış çok sayıda makalede geniş bilgi bulunabilir<sup>[15-21]</sup>. Antibiyotik kullanımının dirençle ilişkisi konusunda da çeşitli derlemeler yapılmıştır<sup>[22-25]</sup>.

#### **ANTİBİYOTİK KULLANIMI ve "DEFINED DAILY DOSES (DDD)" TANIMI**

Dirençle ilişkisini belirlemek için antibiyotik kullanımını ölçümlemek gerekir. Antibiyotik kullanımı için güvenilir bilgiler bulmak oldukça zordur. İstatistikleri en güvenilir ülkelerde bile bu konudaki gerçekler ile rakamlar arasında önemli farklar bulunması doğaldır. Bir kaynağa göre, 1990'lı yılların sonlarında üretilen çeşitli antibiyotiklerin toplam tutarı 100.000 tonu aşmaktadır. 1997 yılında Avrupa Birliği'ne dahil 12 ülkede 10.493 ton antibiyotik kullanılmıştır. Bunun %52'si insan için, %33'ü veteriner tıpta ve %15'i hayvan yemlerine gelişme artırıcı katkı maddesi olarak kullanılmıştır<sup>[6]</sup>.

Antibiyotik çağının yaklaşık 30 yılında antibiyotik kullanımının giderek artması, yeni antibiyotiklerin kullanıma sürülmesi, yeni endikasyonların belirlenmesi ve henüz antibiyotik direncinin korkutucu boyutlara ulaşmaması nedeniyle doğal karşılanabilir. Nitekim ABD'de yatan hastalara sistemik etkili bir antibiyotik uygulama oranı bir hastanede 1967 yılında %27 iken 1974 yılında %42'ye, bir başka hastanede de 1971 yılında %23 iken 1979 yılında %37'ye çıkmıştır. 1985 yılında Atina Üniversitesi Hastanesi'nde bu oran %60 olarak bildirilmiştir (kaynaklar için bkz. 25). Ancak bu kullanım artışının yol açtığı direnç ve gider artışları, Batı ülkelerinden başlayarak hastanelerde Antibiyotik Kontrol Komiteleri'nin kurulmasına, antibiyotik kullanımının hem azaltılması hem de akılcı (uygun) kullanımına yönelmesine yol açmıştır.

Antibiyotik kullanımından söz edildiğinde hemen hastaneler akla gelir. Sadece insan tıbbında kullanım bile ele alınsa, aslında hastane dışı toplumda kullanılan miktar çok daha fazladır. Örneğin; istatistikleri en güvenilir ülkelerden biri olan İsveç'te, 1980 yılında tıpta kullanılan antibiyotiklerin %20'si hastanede kullanılırken %80'i toplumda kullanılmış, bu oranlar 1993 yılında %7.5 ve %92.5 olmuştur<sup>[6]</sup>. Ancak bu oranları toplumdaki nüfus ve herhangi bir anda hastanelerde yatan hasta sayısı yönünden de değerlendirmek gerekir. Böyle bir değerlendirme, yatan bir hasta başına kullanılan antibiyotik miktarının toplumdaki bir kişi için kullanılanın 10-20 katı olduğunu gösterir. Dolayısıyla hastaneler antibiyotiklerin çok yoğun olarak kullanıldığı yerler olmakta, hastane servisleri karşılaştırıldığında yoğun bakım ünitelerinin antibiyotiklerin en yoğun kullanıldığı bölgeler olduğu anlaşılmaktadır<sup>[26]</sup>.

Antibiyotiklerin etkili olabilecekleri infeksiyonlarda kullanılan dozları çok farklı olduğundan, "bir toplumda toplam olarak veya kişi ya da hasta başına şu kadar gram veya miligram antibiyotik kullanılmıştır" demek, her antibiyotik ayrı ayrı bildirilmediğinde anlamlı olmaz. Antibiyotikleri ayrı ayrı ele almak da her toplumda farklı antibiyotikler farklı miktarlarda kullanıldığından, çeşitli toplumlar arası bir karşılaştırma yapmaya olanak bırakmaz. Bu nedenle bu konuda verilen miktarlar için ölçüm birimi olarak, belirlenmiş günlük dozlar [Defined Daily Doses (DDD)] kullanılır. DDD, herhangi bir ilacın başlıca endikasyonu için kullanılan ortalama günlük dozdur. Her antibiyotigin o toplumda kullanılan miktarı ortalama günlük dozuna bölünür [örneğin; penisilin G için 12 milyon U, prokain penisilin için 2.4 milyon U, oral ampisilin için 2 g, piperasilin için 18 g, seftazidim için 3 g, imipenem için 2 g, oral siprofloksasin için 1.5 g...<sup>[26]</sup>] ve çeşitli antibiyotikler için bulunan sayılar toplanarak toplam DDD hesaplanır. Bu şekilde farklı antibiyotiklerin farklı miktarlarda kullanıldığı toplumlardaki antibiyotik kullanımını birbirleri ile karşılaştırmak mümkün olur. DDD, gereğine göre DDD/hasta günü, DDD/taburcu olan hasta sayısı, DDD/toplumdaki 1000 kişi/gün... şeklinde kullanılabilir. Bu şekilde bir hastanede yatan hastalara günde kullanılan ortalama antibiyotik miktarı, taburcu olan hastalara kullanılmış olan ortalama antibiyotik miktarı ya da toplumda 1000 kişi için bir günde kullanılan ortalama antibiyotik miktarı verilmiş (bir bakıma elmarlar armutların toplanması mümkün olmuş) olur<sup>[6,27]</sup>.

## ANTİBİYOTİK KULLANIMI- ANTİBİYOTİK DİRENCİ İLİŞKİSİ

Antibiyotikler bakterilerde mutasyona neden olmaz. Mutasyon kendiliğinden ve kromozomun değişik bölgelerinde (genlerinde) farklı olabilmekle beraber, düşük oranda ( $10^{-7}$ - $10^{-12}$  bakteri bölünmesinde bir) olan bir olaydır. Çeşitli mutajen maddeler ve etkiler mutasyon oranını arttırırsa da antibiyotikler bu maddeler arasında sayılmaz. Plazmid, transpozon veya integronlarda kodlanan direnç genlerini de antibiyotikler oluşturmaz. Bunlar doğada buldukları kaynaklardan genetik olaylarla kazanılır. Öyleyse antibiyotiklerin antibiyotik direnci ile ne gibi bir ilişki olabilir?

Ortamda antibiyotik varlığında duyarlı bakterilerin ölmesi (bakterisit etki) ya da üremelerinin durmasına (bakteriyostatik etki) karşılık, mutasyon veya genetik bir olayla direnç geni kazanarak o antibiyotiğe dirençli hale gelmiş bakteriler üremelerine devam eder. Yani antibiyotikler dirençli bakterilerin seleksiyonunu sağlar, meydanı onlara bırakır. Doğal bir sonuç olarak da antibiyotik kullanımının dirençli bakteri oranını arttırmaması beklenir.

Pozitif ilimlerde beklentilerin gözlem ve deneylerle doğrulanması gerekir. Literatürde antibiyotik ve direnç ilişkisini doğrulayan pek çok çalışmanın yanında, az sayıda böyle bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır. Negatif sonuç veren çalışmaların makale haline getirilmesi, getirilince yayına kabul edilmesi şansının daha az olması, hakiki tablonun bir zar çarpılmasına yol açabilir.

### Hastanelerde Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

Dy ve arkadaşları, *Acinetobacter baumannii* izolatları ile hastanın önceden antibiyotik kullanımı arasında, Loivukene ve arkadaşları da peptik ülserli veya gastritli hastaların mide mukozasından izole ettikleri *Helicobacter pylori* suşları ile tedavide kullanılan antibiyotikler arasında bir direnç ilişkisi bulmuşlardır<sup>[28,29]</sup>.

Bazı çalışmalarda ise pozitif ve negatif bulgular bir arada alınmıştır. Örneğin; Saurina ve arkadaşları, bir şehirde çeşitli hastanelerden edindikleri genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL oluşturanın seftazidim ve aztreonam kullanımı ile arttığını, diğer antibiyotiklerin kullanımı ile ilişki saptanmadığını, GSBL + *Escherichia coli* suşlarında ise hiçbir antibiyotik ile ilişki bulunmadığını saptamışlardır<sup>[30]</sup>.

Kizu ve arkadaşları, altı yıllık bir sürede bir hastanede antibiyotik kullanım miktarları ile metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında bu antibiyotiklere direnç oranlarını karşılaştırmışlar, sadece imipenem/silastatin kullanımı ile buna direnç oranı arasında paralellik bulmuşlar, diğer antibiyotikler için kullanım-direnç ilişkisi saptamamışlardır<sup>[31]</sup>.

Mouton ve arkadaşları, Hollanda'da dört hastanede izole edilen 976 koagülaz-negatif stafilokok suşunda metisilin direnci ile çeşitli antibiyotiklerin DDD/ay/dolu yatak sayısı olarak kullanım miktarlarını karşılaştırmışlar, flukloksasilin/kloksasin, sefalosporinler ve gentamisin kullanımı ile metisiline direnç arasında anlamlı paralellik bulmuşlardır<sup>[32]</sup>. Trimetoprim, eritromisin ve gentamisinin kullanımı ile bu antibiyotiklere direnç arasında ise anlamlı bir bağlantı bulmamışlardır.

Gerding ve arkadaşları, 1980-1990 yılları arasında 709 yataklı bir hastanede aminoglikozidleri kontrollü kullanmışlar ve bu sürede izole edilen 25.000'in üzerinde gram-negatif çomakta aminoglikozid direncini izlemişlerdir<sup>[33]</sup>. Gentamisin ve tobramisine direnç oranı amikasinin çok kullanıldığı iki periyotta düşmüş, gentamisinin çok kullanıldığı bir periyotta ise artmıştır. Ancak amikasinin çok kullanıldığı dönemlerde de amikasinine direnç artmamış, literatürde bu durumda amikasinine direncin arttığı ve artmadığını bildiren çalışmalara değinilmiştir.

Bekleneceği gibi literatürde, hastanede antibiyotik kullanımının kullanılan antibiyotiğe direnç artışına yol açtığını bildiren daha çok çalışma vardır. Manikal ve arkadaşları, *Acinetobacter* (çoğu *A. baumannii*) suşlarında üçüncü kuşak sefalosporin ve karbapenem direnci ile bu antibiyotiklerin kullanım miktarı arasında anlamlı paralellik bulmuşlardır<sup>[34]</sup>. Monsen ve arkadaşları, İsveç'te bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen 500 stafilokok ve 10 mikrokok suşunun antibiyotik duyarlılığı ile antibiyotik kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemişler, suşların %54.8'ini oluşturan *Staphylococcus epidermidis*'in kinolon, ko-trimoksazol, oksasilin ve toplam beta-laktamlara direnci ile bu antibiyotiklerin kullanım fazlalığı arasında anlamlı ilişkiler bulmuşlardır<sup>[35]</sup>. Hacettepe Üniversitesi'nde 1992-1994 verilerini ele alan Akova, önceki bir ay içinde seftazidim kullanan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* ve *E. coli* suşlarında seftazidim direncini, ampisilin-sulbaktam kullananlardan izole edilen *E. coli* ve *E. cloacae* suşlarında bu antibiyotiğe direnci, antibiyotik kullanmayan hastalardan izole edilen suşlara göre çok daha yüksek bulmuştur<sup>[36]</sup>.

Sonuçlar hastane birimleri yönünden analiz edildiğinde, siprofloksasinin az (0-144.3 DDD) kullanıldığı birimlerde *S. epidermidis* suşlarında bu antibiyotiğe direnç oranı %4.1-30.8 arasında değişirken, kullanımın çok (240 DDD) olduğu hematoloji birimlerinde direnç oranı %80.9 olarak; ko-trimoksazolün az (1.6-36.2 DDD) kullanıldığı birimlerde ko-trimoksazole direnç oranı %31.8-46.2 arasında iken, kullanımın çok (151.1 DDD) olduğu birimlerde %80.9 olarak bulunmuştur<sup>[35]</sup>. Kuriyama ve arkadaşları, orofasiyal odontojenik infeksiyonlu 111 hastanın pürülan eksüdatlarından izole edilen bakterilerde beta-laktamaz oluşturma oranını, beta-laktam antibiyotik kullanmamış hastalarda %10.9, sekiz gün içinde beta-laktam bir antibiyotik kullanmış olan fakat üç ay içinde başka hiçbir antibiyotik kullanmayanlarda %38.5 olarak bulmuşlar, en sık izole edilen bakteriler olan *Prevotella* cinsinde bu oranları %5.4 ve %32.4 olarak saptamışlardır<sup>[37]</sup>. Bir başka çalışmada, hastaneye yatışta florokinolonlara dirençli gram-negatif çomak ile bağırsak kolonizasyonu için tek risk faktörü son bir ay içindeki florokinolon kullanımı olarak belirlenmiştir<sup>[38]</sup>. May ve arkadaşları, bir travma ve yanık yoğun bakım ünitesinde profilaksi, ampirik ve kesin tedavi için üçüncü kuşak sefalosporinlerin çok kullanıldığı periyotta vankomisine dirençli enterokok (VRE) infeksiyonunun 1000 hasta günü için 1.76 iken, sefalosporinler yerine piperasilin-tazobaktam kullanıldığı periyotta sifıra düştüğünü bildirmişlerdir<sup>[39]</sup>. Sefalosporin kullanımı ile glikopeptid dirençli enterokok (GRE) infeksiyonları ya da kolonizasyonu arasındaki ilişki İngiltere’de yapılan bir çalışma ile de çok demonstratif şekilde gösterilmiştir<sup>[40]</sup>: Bir hematolojik malignansi ünitesinde hastaların yaklaşık yarısında GRE bağırsakta kolonize olmaktadır. Bunu önlemek için üç fazlı prospektif bir çalışma planlanmış ve bu sürede hastalardan haftada bir rektal sürüntü alınmıştır. Birinci fazda dört ay süre ile hiçbir önlem alınmadan durum saptanmış, her an hastaların %40-50’sinin GRE ile kolonize olduğu, yatışta GRE negatif hastaların %57’sinin altı hafta içinde kolonize olduğu saptanmıştır. İkinci fazda sekiz ay süre ile nötropenik epizodlarda monoterapi olarak uygulanan seftazidim yerine piperasilin-tazobaktam kullanılmış ve hastalar arasında horizontal bulaşmayı önlemek için yoğun eğitimle hijyenik koşullar iyileştirilmiştir. GRE ile kolonizasyon oranı %19’a inmiş, fazın son üç ayında yalnız bir hasta kolonize olmuştur. Üçüncü fazdaki dört ayda hijyen önlemleri aynen uygulanmış, yine seftazidim kullanımına geçilmiş ve GRE ile kolonizasyon %36’ya çıkmıştır. GRE ile infekte hastalara da yalnız birinci ve

üçüncü fazlarda rastlanmıştır. Bu sonuçlar, enterokoklardaki glikopeptid direnci nasıl kazanılmış olursa olsun, dirençli suşların çok daha yüksek oranda izole edilmesinin ve bir GRE problemi yaşanmasının seftazidim kullanımı ile ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır<sup>[40]</sup>.

VRE infeksiyonlarında son iki-üç yıldır kullanılan oksazolidinon grubundan yeni bir antibiyotik olan ve sentetik yapısı nedeniyle direnç gelişiminin seyrek olması beklenen linezolidde hem *Enterococcus faecium* hem de *S. aureus*’ta direnç gelişmesi için başlıca risk faktörleri; linezolid kullanımı ve bu kullanımın bir ay kadar uzun sürmesi olarak belirlenmiştir<sup>[41,42]</sup>. Yine VRE ile kolonize 179 kanser hastasının kan infeksiyonu gelişen 24’ünde bu infeksiyonun gelişmesi için en önemli risk faktörleri olarak vankomisin uygulanması ve bu uygulamanın uzun sürmesi bildirilmiştir<sup>[43]</sup>.

Bir çalışmada da herhangi bir muayene madde-sinden florokinolona dirençli *P. aeruginosa* izolasyonu için kişinin önceden florokinolon kullanması tek anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>[44]</sup>. Önceki antibiyotik tedavisi *A. baumannii* ile kolonizasyon veya infeksiyon için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>[45]</sup>.

Hayran ve arkadaşları, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde amikasin kullanımının < %1’den %20’ye, seftazidim kullanımının < %1’den %13’e, siprofloksasin kullanımının < %1’den %12’ye çıktığı iki dönemde bu üç antibiyotiğe direnç oranlarının, sırasıyla, *E. coli*’de < %1’den %24’e, %2.5’ten %29’a, < %1’den %5’e; *Enterobacter*’de < %1’den %27’ye, %7.5’ten %50’ye, < %1’den %15’e; *Pseudomonas*’ta < %1’den %49’a, %30’dan %46’ya, %1’den %49’a çıktığını saptamışlardır<sup>[46]</sup>. Daha sonra aynı hastanede imipenem kullanımının artması ile bu üç bakteride %1’den az olan imipenem direnci %4-13’e çıkmıştır<sup>[47]</sup>. Kocaeli’de tikarsilin-klavulanik asidin kullanıma girmesinden önceki ve sonraki altı aylık periyotlarda izole edilen 80 ve 106 *P. aeruginosa* suşlarında bu antibiyotiğe duyarlılık, ilk periyotta disk difüzyon yöntemi ile %82.5, agar dilüsyonla %91.2 olarak bulunmuşken, ikinci periyotta bu oranlar %40.5 ve %53.7’ye düşmüş yani direnç oranları iki katı kadar yükselmiştir<sup>[48]</sup>.

Bir hastanede antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasındaki ilişkiyi belirlemek sanıldığı kadar kolay değildir. Bu ilişki oldukça komplekstir. Antibiyotiğe ve bakteriye göre değişkenlik gösterir. Bazen bir bakterideki direnç mekanizması, kullanılmayan bir antibiyotiğe de çapraz direnç sağlar. Örneğin; ül-

kemizde isepamisin henüz kullanılmadığı zamanda da diğer bazı aminoasitlerle birlikte isepamisini de modifiye eden enzimleri oluşturan bakteriler nedeniyle, bu antibiyotiğe %29.2 oranında direnç saptanmıştır<sup>[49]</sup>. Beta-laktamaz oluşturan bakteriler de beta-laktam antibiyotikler için çapraz direnç gösterir. Gentamisine dirençli stafilokoklar amikasin dahil bazı aminoglikozidlere çapraz direnç gösterir. Metisiline dirençli stafilokoklar ise, muhtemelen zaman içinde farklı direnç mekanizmalarının aynı bakteride birikmesi nedeniyle, gentamisin dahil fakat glikopeptidler hariç, birçok antibiyotiğe dirençli bulunurlar<sup>[50]</sup>.

Mobil genetik elementlerde (plazmidler, transpozonlar, integronlar) birçok direnç geninin taşınabilmesi çeşitli antibiyotiklere direnç neden olur, bir antibiyotiğin kullanılması bu direnç genlerinin aktarıldığı bakterilerde kullanılmayan birçok antibiyotiğe de direnç kazandırabilir. Direnç oluşumunda oldukça karmaşık genetik olayların rol oynayabildiğine biraz eski tarihli Vanderbilt olayı örnek gösterilebilir. O tarihlerde gentamisine dirençli suşlara çok seyrek rastlanırken, Vanderbilt Üniversite Hastanesi'nde ve daha sonra hekimlerin dönüşümlü çalıştığı dört hastanede gentamisine dirençli bir *Serratia marcescens* suşu ile çok sayıda enfeksiyon görülmüş, çok sıkı hijyenik önlemler alınarak, gentamisin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı yasaklanarak bu bakteri ile enfeksiyonlar önlenmiştir. Ancak daha sonra gentamisine dirençli üç farklı tipte *K. pneumoniae* ile enfeksiyonlar görülmüştür. Yapılan araştırmalar *S. marcescens*'te gentamisin direnç genini taşıyan 9.8 megadaltonluk nonkonjugatif bir plazmidle, direnç geni taşımayan 100 megadaltonluk konjugatif bir plazmidin transpozisyonunda 105 megadaltonluk konjugatif bir plazmid oluştuğunu, bunun konjugasyonla *K. pneumoniae* suşlarına aktarılması sonucu gentamisin kullanılmayan bir dönemde bu antibiyotiğe dirençli *Klebsiella* suşlarının yayıldığını ortaya koymuştur<sup>[51]</sup>.

Plazmidle direnç aktarımının son dramatik örneği, ilk vankomisine dirençli *S. aureus* suşunun izolasyonudur. MRSA suşları genellikle pek çok antibiyotiğe dirençlidir ve enfeksiyonlarının tedavisinde çok defa vankomisin tek çare olmaktadır. MRSA suşlarının özellikle hastanelerde giderek artması, bu suşlarda vankomisin direncinin belirmesini korkulu bir rüya haline getirmişti. 1992 yılında laboratuvar koşullarında enterokoktan vanA geni *S. aureus*'a aktarılmıştı. 1996 yılında Japonya'da, daha sonra birçok ülkede vankomisine duyarlılığı azalmış (VISA,

MİK= 8 µg/mL) suşlar izole edilmişti. Nihayet 2002 yılında asıl korku gerçekleşmiş, ABD'de diyabeti, periferik vasküler hastalığı ve kronik böbrek yetersizliği olan bir diyaliz hastası MRSA bakteremisi nedeniyle vankomisin dahil birçok antibiyotikle tedavi edilirken kateter çıkış noktasından, kateter ucundan ve ayakta yaradan vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA, MİK > 128 µg/mL) suşu izole edilmiştir<sup>[52]</sup>. Suşun vanA geni taşınması, kateterle ilgili örneklerden VRE suşlarının da izole edilmesi, on yıl önce laboratuvar da gerçekleştirilen direnç aktarımının doğada da gerçekleştiğini göstermektedir.

Bir bakteri, konjugasyon veya başka bir genetik olayla bir direnç plazmidini (veya konjugatif transpozon) kazandığında, bu plazmidin direnç geni taşıdığı diğer antibiyotiklere de dirençli olur (bazen direnç genlerinin bazıları o bakteride fonksiyone olmayabilir). Bu plazmid, özellikle antibiyotik baskısı olduğunda ortamda (örneğin; kişinin bağırsağında) bulunan çeşitli bakterilere (örneğin; *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* suşlarına) geçerek onları da taşıdığı genlere göre dirençli kılabilir. Böyle bir durumda hastalardan, personelden, çevreden izole edilen farklı cins ve türden bakterilerde aynı direnç plazmidini bulunur (plazmid salgını)<sup>[53]</sup>. Aynı plazmid taşıyan bakterilerin benzer direnç paternleri göstermesi beklenirse de, farklı bakterilerde intrensek direncin farklı olması ve bazılarında başka plazmidler de bulunabilmesi nedeniyle plazmid salgını belirlemek için direnç paternlerindeki benzerlik yeterli olmayabilir. Bakterilerdeki plazmidlerin agaroz jel elektroforezi ile incelenmesi gerekir.

Hastanede dirençli bakterilerin izolasyon oranını etkileyen, antibiyotik kullanımı dışında da birçok faktör vardır. Konu ile ilgili bir çalışma yapılırken bu faktörlerin de dikkate alınması, istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi gerekir<sup>[14]</sup>. Bu da çok komplike bir işlemdir. Litvanya'da daha az antibiyotik kullanılan (15 DDD/100 yatak günü) bir hastanede, İsveç'te antibiyotiklerin daha fazla kullanıldığı (43 DDD/100 yatak günü) bir hastanedekinden daha fazla dirençli bakteriye rastlanmış, bu farkın nedeninin Litvanya'daki hastanede hijyen kurallarına daha az uyulması, toplam kullanım daha az olmakla beraber bazı antibiyotiklerin daha yoğun kullanılması olduğu belirlenmiştir<sup>[54]</sup>. Nitekim Litvanya'daki hastanede kullanılan antibiyotiklerin %25.9'unu oluşturan gentamisine dirençli *S. aureus* ve gram-negatif çomak suşlarına bu hastanede daha fazla rastlanmıştır. Hastanede yatak yoğunluğunun fazla olması, hijyenik

önlemlerin yetersiz ve bakım personelinin eğitimsiz olması, dirençli bakteri ile infekte veya kolonize hastaların etkin bir izolasyonunun sağlanmaması dirençli bakterilerin birçok hastaya bulaşmasına ve o hastanede izole edilen suşlarda direnç oranının yüksek bulunmasına yol açar. Böyle bir durumda dirençli bir klonun yayılması söz konusudur. Bunu ortaya koymak için izole edilen aynı türden ve aynı direnci gösteren bakterilerin "pulsed-field gel" elektrofezi (PFGE) gibi bir yöntemle incelenip aynı klondan olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Örneğin; Boston'da "Massachusetts General Hospital"da yapılan bir çalışmada, ofloksasine dirençli koagülaz-negatif stafilokoklarda bu direncin son bir ayda aminoglikozid veya florokinolon kullanmakla çok ilgili bulunması yanında, dirençli suşların yarısı iki PFGE tipinde bulunmuş ve bu suşların iki klonun hastalar arasındaki geçiş sonucu yayıldığı anlaşılmıştır<sup>[55]</sup>. İspanya'da bir hastanede yoğun bakım ünitesinde meydana gelen GSBL + *K. pneumoniae* epidemisinde de PFGE ile bütün suşların aynı klondan oldukları saptanmıştır<sup>[56]</sup>. Bir başka çalışmada, MRSA suşlarının hastanelerde toplumdakinden daha yüksek oranda izole edilmesinin bu suşların bulaşma kabiliyeti veya virülansından değil, antibiyotiklerin seleksiyon baskısı nedeniyle klonal yayılımdan ileri geldiği saptanmıştır<sup>[57]</sup>. Portekiz'de bir hastanede 1992-1993 ve 1996-2000 yıllarında izole edilen MRSA suşları PFGE ile incelenmiş, ilk periyoddaki suşların %77'si Iberian klonuna aitken ikinci periyotta bu klona ait oranın %19'a düştüğü, suşların %69'unun Brazilian klonuna ait olduğu bulunarak, bir klonun bir seleksiyon avantajı kazanması halinde hastanede yayıldığı sonucuna varılmıştır<sup>[58]</sup>.

Bir hastanede antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişki incelenirken, hastanın yatışında bir dirençli bakteri ile infekte veya kolonize olup olmadığı da dikkate alınmalıdır. Böyle hastalardan izole edilen bir antibiyotiğe dirençli suşların o hastanede o antibiyotiğin kullanımı ile ilişkisi olamaz. Yatışında bir hastanın dirençli bir bakteri ile infekte olması için önceden antibiyotik kullanılması ya da bir başka hastaneden nakli önemli risk faktörleridir<sup>[38]</sup>. Ayrıca, hastanede bütün birimlerin toplam olarak değerlendirilmesi de bazı kullanım-direnç ilişkilerini gizleyebilir ve bütün antibiyotik-bakteri çiftlerinde de pozitif bir ilişki bulunması gerekmez<sup>[26]</sup>. Bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde *E. cloacae* ve *P. aeruginosa* suşlarında seftazidim direnci ile seftazidim kullanımı arasında anlamlı bir ilişki varken, diğer birimlerde böyle bir ilişki bulunmaması nedeniyle toplu bir değerlendirmede yoğun bakım ünitesindeki sonucun

gözden kaçacağı görülmüştür<sup>[59]</sup>. Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesinde *E. cloacae* ve *P. aeruginosa*'da seftazidime direnç ile kullanım arasında ilişki bulunmuşken, üçüncü kuşak diğer sefalosporinlerin kullanımı ile bir ilişki bulunmamıştır. Bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde üçüncü kuşak sefalosporinlerin, üreido/karboksipenisilinlerin ve vankomisinin daha çok kullanıldığı, bunun sonucu seftazidime dirençli *E. coli* ve *P. aeruginosa*, piperasine dirençli *P. aeruginosa* ve VRE suşlarına diğer ünitelerdekinden daha fazla rastlandığı; penisilin ve kinolonların yoğun bakım ve diğer ünitelerde aynı miktarda kullanıldığı ve penisiline dirençli pnömokok, kinolonlara dirençli *E. coli* ve *Pseudomonas* suşlarına da aynı oranda rastlandığı belirlenmiştir<sup>[60]</sup>.

Yüksek düzeyde antibiyotik direnci, hastanelerde salgın oluşması için de bir risk faktörü oluşturur. ABD'de dört hastanede yapılan bir çalışmada bir epidemi ile ilişkisi olmayan *Clostridium difficile* diyaresi olgularından izole edilen suşlarda klindamisine yüksek düzeyde direncin (MİK > 256 µg/mL) nadir görüldüğü, bir epidemi ile ilgili 85 suşun ise hepsinin klindamisine yüksek düzeyde dirençli olduğu saptanmıştır<sup>[61]</sup>.

*P. aeruginosa*, *A. baumannii* gibi çoğul dirençli bazı bakterilerle olan infeksiyonlarda, hekimin çaresizlikten kolistin gibi toksik etkileri nedeniyle uzun süredir kullanılmayan antibiyotiklere tekrar başvurmak zorunda kalmasına da rastlanmıştır<sup>[62,63]</sup>.

Hastanede infeksiyon önleme uygulamalarının yetersizliği veya esasen dirençli bakterilerle infekte veya kolonize hastaların yatırılması, kullanım az olduğu halde yüksek direnç bulunmasına yol açabilir. Kullanımın çok olduğu bir antibiyotiğe dirençli bakteri oranı düşük bulunuyorsa, duyarlılık deneylerinin yönteminin gözden geçirilmesi faydalı olabilir<sup>[26]</sup>.

### Toplumda Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

Daha önce belirtildiği gibi toplumda kullanılan antibiyotik miktarı hastanelerdeki kullanımdan daha fazladır<sup>[64]</sup>. Ancak toplumdaki antibiyotik kullanımı ile toplumdaki kişilerden izole edilen suşlardaki direnç ilişkisi konusunda, muhtemelen metodolojinin ve doğru bilgi edinmenin zorluğu nedeniyle, daha az çalışma yapılmıştır. Güvenilir bir çalışma için toplumda kullanılan antibiyotik miktarları ve toplum suşlarındaki direnç oranları için güvenilir bilgilere gerek vardır. En güvenilir çalışmalar nüfusu az, eğitim düzeyi yüksek olduğu için kişilerden doğru bilgi toplama olasılığı yüksek ve istatistiksel kayıtları daha güvenilir olan Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılmıştır.



Hollanda'da yapılan bir çalışmada, DDD/1000 kişi/gün olarak antibiyotik kullanımı 11.19, 10.84 ve 7.16 olan üç bölgesinde *E. coli* ve enterokoklardaki direnç ile antibiyotik kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>[64]</sup>. İzlanda'da bir-altı yaş çocukların nazofarenksinde penisiline duyarlı *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılığı için dört bölgede yapılan bir çalışmada ise profilaktik antibiyotik kullanma, orta kulak iltihabı için antibiyotik kullanma, toplam antibiyotik kullanma ile penisiline duyarlı suş taşıma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>[65]</sup>. Ancak yaş küçüklüğü ve belirli bir bölgede oturma ile de anlamlı bir ilişki bulunması, bu ilişkinin basit olmadığını göstermektedir. İzlanda'da 1992 yılından 1997 yılına kadar çocuklarda süspansiyon şeklinde antibiyotik kullanımı, yapılan eğitim çalışmaları ile %35 azaltılmış ve bunun sonucu da pnömokok infeksiyonlarında penisiline duyarlı suşların oranı %20'den %15'e düşmüş ve bu düşüşte tek faktör olarak kullanımın azalması saptanmıştır<sup>[66]</sup>.

Finlandiya'da, *Streptococcus pyogenes* suşlarındaki eritromisin direncinin önemli bir problem haline gelmesi üzerine 1992 yılında toplumdaki kişilerden izole edilen suşların hemen tamamı olan 10.162 suş toplanmış, 1647 (%16)'si eritromisine dirençli bulunmuştur. Çeşitli bölgelerde 1991 yılında satılan eritromisin miktarı ile o bölgelerdeki eritromisine dirençli *S. pyogenes* oranı karşılaştırıldığında kullanım ve direnç arasında çok anlamlı ilişki saptanmıştır<sup>[67]</sup>. Yine Finlandiya'da Tampere Üniversitesinde 1978-1993 yılları arasında altı yaşından küçük çocukların orta kulak infeksiyonlarından izole edilen 1452 *Moraxella catarrhalis* suşunda beta-laktamaz pozitifliğinin %0'dan %60'a arttığı, ancak bu artışın antibiyotik kullanımı ile değil, Avrupa ve ABD'den bu türlü suşların Finlandiya'da yayılmasına bağlı olduğu; buna karşılık 1983 yılındaki %60 oranının 1993 yılında %80'e çıkmasının bu 10 yılda birinci kuşak sefalosporin kullanımının DDD olarak dokuz kat, ikinci kuşak sefalosporin kullanımının ise 35 kat artmasına bağlı olduğu sonucuna varılmış, beta-laktamaz oluşturan *Haemophilus influenzae* suşlarında ise bir artış saptanmamıştır<sup>[68]</sup>.

Hollanda'da 1996 ve 1999 yıllarında toplumda antibiyotik kullanımında bir fark yokken (3542 ve 3598 DDD/1000 kişi/yıl), florokinolon kullanımı %18 artmış ve sağlıklı kişilerin dışkılarındaki siprofloksasine dirençli *E. coli* suşlarının oranı da 1996 yılında %0 iken, 1999 yılında %2 olarak bulunmuştur. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olması yanında suşların MİK'inde genel bir yükselme dikkati çekmiş-

tir. VRE'lerde ise hem oran hem MİK düzeyleri yönünden bir düşme gözlenmiş ve bu düşüş, avoparsinin hayvan beslenmesinde katkı maddesi olarak kullanılmasının 1997 yılı Nisan ayında yasaklanmasına bağlanmıştır<sup>[69]</sup>.

Galler'de idrardan izole edilen 38.000'in üzerinde *E. coli* suşu ile yapılan bir çalışmada trimetoprim kullanımı ile trimetoprim, ampisiline, amoksisilinklavulanik aside, sefalekssin/sefradine; ampisilin/amoksisilin kullanımı ile trimetoprim ve ampisiline; sefalosporin kullanımı ile sefalekssin/sefradine; kinolon kullanımı ile siprofloksasine direnç artışı arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş, trimetoprim ve ampisilin arasında olduğu gibi bazen bir antibiyotik çok kullanılması çapraz direnç ile bir başka antibiyotikte de direnç artışına yol açtığı belirtilmiştir<sup>[70]</sup>.

1990-1997 yılları arasında İngiltere'de bakteremi ve menenjit olgularından izole edilen *E. coli* suşlarında ampisilin ve trimetoprim direnç bölgelere göre kullanım ile karşılaştırıldığında zayıf bir ilişki bulunmuş, bu türlü çalışmalarda karşılaşılan teknik güçlüklerle dikkat çekilmiştir<sup>[71]</sup>. Yine İngiltere'de yapılan bir diğer çalışmada da üriner koliformlarda amoksisilin/ampisilin ve trimetoprim direnci ile bu antibiyotiklerin reçeteye yazılması arasında zayıf bir ilişki bulunmuş, *S. pneumoniae* suşlarında penisilin ve eritromisin direnci ile bu antibiyotiklerin kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>[72]</sup>. Rutin laboratuvar sonuçlarının bu ilişkiyi araştırmak için uygun olmadığı da belirtilmiştir. Bu çalışma ile ilgili yorumunda Wise, bu zayıf ilişkinin reçete yazımındaki farklılıkların direnci etkilemeyeceği şeklinde değerlendiremeyeceği, antibiyotik kullanımı ile direnç ilişkisinin çok komplike matematiksel modeller ve istatistiksel yöntemlerle incelenebileceği, bir ilaç kullanılmaya başlandığında direncin belireceği ve bir denge oluşana kadar artacağı, bu dengenin ilaca, bakteriye, ilacın kullanım miktarı ve çapraz infeksiyon sıklığı gibi topluma ait parametrelere bağlı olduğu yorumunu getirmiştir<sup>[73]</sup>.

Slovenya'da 1994-1999 yılları arasında toplumda makrolid kullanımı 1.89'dan 3.84 DDD/1000 kişi/güne çıkmış, bu artışa paralel olarak *S. pyogenes* ve üst solunum yollarından izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında anlamlı direnç artışı görülmüş, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarında ise görülmemiştir<sup>[74]</sup>.

İspanya'da 17 yıllık bir sürede beta-laktam antibiyotik ve makrolid kullanımı ile *S. pneumoniae* için literatürde bildirilen penisilin ve eritromisin direnci karşılaştırılmış, makrolidlerin günde iki doz olarak

kullanılması ile eritromisin direnci arasında ve beta-laktamların (özellikle oral sefalosporin) kullanımı ile yüksek düzeyde penisilin direnci arasında çok anlamlı ilişki saptanmıştır<sup>[75]</sup>. Makrolidlerin günde üç doz olarak kullanımı ile eritromisinin direnci arasında, oral veya parenteral aminopenisilinlerin, dar spektrumlu penisilinlerin veya sefalosporinlerin kullanımı ile orta düzeyde penisilin direnci arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Yine İspanya'da bir başka çalışmada da *S. pyogenes*'te eritromisin direncinin makrolidlerin günde bir veya iki doz olarak kullanımı ile ilişkisi olduğu, ilaç günde üç veya dört doz olarak alınmıyorsa direnç artışına yol açmadığı bildirilmiştir<sup>[76]</sup>. Benzer şekilde eritromisin, diritromisin, josamisin gibi kısa yarılanma ömrü olan ve günde üç-dört defa kullanılan makrolidlerin *S. pneumoniae*'da makrolid direncini arttırmadığı, fakat spiramisin, roksitromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi uzun yarılanma ömrü olan ve günde bir-iki defa kullanılanların arttırdığı saptanmıştır<sup>[77]</sup>.

Toplumda (ve hastanelerde) direnç artışını ve bu artış ile antibiyotik kullanımının ilişkisini izleyen uluslararası birçok proje ve çalışma grupları oluşturulmuştur<sup>[27]</sup>. Bu çalışmalarda pnömoni, menenjit, otitis media gibi hastalıklarda büyük önemi olduğu, penisiline dirençli suşlarda artışın birçok ülkeden bildirildiği ve toplumda yayılan bakteriler için bir örnek oluşturduğu için *S. pneumoniae* çok defa indeks organizma olarak ele alınmaktadır. Bu çalışmaların hemen hepsinde bu bakterideki penisilin direnci ile beta-laktam antibiyotik, ko-trimoksazol ve makrolid kullanımı arasında ilişki saptanmıştır. Örneğin; beta-laktam antibiyotik satışının 4 DDD/1000 kişi/gün olduğu Hollanda'da penisiline duysuz suş oranı %8 iken, satışın 21 DDD/1000 kişi/gün olduğu İspanya'da %34'tür<sup>[27]</sup>.

Avustralya'da da dört yaş altı çocuklardan burun eküvyonu ile alınan örneklerden penisiline dirençli pnömokok izolasyon oranı önceki iki ayda beta-laktam antibiyotik kullanmakla anlamlı derecede ilgili bulunmuş, ayrıca kullanım süresinin uzaması ile de dirençli suş oranının arttığı saptanmıştır. Örneğin; son altı ay içinde beta-laktam antibiyotik kullanım süresi bir gün artınca, dirençli pnömokok izolasyon oranı %4 artmıştır<sup>[78]</sup>.

Halen birçok ülkede ampicilin, tetrasiklin, ko-trimoksazol gibi hastane dışında da çok kullanılan ilaçlara dirençli *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* suşları ile toplumda salgınlar görülmekte, dirençli *Mycobacterium tuberculosis* bütün ülkelerde ciddi bir problem oluşturmaktadır (kaynaklar için bkz. 22).

Bazı ülkeler antibiyotik direnci artışını (örneğin bizden) çok daha ciddi halk sağlığı problemi olarak alıp kısa sürede önlemler geliştirmeye çalışmaktadır. Örneğin; 1990'lı yılların başlarında İsveç'te penisiline duyarlılığı azalmış veya dirençli pnömokok (PRP) suşlarının oranı birçok ülkedekinden düşükken (%3-5), ülkenin güneyinde Malmö bölgesinde bu oranın %10 dolayında bulunması, araştırma değil fakat halk sağlığını koruma amacıyla ve bölgesel sağlık otorilerince "Güney İsveç Pnökokok Önleme Projesi" oluşturulmasına yol açmıştır<sup>[79]</sup>. MİK  $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$  olan suşlarda bildirim zorunluluğu konmuş, bu suşlar PRP olarak kabul edilmiş, infekte veya taşıyıcı kişiler kayda geçirilip temas izlemesi başlatılmıştır. Küçük çocuklarda, erkek çocuklarda, son altı ayda antibiyotik kullananlarda ve özellikle ko-trimoksazol kullananlarda PRP taşıyıcılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bu suşların yayılmaması için gerekli önlemler alınmıştır. Avustralya'da Melbourne hastanelerinde 1970 yılı sonları ve 1980 yılı başlarında çoğul dirençli *S. aureus* infeksiyonlarının artması üzerine halka ve hekimlere yönelik bir antibiyotik rehberi yayınlanmış ve gördüğü ilgi üzerine 1990/1991 yılında altıncı baskısı yapılmıştır<sup>[2]</sup>.

### Kişide Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

Antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki en bire bir ilişki olarak, duyarlı bir bakteri ile infekte bir kişinin tedavisi sırasında kullanılan antibiyotiğe etkende direnç oluşması kabul edilebilir.

Bu konuda birçok gözlem vardır. Örneğin; *Salmonella muenchen* sepsisli bir hasta ampicilin ile tedavi edilirken, zamanla ampiciline direnci giderek artan dört suş izole edilmiş, direncin ard arda mutasyonlarla OmpF porin ekspresyonunun giderek azalması sonucu membran permeabilitesinin azalmasına, en dirençli suşta ayrıca PBP-3'ün çok fazla yapımına bağlı olduğu belirlenmiştir<sup>[80]</sup>.

*P. aeruginosa* ile infekte 271 hasta toplam 3810 gün dört antipsödomonal antibiyotikten biri ile tedavi edilirken, 28 hastada suşun kullanılan ilaca direnç kazandığı, direnç kazanmanın en sık imipeneme, daha sonra piperasilin ve siprofloksasine karşı görüldüğü, seftazidimle tedavide direnç gelişmediği saptanmıştır<sup>[81]</sup>. Tedavi sırasında direnç gelişimine ait daha birçok bildiri vardır<sup>[82]</sup>. Literatürdeki yayınların analiz edildiği bir makalede tedavi sırasında geniş spektrumlu penisilinlere ortalama %9.2, sefalosporinlere %8.6, siprofloksasine %11.8, aminoglikozidlere %13.4 oranında direnç geliştiği hesaplanmıştır<sup>[83]</sup>. Doğal olarak bu ortalamalar kesin oranlar de-

ğildir, örneğin; seftazidimle tedavide etkenin direnç kazanma oranı çeşitli çalışmalarda %5.7 ile %25 arasında bildirilmektedir. Tedavi sırasında en sık direnç gelişen bakteri olarak da *P. aeruginosa* görülmektedir ve imipeneme sadece bu bakteri ile oluşan infeksiyonların tedavisinde direnç geliştiği saptanmıştır.

Antibiyotik tedavisinde çeşitli dokularda veya bir dokunun farklı bölgelerinde (örneğin; deride kan damarlarına yakın bölgelerde daha yüksek olmak üzere) bir antibiyotik konsantrasyon gradienti oluşur. Mutasyonla oluşan direnç de çoğunlukla kademeli olarak gelişir ve MİK düzeyi ilk mutasyonla bir miktar yükselir (düşük düzeyde direnç), sonra eklenen mutasyonlarla daha yükselir (yüksek düzeyde direnç). Dokuda meydana gelen antibiyotik konsantrasyon gradienti veya antibiyotiğin yetersiz dozda kullanımı önce düşük düzeyde dirençli mutantların, daha sonra da yüksek düzeyde dirençlilerin seleksiyonuna olanak sağlar<sup>[12]</sup>.

### ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ NEDEN ARTIYOR?

Buraya kadar bu sorunun cevabı olabilecek birçok bilgi aktarılmıştır. Yine de bir bütün olarak cevaplandırılmasında yarar bulunabilir.

Her ne kadar direnç mekanizmalarının oluşumu antibiyotik varlığına bağlı değilse ve canlıların evolüsyonunda belki de bizim saptayamayacağımız kadar eskilere gidiyorsa da, bu mekanizmaların bakteriler arasında yayılmasında ve dirençli bakterilerin artmasında antibiyotiklerin seleksiyon etkisinin rolü kuşku götürmez şekilde görülmektedir<sup>[12]</sup>.

Hastaneler daha yoğun kullanım nedeniyle antibiyotiklerin seleksiyon etkisinin en bariz olduğu, dirençli bakterilere en sık rastlanacak yerler olmalıdır. Nitekim hemen bütün çalışmalar bu varsayımı doğrulamaktadır. ABD'nin değişik eyaletlerindeki sekiz hastanede yatan ve poliklinik (toplum) hastalarından izole edilen bakterilerde direnç oranları, sekiz bakteri-antibiyotik kombinasyonunda incelenmiş, altı kombinasyonda hastane suşlarında direncin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, iki kombinasyonda ise toplum suşlarında fakat istatistiksel olarak anlamsız derecede biraz daha yüksek bulunduğu saptanmıştır<sup>[84]</sup>. Yine aynı ülkede yapılan bir diğer çalışmada toplumdaki kişilere hizmet veren bir ilk kademe sağlık kuruluşu ile üçüncü kademe hastanesinde izole edilen 11 tür bakterinin altı-on antibiyotiğe direnci karşılaştırılmış, 99 karşılaştırmanın 73'ünde hastane suşlarının anlamlı şekilde daha dirençli olduğu belirlenmiştir<sup>[85]</sup>. Örneğin; sefotaksime toplum *Entero-*

*bacter* suşlarında direnç %5, hastane suşlarında %32; *Citrobacter* suşlarında da sırasıyla %0 ve %26 olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar ülkemizde de birçok çalışma sonucu ile desteklenmiştir. Örneğin; Baykal ve Akalın, üçüncü kuşak dört sefalosporin için direnci hastane suşlarının tamamında daha yüksek bulmuşlar; Kaygusuz ve arkadaşları, 13 bakteri cins veya türünü 16 antibiyotiğe denemişler, anlamlı direnç ve GSBL yapımı yüksekliğini sadece yatan hastalardan izole edilen suşlarda saptamışlardır<sup>[86,87]</sup>. Hastane ve toplum suşlarındaki direnç farkı izlenirken antibiyotik-bakteri çiftlerini ayrı ayrı ele alınmalıdır. Örneğin; bir çalışmada dokuz antibiyotiğin tümüne hastane suşlarının daha dirençli bulunmasına karşılık antibiyotik-bakteri çiftleri ayrı ayrı ele alındığında sadece *Acinetobacter* suşlarında gentamisin ve ko-trimoksazol, *Enterobacter* suşlarında karbenisilin, *E. coli* suşlarında sefalotin, *Klebsiella* ve *P. aeruginosa* suşlarında tobramisin için anlamlı direnç yüksekliği belirlenmiştir<sup>[88]</sup>. Çok daha eskilere ait ilginç bir çalışmada da hastane lağımından izole edilen *E. coli* suşlarında direnç plazmid taşıyanların oranı %38, ev lağımından izole edilenlerde sadece %2 olarak bulunmuş, üstelik toplum suşlarındaki plazmidlerde bir direnç geni taşıyanlar %20 iken, hastane suşlarındaki plazmidlerde bu oran sadece %3.8 olarak saptanmıştır<sup>[89]</sup>. Yani hastane suşlarındaki plazmidler çok sayıda direnç geni taşımaktadır.

Hastanelerde de antibiyotiklerin en yoğun kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinin ayrı bir önemi vardır<sup>[26]</sup>. Bu nedenle bu ünitelerdeki direnç oranlarının diğer hastane ünitelerinden ayrı değerlendirilmesi gereğine daha önce değinilmişti. Diyaliz üniteleri de direnç gelişmesi konusunda önde gelen birimlerdendir. Linezolid dirençli ilk *S. aureus* suşunun ve ilk VRSA suşunun bu ünitelerde izole edilmesi ve MRSA suşlarına çok daha sık rastlanması bu gerçeği göstermektedir<sup>[52,90]</sup>.

Bazen ünitelerin ayrı ayrı ele alınması da yeterli olmaz, hastaların tek tek ele alınması gerekir. Örneğin; ABD'de bir üniversite hastanesinde 1994-1998 yıllarını kapsayan ve 35.423 hastayı ilgilendiren bir çalışmada florokinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, ampisilin-sulbaktam ve imipenem kullanımı ile Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas* suşlarındaki direnç arasında minimal ilişki bulunurken, hastalar tek tek ele alındığında bu antibiyotikleri kullananlardan izole edilen suşlarda direnç ile kullanım arasında çok ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>[91]</sup>.

Antibiyotik kullanımının dirençli bakteri oranını arttırması çeşitli şekillerde açıklanabilir. Antibiyotik-

ler duyarlı bakterileri etkilerken, kendiliğinden ya da bakterinin maruz kaldığı mutajen maddelerin veya etmenlerin etkisi ile oluşan dirençli bakterilerin seleksiyonunu sağlar. Bu seleksiyonda kolonizasyon direncinin kırılması önemli paya sahiptir. Kolonizasyon direnci, patojen veya potansiyel patojen mikroorganizmaların sindirim, solunum ve üriner sistemde ve deride kolonize olmasına vücudun gösterdiği direnç olarak tarif edilir. Solunum ve üriner sistemdeki ve derideki kolonizasyon direnci daha çok konaktan kaynaklanır (mukus salgısı, titrek tüylerin hareketi, idrar akışı, epitelin dökülmesi gibi nedenlerle kolonizasyon engellenir). Sindirim sistemindeki kolonizasyon direncinde ise asıl rolü oynayan normal bağırsak florası ve özellikle de bağırsaktaki anaerob bakterilerdir. Floradaki bakterilerin sistemik kullanılması, safra ile de atılan ya da ağızdan kullanılıp tam absorbe olmayan antibiyotiklerle etkilenmesi, bağırsakta endojen bakterilerde oluşan dirençli mutantların çoğalarak ya da dirençli bakterilerin dışardan bulaşarak bağırsakta çoğalmasına yol açar. Bu bakteriler vücudun diğer bölgelerine de yayılır. Örneğin; yoğun bakım ünitesine yatan hastaların %22'sinde solunum yollarının bir gün içinde dirençli gram-negatif bakterilerle kolonize olduğu, dördüncü günde bu oranın %40'a çıktığı bildirilmiştir. Doğal olarak bağırsaklarında veya diğer vücut bölgelerinde dirençli bakteri kolonizasyonu olan kişilerde bu bakterilerle infeksiyonlar oluşması ya da bu bakterilerin diğer hastalara personel veya çeşitli alet ve uygulamalarla bulaşıp infeksiyonlar oluşturması yüksek olasılıktır (kaynaklar için bkz. 25). Sonuçları iki makalede bildirilen deneysel bir çalışmada sağlıklı dörder kişiye dokuz gün süre ile aztreonam, sefoperazon, sefoksitin ve piperasilin verilmiş ve dört kişi de kontrol olarak bırakılmıştır. Sefoperazon dışkıda çok yüksek konsantrasyona erişmiş, aerob ve anaeroplara çok azaltmış, mayaları çok arttırmış; dışkıda belirlenebilen konsantrasyonlara erişemeyen diğer üç antibiyotik enterobakterileri oldukça azaltmış, enterokokları biraz arttırmış; piperasilin aerob, anaerob ve enterokokları 2-4 log azaltmış, mayaları 4-6 log arttırmış, sefoksitin ise gram-negatif aeroplara ve mayaları 2-4 log, enterokokları 4-6 log arttırmıştır. Sonuç olarak kontrol kişilerde bir değişiklik yokken, antibiyotik verilen 16 kişinin yedisinde bağırsakta yeni gram-negatif çomaklarla kolonizasyon görülmüş, sefoksitin ve piperasilinin dirençli gram-negatif bakteri sayısını ve fekal beta-laktamaz miktarını en çok arttıran antibiyotikler olduğu saptanmıştır<sup>[92,93]</sup>. Bir diğer çalışmada da siprofloksasine dirençli gram-negatif çomakla kolonizasyon için başlıca risk faktörü olarak

kinolon kullanımı bulunmuştur<sup>[94]</sup>. Direnç gelişmesini önlemek için başvurulacak uygulamalarda kolonizasyon direncinin dikkate alınması önerilmiştir<sup>[95]</sup>. Profilakside antibiyotik kullanımı da kolonizasyon direncini kırabilmekte, bağırsakta, deride dirençli bakterilerin yerleşmesine yol açabilmektedir<sup>[96]</sup>.

Bakterilerin direnç genlerini başka bakterilerden kazanmasında en önemli mekanizma konjugasyonla direnç geni kodlayan plazmidleri kazanmasıdır. Direnç plazmidlerini taşıyan (R<sup>+</sup>) bir bakteri ile direnç plazmidini taşımayan (R<sup>-</sup>) bakteri arasında konjugasyon ortamda antibiyotik varsa daha yüksek oranda olur ve duyarlı (R<sup>-</sup>) bakterinin plazmidini alarak dirençli (R<sup>+</sup>) hale dönmesi olasılığı artar. Esasen R plazmidleriyle konjugasyon olayı da 1950'li yıllarda Japonya'da şigellozlu bazı hastaların duyarlı bir *Shigella* suşu ile infekte iken hastalığın ileri dönemlerinde aynı türden sülfonamide, kloramfenikole, tetrasikline, streptomisine dirençli suşların izole edilmesi, aynı hastanın dışkısında bu dört ilaca dirençli *E. coli* suşlarının da bulunması ile keşfedilmiştir. Etken bakterinin bu ilaçların her birine mutasyonla direnç kazanması için  $10^{-7}$  sıklığını kabul edersek, bir bakteride aynı anda dört mutasyon olup dört ilaca direnç kazanılma olasılığı  $10^{-28}$ 'dir. Yani  $10^{28}$  bakteriden birinde böyle bir olay beklenir.  $10^{28}$  *Shigella* bakterisi ise değil bir insanın bağırsağında, bütün insanların bağırsaklarında toplam olarak bile bulunamaz. Tek olasılık direnç genlerinin *E. coli*'den blok halinde *Shigella*'ya geçmesidir. Bu gözlem, bir ya da birçok direnç geni taşıyan direnç plazmidlerinin varlığının ve konjugasyonla duyarlı bakterilere aktarılıp onları bir ya da birçok antibiyotiğe dirençli kıldığının anlaşılmasına yol açmıştır. Yukarıda direnç plazmidlerinin öneminden, hastanelerde "plazmid salgını" olarak tanımlanan olaydan ve transpozonlarla integronların direnç yayılımındaki katkısından söz edilmişti. Bu genetik elementlerin bakteriler arasında direnç genlerinin yayılımındaki önemleri için diğer örnek olarak *H. influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'da beta-laktamaz oluşturma verilebilir. 1974 yılında TEM-1 beta-laktamazı oluşturarak ampisiline direnç gösteren ilk *H. influenzae* suşu izole edilmiştir. Bu suşta enzim, Enterobacteriaceae ailesindeki gibi, bir R plazmidindeki transpozon 2 (Tn2)'de kodlanmaktadır ve muhtemelen bu ailedeki bir bakteriden *H. influenzae*'ya (farklı cinsler arasındaki nadir rastlanan) bir konjugasyon olayı ile aktarılmış, yabancı cinse ait plazmid degrades olmadan transpozon alıcı bakterinin bir plazmidine transpoze olmuştur. Aynı transpozonla 1977 yılından itibaren beta-laktamaz oluşturan, ampisiline dirençli *N. gonorrhoeae* suşla-

rı izole edilmiştir (kaynaklar için bkz. 15). MRSA'nın da mecA genini *Staphylococcus sciuri*'den horizontal geçiş ile kazandığı saptanmıştır<sup>[6]</sup>. Vankomisine yüksek düzeyde dirençli ilk *S. aureus* suşunun da vanA genini enterokoktan aldığı daha önce belirtilmişti<sup>[52]</sup>.

### **DİRENÇ OLUŞUMUNA NEDEN OLAN YANLIŞLARIMIZ**

Bir düşünür, “insanların hiçbir büyük başarısı yoktur ki, onu elde etmede gösterdikleri akıllılığa onu kullanmaktaki hataları eşlik etmesin” demektedir. Antibiyotikler konusu bu sözü doğrulayıcı örneklerden biridir. Antibiyotikleri asepsi, antisepsi kurallarına bir alternatif gibi kullanmak, gereksiz yerde, gerektiği zaman da yanlış seçim, yanlış doz, yanlış sürede kullanmak, dirençli bakterilerin seleksiyonu için en uygun koşulları oluşturmak demektir. Birçok ulusal kongrelerde, profilaksi bile gerekmeyen temiz bir cerrahi girişimde en geniş spektrumlu antibiyotiklerin profilaktik (!) amaçla yedi-on gün kullanılmasına en sık tekrarlanan savunma cümlesi “siz benim hangi koşullarda ameliyat yaptığımı biliyor musunuz?” olmaktadır.

Antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımında, bu şekilde antibiyotik direncinin artmasına neden olmadı, hekimlerin de, hasta ve sahiplerinin de payı vardır.

Bütün hekimlerin akılcı antibiyotik kullanımı ve yanlış kullanımın sonuçları hakkında yeterli bilgisi olduğu söylenemez. Birçok hekim bilgi kaynaklarının tıbbi yayınlar olduğunu söylese de asıl kaynak ilanlar, prospektüsler ve reprezantlardır<sup>[97]</sup>. İlaç endüstrisi de, ilaçlarının yazılması için devamlı propaganda içindedir. Örneğin; Kanada'da oldukça yeni bir tarihteki çalışma, 392 aile hekiminin %25'inin önceki bir antibiyotik kullanımının hastada dirençli bakterilerle infeksiyon için risk faktörü olduğuna, %23'ünün antibiyotik kullanımının direnç oluşmasında önemli bir faktör olduğuna inanmadığını ortaya koymuştur<sup>[98]</sup>. Birçok hekimin normal floranın ve sağladığı kolonizasyon direncinin faydası hakkında bilgisi yetersizdir. Hekimi, gerekmediğini bildiği ya da kuşku duyduğu zaman da reçeteye antibiyotik yazmaya zorlayan nedenler çeşitlidir. Bunların başında iş yoğunluğu sayılabilir: Reçeteye veya hasta tabelasına antibiyotik yazmak, antibiyotik gerekmediğini belirlemekten daha kısa zaman alır, daha kolaydır. Hasta ve hasta yakınları durumlarının ciddiye alındığına ikna olmak için çok ilaç ve bu arada antibiyotik yazılması için hekime baskı yapar. Bir ankette hekimlerin %70'i yazmayacakları bir ilacı reçeteye hasta tazyiki ile yazdik-

larını belirtmişlerdir<sup>[97]</sup>. Hekimin tam bir ayırcı tanı yapmak için birçok zaman yeterli laboratuvar ya da konsültasyon olanağı yoktur. Hastalığın bakteriyel ya da viral olduğu konusunda kararsız kalır. Sonradan ciddi bakteriyel bir infeksiyon olduğu ortaya çıkar ya da bir sekel veya komplikasyon oluşursa, malpraktik suçlamasına maruz kalma korkusu vardır<sup>[97]</sup>.

Ülkemizde de, özellikle hastanelerimizde yanlış antibiyotik kullanımını belirleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır: Örneğin; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir incelemede sistemik antibiyotik uygulamasının en az üçte birinin gereksiz kullanım, yanlış ilaç seçimi, süre veya doz uygunsuzluğu, ilk seçenek ilacın kullanılmaması gibi uygunsuz kullanım tarifine girdiği, uygulamaların ancak dörtte birine yakınında tam uygun bulunduğu; uygunsuz kullanımın günlük maliyetinin 1000 dolara çok yakın olduğu bildirilmiştir<sup>[99,100]</sup>. Dicle Üniversitesi'nde cerrahi hastalarının %71.9'unda, diğer hastaların %55.2'sinde yatış süresinde antibiyotik kullanıldığı, bu hastaların %42.8'inde bir infeksiyon bulgusu bulunmadığı, hastaların ancak %13.6'sından kültür yapıldığı ve bunların da ancak %35.7'sinde pozitif sonuç alındığı saptanmıştır<sup>[101]</sup>. Samsun'da yapılan bir çalışmada da idrar yolu infeksiyonu ve üretrit saptanan 419 hastaya verilen reçeteler incelenmiş, %94.7'sine antibiyotik verildiği, bunların %47.3'ünde tedavinin süresi, verilen doz ve aralıklarının hatalı olduğu belirlenmiş, reçetelerde polifarmasi dikkati çekmiştir<sup>[102]</sup>. Bir paneldeki konuşmacılardan Dündar'ın, İstanbul'un önemli bir hastanesindeki bir cerrahi kliniğinde hastaların %34'üne antibiyotik uygulanırken bir diğer kliniğinde %82'sine uygulandığını, profilaktik antibiyotik uygulamasının ortalama 3.9 gün olduğunu bildirmesi de hekimlerin dirence yol açan uygulamalarına bir diğer örnektir<sup>[103]</sup>. Isparta'da tıp fakültesi asistanlarına uygulanan bir ankette poliklinikte en çok yazdıkları antibiyotiklerin başta beta-laktamaz inhibitörler olmak üzere penisilin grubu, daha sonra florokinolon ve oral sefalosporinler olduğu, antibiyotik seçiminde firmanın yaptığı tanıtımın %60'ın üzerinde rol oynadığı, ayrıca hastanın isteğinin de önemli rol oynadığı sonuçları çıkmıştır<sup>[104]</sup>.

Özellikle cerrahi profilakside gerekmediği halde profilaksi uygulamak, profilaksi için uygun antibiyotığı seçmemek ya da tek, uzayan işlemlerde nadiren iki doz olarak uygulanması gereken antibiyotik kullanımını günlerce uzatmak gibi yanlışlar da direnç oluşmasına önemli katkılardır.

Antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımı ile dirençli bakterilerin artışına yol açılmasında hastaların

ve toplumun da katkısı vardır. 1970'li yıllara kadar bakteri infeksiyonlarının sonu geldiği, antibiyotiklerin yenilmez ilaçlar olduğu şeklinde toplum belleğine yerleşen kanı hala sürmektedir. İçinde Türkiye'den de 600 hastanın bulunduğu dokuz ülkede 5379 kişinin sorgulandığı bir çalışmada, kişilerin %74'ü antibiyotikleri kuvvetli ilaçlar, %51'i kurtarıcı, %45'i güvenilir olarak tanımlamış, %65'i öksürük, %64'ü grip, %37'si nezle olduklarında antibiyotik almak gerektiğini düşünmüş ve %11'i hekim antibiyotik yazsın diye semptomlarını mübalağa ettiklerini, sinüs ağrısı, yeşil pürülan balgam çıkarma gibi şikayetler eklediklerini kabul etmiştir<sup>[105]</sup>. Toplumdaki yanlış bilgilendirme çeşitli ticari ilanlarla da arttırılmaktadır. Örneğin; birçok temizlik malzemesi antibakteriyel özellikleri ile öne çıkarılmakta, bulaşık, yer, cam deterjanları ve hatta antibakteriyel oyuncak propagandası yapılmaktadır<sup>[97]</sup>. Birçok kişi direnç dendiğinde kendi vücutlarının o antibiyotiğe direnç kazandığını düşünmekte ve "şu antibiyotik bana yarıyor, bu yarıyor" demektedir. Kendisine antibiyotik verilen hastaların önemli bir kısmı da önerilen süre, doz ve doz aralığına tam bir uyum göstermeyerek dirençli bakterilerin seleksiyonuna yardımcı olmakta, semptomları azalınca kullanıma son verip daha sonraki bir hastalığında kullanmak veya diğer aile fertlerinde kullanılması için bir kısım antibiyotiği saklamaktadır. Örneğin; ülkemizde yapılan bir incelemede 462 evde 443 kutu antimikrobik ilacın ilaç dolabında saklandığı, bunların %56'sının oral, %25'inin flakon/ampul, %19'unun pomad şeklinde preparatlar olduğu saptanmıştır<sup>[106]</sup>.

### **DİRENÇ ile ANTİBİYOTİĞİN KALİTESİ, KULLANILAN DOZ ve DOZ ARALIĞININ İLİŞKİSİ**

Dirençli bakterilerin seleksiyonunda kullanım miktarından başka faktörlerin de önemi vardır<sup>[107]</sup>. Dünyada eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde hem gereksiz antibiyotik kullanımı yüksektir, hem gerektiği zaman kullanım oranı yetersizdir hem de kullanılan antibiyotiğin kalitesi düşüktür. Ayrıca, hekime başvurmadan rastgele antibiyotik kullanımı ve reçetesiz antibiyotik satışı çok yaygındır. Özellikle Uzak Doğu'da küçük lokal firmaların ürettiği taklit ve ucuz fiyatlı antibiyotikler resmi satış rakamlarının çok üstündedir<sup>[6]</sup>. Diğer az gelişmiş ülkelerde de benzer şekilde üretilen potansi düşük ilaçlara çok rastlanması doğaldır. Şili'de bir eczanenin vitrin camına büyük bir indirim yazısı yazılmıştır: "Kloramfenikol: Yerlide %30, ithalde %10 indirim!"<sup>[11]</sup>. Düşük dozda antibiyotik bakteri ölümünü geciktirir, direnç sağla-

yan mutasyonlar için ekstra zaman kazandırır, konjugasyonla direnç plazmidlerinin bakteriler arasında yayılmasını kolaylaştırır. Örneğin; orta düzeyde penisilin dirençli pnömokokların seçimi için optimal seleksiyon, düşük dozda uzun süreli antibiyotik teması ile sağlanır. Düşük dozda aminopenisilin veya sefalosporinlerin altı gün süre ile kullanıldığı kişilerde bu türlü pnömokok taşıyıcılığı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur<sup>[6]</sup>. *Mycobacterium tuberculosis*'te pirazinamide dirençli mutantların seleksiyonu için de normal tedavi dozunda vücutta aşılabilir bir konsantrasyona gerek olduğu saptanmıştır<sup>[108]</sup>. Dolayısıyla normal dozun altındaki dozlar etkin olmazlar fakat dirençli mutantların seleksiyonunu sağlarlar. Amoksisilin, sefuroksim ve sefotaksim de düşük konsantrasyonlarda pnömokoklarda penisiline düşük düzeyde dirençli mutantların, esasen düşük düzeyde penisilin direnci olan suşlarda ise yüksek düzeyde dirençli mutantların seleksiyonunu sağladığı in vitro deneylerle ispatlanmıştır<sup>[109]</sup>. İspanya'da eritromisine dirençli *S. pyogenes* oranının günde bir veya iki doz kullanılan dolayısıyla doz aralarında daha uzun bir süre antibiyotik konsantrasyonunun düşük kaldığı makrolidlerle arttığı, üç-dört doz kullanılanların bu artışa yol açmadığı daha önce belirtilmiştir<sup>[76]</sup>.

### **TIP DIŞINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMININ DİRENCE ETKİSİ**

Dünyada üretilen antibiyotiğin yaklaşık yarısı insan tıbbında, diğer yarısı veteriner tıpta ve hayvan besiciliğinde kullanılmaktadır<sup>[6]</sup>. Veteriner tıpta kullanılan antibiyotiğin hayvanda dirençli bakterilerin seleksiyonuna, direnç genleri içeren plazmidleri ve transpozonları taşıyan bakterilerin artmasına yol açması doğaldır. Birçok bakteri hem hayvan hem de insanda hastalık oluşturur. Dolayısıyla hayvanda antibiyotik direnci kazanmış bu bakterilerin besin yoluyla ya da direkt-indirekt temasla insana geçmesi ve infeksiyon oluşturması doğal bir olaydır. Ayrıca, hayvandaki bakterilerdeki direnç genleri de insan patojeni olan bakterilere aktararak insanda antibiyotik dirençli bakterilerin artmasına neden olur<sup>[110]</sup>. Bu konuda ilk bulgulardan biri olarak 1960'lı yıllarda İngiltere'de hayvan kaynaklı çoğul dirençli *Salmonella* suşları ile insanlarda infeksiyonlar görülmesi ve Swann Raporu olarak bilinen öneriler paketinin yayınlanması belirtilebilir. Daha sonra bu türlü bulgular artmış, örneğin yakın zamanlarda hem Avrupa hem de ABD'de hayvan kaynaklı çoğul dirençli *Salmonella typhimurium* DT104 ile, ABD'de kümes hayvanları kaynaklı *Campylobacter* türleri ile insanlarda salgınlar görülmüştür<sup>[110,111]</sup>. ABD'de "Centers

for Disease Control and Prevention (CDC)"ın yaptığı taramalarda, insanda *S. typhi* dışındaki *Salmonella*'larla taşıyıcılık oranı %0.15 iken, perakende satılan kümes hayvanı ürünlerinde bu bakterilerle kontaminasyonun %20 olduğu, insandan izole edilen suşlardaki direncin insanda değil fakat daha çok hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerle ilgili olduğu saptanmıştır. Örneğin; insanda ampisilin kullanımı azalırken, hayvanlardaki kullanım nedeniyle *Salmonella* suşlarındaki ampisilin direnci artmıştır<sup>[112]</sup>. Bu örnek insanda antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisini incelerken hayvanlardaki kullanım nedeniyle ters sonuçlar alınabileceğini de göstermektedir.

Hayvanlarda kullanılan antibiyotiğin yaklaşık üçte biri, tedavi için değil fakat bir geliştirme faktörü, yem katkı maddesi olarak kullanılmaktadır<sup>[6]</sup>. 1950 yılında klortetrasiklin ile başlayan yemlere düşük dozlarda antibiyotik katkısı hayvanlarda %3-12 oranında yem ekonomisi ile eşit ağırlığı kazanmayı sağlamaktadır. Bu amaçla en çok tetrasiklinler, daha az olarak makrolidler, penisilinler ve florokinolonlar kullanılmaktadır<sup>[113]</sup>. Bir çalışmada, kümes hayvanları ve domuzlardan izole edilen *E. faecium* suşlarında avoparsin, avilamisin, basitrasin, spiramisin, tilosin ve virjiniamisin direncinin bu antibiyotiklerin çeşitli ülkelerde yem katkısı olarak kullanımı ile paralel olduğu saptanmıştır<sup>[114]</sup>.

Yem katkı maddesi olarak antibiyotik kullanılması ile insanda dirençli bakteri infeksiyonları (dolayısıyla dirençli bakteri artışı) arasındaki en güzel örnek VRE infeksiyonlarıdır.

Vankomisin gibi bir glikopeptid olan avoparsinin özellikle Avrupa'da yem katkı maddesi olarak kullanılması, hayvanlarda vanA genini taşıyan *E. faecium* suşlarının çok artmasına yol açmıştır. Bu bakteri özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açan, hastane infeksiyonlarında ön sıralarda yer alan ve bağırsakta kommensal olarak bulunabilen bir bakteridir. Avoparsin vankomisine de çapraz direnç oluşturur. Hayvanlarda avoparsin (dolayısıyla vankomisin) dirençli suşların artması, özellikle çiftlik ve besiyerlerinde çalışan, hayvanlarla ilişkisi olan kişilerde VRE taşıyıcılığının çok artmasına neden olmuştur. Avrupa'da VRE taşıyıcılığı yüksek oranda, infeksiyon daha düşük oranda iken besi katkısı olarak avoparsinin kullanılmadığı ABD'de VRE suşu daha çok vankomisin kullanılan hastalardan izole edilmiş, taşıyıcılığa daha seyrek rastlanmıştır. Çalışmalar bu suşların hayvandan insana bulaşmasından daha önemli bir yolun, besinlerle alınan hayvan enterokoklarındaki vanA taşıyan direnç transpo-

zunun insan bağırsağındaki enterokoklara aktarılması olduğunu göstermiştir<sup>[110,115]</sup>.

VRE suşlarıyla insan infeksiyonlarının çok artması ve bu suşların pek çok antibiyotiğe intrinsek dirençli olması nedeniyle infeksiyonlarının tedavisinde karşılaşılan güçlükler, çeşitli ülkelerde birçok antibiyotiğin yem katkı maddesi olarak kullanımının yasaklanması sonucunu doğurmuştur. Yasaklanan antibiyotikler arasında avoparsin, basitrasin, karbodoks, olakindoks, spiramisin, tilosin, virjiniamisin sayılabilir<sup>[113]</sup>. Bu yasaklamanın dirençli suşların azalmasına yol açtığı yönünde bildiriler vardır<sup>[116]</sup>. Ancak bakteriler bir defa kolonize olduğunda antibiyotik kullanılmadığında (baskı kalktığında) da bu kolonizasyonun devam ettiğini gösteren çalışmalar da vardır. Örneğin; Danimarka'da avoparsinin yasaklanmasından beş yıl sonra yapılan bir çalışmada, avoparsinin hiç kullanılmadığı kümes hayvanı sürülerinden 22'sinin sadece 2 (%9.1)'inde VRE izole edilmişken, eskiden avoparsin kullanılmış olan 140'ının 104 (%74.3)'ünde VRE izole edilmiştir<sup>[117]</sup>. Bir diğer çalışmada eskiden avoparsin kullanılan beş çiftlikte, çiftlikler her sürüden sonra boşaltılıp, yıkanıp, dezenfekte edilmesine rağmen, kümes hayvanlarından alınan 100 örneğin 48'inden VRE izole edilmiş, dört çiftlikte aynı bakteri çevrede de bulunmuş, PFGE ile her çiftlikte belirli klonların sebat ettiği saptanmıştır<sup>[118]</sup>. Bir fare deneyinde, içme suyuna VRE ilave edilen hayvanlarda bu suşun uzun süre dışkıda bulunduğu, etkili bir antibiyotik (kinupristin/dalfopristin) verildiği sürece dışkıdaki bakteri sayısının belirlenemeyecek düzeye düştüğü, fakat antibiyotik kesildikten yedi gün sonra tekrar belirlediği saptanmıştır<sup>[119]</sup>. Bu sonuçlar dirençli bakterinin eliminasyonunun çok kolay olmadığını göstermektedir.

Bir streptogramin kombinasyonu olan virjiniamisin yem katkısı olarak kullanılması sonucu hayvan enterokoklarında VRE gibi dirençli koklar için geliştirilen kinupristin/dalfopristine direnç geliştirmesi insanda kullanımdan önce direnç sorunu yaratacak gibi görülmektedir. Aynı durum insan için geliştirilen everninomisin ve katkı olarak kullanılan avilamisin arasında da geçerlidir<sup>[6]</sup>.

Hayvanlarda yem katkısı olarak kullanılan antibiyotiklerin besinlerdeki kalıntılarının insan tarafından alınması da konunun bir başka yönünü oluşturmaktadır<sup>[113]</sup>. İnsanda kullanılmak amacıyla antibiyotik satımının sıkı bir denetim altında olduğu ABD'de bile ev hayvanları için antibiyotik satışı bu denetimi kırabilmekte, bu hayvanları satan bir dükkandan köpek veya akvaryumdaki balıklarınız için nalidiksik

asit ya da (insan için kullanıldığı şekilde) 250 mg'lık kapsüller halinde tetrasiklin almanız mümkün olabilmektedir<sup>[2]</sup>.

### **DİRENÇ İÇİN BAKTERİ BİR BEDEL ÖDER Mİ?**

Bir ya da birkaç antibiyotiğe direnç kazanmış bir bakterinin, duyarlı eşinden (izojenik suştan) farklı metabolik aktiviteleri olmalıdır<sup>[120,121]</sup>. Mutasyonla oluşan bir değişiklik bazı besi maddelerinin bakteri içine alımını da etkileyebilir. Bir plazmidle beta-laktamaz ya da aminoglikozid modifiye eden enzim sentezi yapabilen bakteri fazladan bu molekülleri sentez etmek, plazmidin replikasyonunu sağlamak durumundadır. Ortamda antibiyotik bulunması dirençli bakterilerin seleksiyonunu sağlamakta ise de antibiyotiksiz ortamda bu metabolik yüklerin dirençli bakteri için duyarlı bakteriye göre bir dezavantaj oluşturacağı düşünülebilir. Eğer bu yük antibiyotiksiz ortamda dirençli bakterinin jenerasyon süresini duyarlı eşine göre %10 uzatırsa, duyarlı bakterinin 10 bölünmesine karşılık dirençli bakteri bir eksik bölünecek ve sayısı duyarlı bakterinin yarısına düşecek, bu azalma daha sonraki bölünmelerle logaritmik olarak sürecek, zamanla dirençli bakteri elimine olacaktır. Bu da duyarlı bakteriye antibiyotiksiz ortamın sağladığı bir seleksiyon avantajı gibi değerlendirilebilir.

Teorik olarak çok olası görülen ve antibiyotik kullanımının azaltılması ile direnç probleminin üstesinden gelme fikrini doğuran bu tartışma, doğada her zaman gerçeğe uymamaktadır<sup>[122]</sup>. Bakterinin mutasyonla kazanılan direnç için bir metabolik bedel ödediği veya ödemediği sonucuna varan çalışmalar olduğu gibi, bunun üreme koşullarına göre değiştiğini, örneğin; laboratuvar koşullarında ve deney hayvanlarında iki yönde de ters sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>[120]</sup>. Bir gendeki bir mutasyonda üreme hızı değişmeyen bir bakteride ikinci bir mutasyon bu hızı düşürebilir<sup>[121]</sup>. Ayrıca, bir mutasyonun kaybettiğini geri kazandıran mutasyonlar da olabilir<sup>[123]</sup>.

Plazmidle kazanılan direncin bakteriye maliyeti ise cevaplanması daha zor bir sorudur. Genellikle kabul edilen: Bir direnç plazmidini kazanan bakteri ile bu plazmid arasında, düşük dozda antibiyotikle uzun süre temas olduğunda, karşılıklı evölüsyon (uygun mutantların seçimi) ile bir uyum sağlandığıdır. Bu uyum dirençli bakterinin duyarlı izojenik suşuna göre ilk önce sahip olduğu dezavantajı zaman içinde yok eder ve hatta dirençli bakteri antibiyotiksiz ortamda bile daha avantajlı hale gelebilir. Bu uyumun oluşmasını önlemek için düşük dozda uzun süreli ya da vü-

cutta uzun süre değişmeden kalıntısı kalacak (tetrasiklinler gibi) antibiyotiklerle tedavi yerine, gerekirse farklı etki mekanizmaları olan alternatif antibiyotiklerle kısa süreli tedaviyi yeğlemelidir<sup>[123]</sup>. Daha önce verilen ve kümes hayvanlarında avoparsinin yasaklanmasından sonra da VRE suşlarının yıllarca sebat ettiğini gösteren çalışmalar bu bulguları desteklemektedir<sup>[116,117,119]</sup>.

Plazmidlerle ilgili konuyu Elana'nın yazısına eklediği epilogla bitirmek çok uygun olabilir<sup>[123]</sup>: "Evrim yeryüzündeki yaşam sürecinde birçok probleme optimal çözümler bulagelmiştir. Uygun mutasyonu bulmak, bir zaman ve şans meselesidir; gerisini doğal seleksiyon halledecektir. Bakteriler için bir antibiyotiğe dirençli olmak sadece bir evrim problemidir. Bakteri popülasyonları da daima bir çözüm bulmak için iyi bir şansa sahip olmaya yetecek büyüklüktedir".

### **DİRENÇ TARAMASI**

Antibiyotik kullanımı ile direnç ilişkisini saptama çalışmalarının bir ayağı, antibiyotik direncini saptama süreyans çalışmalarıdır.

Bu çalışmalar bir ya da birkaç bakteri, bir ya da birkaç antibiyotiği ele alan çalışmalar ya da birçok bakteri ve antibiyotiği ele alan kapsamlı çalışmalar halinde planlanabilir<sup>[124]</sup>. Bir merkezde, bir ülkede çok sayıda merkezde ya da birçok ülkeyi ve merkezi kapsayan büyük projeler halinde yapılabilir. Dar kapsamlı çalışmalara tıp dergilerinde sık olarak rastlanmaktadır ve yararları oldukça azdır. Geniş kapsamlı "Alexander Project", EARSS, ICARE, SENTRY... gibi projeler ancak CDC, "Food and Drug Administration (FDA)", Avrupa Birliği gibi resmi kuruluşların ya da büyük ilaç firmalarının desteği ile gerçekleştirilebilir<sup>[124,125]</sup>. Bu çalışmaların güvenilir sonuçlar vermesi için ele alınacak kitlenin, mikroorganizmaların, örnek alım yönteminin, tanı ve duyarlılık deneylerinin, sonuçların değerlendirilmesinin, kullanılacak istatistiksel yöntemlerin dikkatli bir şekilde belirlenmesi ve uygulanması gerekir. Çok merkezli çalışmalarda farklı değerlendirmeleri önlemek için her merkezden bir kısım örneğin bir referans laboratuvarına gönderilmesi ile periferik merkezlerin kontrolüne başvurulabilir.

Tek merkezli çalışmalarda tanı ve duyarlılık deneyleri uygun kontroller kullanılarak yapılmalı, sonuçlarda literatür bilgilerinden önemli farklılıklar olduğunda deneyler tekrar edilmelidir. Duyarlılık deneyleri basitçe duyarlı-dirençli diye sınıflanacak sonuçlar vermez. Bu sonuçların yorumlanması gerekir ve bu yorum geniş bilgi gerektirir<sup>[126-130]</sup>. Yorumda bakterideki direnç mekanizmalarının belirlenmesi,



intrensek direncin, çapraz dirençlerin dikkate alınması, bazen direnç mekanizmasının ortaya konabilmesi için tedavide kullanılmayacak, sonucu klinisyene bildirilmeyecek antibiyotiklerin denemesi gereklidir<sup>[126,127]</sup>. Örneğin; beta-laktamaz oluşturan suşlar in vitro deneylerde bazen bazı beta-laktam antibiyotiklere duyarlı bulunabilir; bu duyarlılığın aldatıcı bir sonuç olduğu dikkate alınmalıdır. Gentamisine dirençli bir stafilokok ya da enterokokun netilmisin, tobramisin ve amikasinine de dirençli olacağı düşünülmelidir. Bir gonokok veya *H. influenzae* suşunun duyarlılık deneyi yapılırken, nalidiksik asit florokinolon direncinin indikatörü olarak kullanılmalıdır. Duyarlılık deneyi sonuçları ve tanı arasındaki uyumsuz bulgular birinde yapılan yanlışlığı ortaya koyabilir. Bazen tek olgularda fark edilemeyen yanlışlıklar, nadir rastlanan bir sonucun çok sayıdaki bakteride yüksek oranda alınması ile kendini belli edebilir<sup>[131-134]</sup>. Duyarlılık deneyi sonuçlarının yorumlanması konusunda Courvalin'in ve Livermore ve arkadaşlarının makalelerini ilgili herkesin okuması gerekir<sup>[126,130]</sup>.

Hastanelerde antibiyotik direncinin izlenmesi için "Antibiyotik Kontrol Komiteleri" kurulmuştur<sup>[103,135]</sup>. Ülkemizde bazı tıp fakültesi hastanelerinde bile hala kurulmadığı, üniversite dışında ise pek az hastanede kurulduğu bilinen bu komitelerin de verimli bir şekilde çalışanları maalesef çok azdır.

### DİRENCİ ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Yapılan çalışmaların çoğu antibiyotik direncinde antibiyotiklerin seleksiyon baskısının önemini gösterdiğinden direncin önlenmesi veya azaltılması için antibiyotik kullanımında bazı stratejilerin geliştirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu stratejiler, birçok ortak noktalar varsa da, hastane ve toplumda uygulananlar olarak iki grupta toplanabilir.

Hastanelerde antibiyotik direncinin önlenmesi için ilk düşünülen antibiyotik kullanımının kısıtlanmasıdır.

ABD'de bir hastanede direnç oranını düşürmek için üçüncü kuşak sefalosporinler olan seftazidim ve sefotaksim kullanımı kısıtlanmış, dördüncü kuşak sefepim kullanımına izin verilmiştir<sup>[136]</sup>. Uygulamanın altı ay öncesi ve altı ay sonrası karşılaştırıldığında üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı 15.914 g'dan 831 g'a düşmüş, sefepim kullanımı 0 g'dan 5396 g'a çıkmış (toplamda 10 kg'a yakın azalma), seftazidime dirençli *K. pneumoniae* oranı %13'ten %3'e, *P. aeruginosa* oranı %25'ten %15'e, piperasiline dirençli *P. aeruginosa* oranı %22'den %14'e düşmüştür.

İspanya'da bir hastanede GSBL oluşturan *K. pneumoniae* suşları ile oluşan bir salgını önlemek için oksiiimino-beta-laktam (DDD/1000 hasta günü olarak 189'dan 24'e), seftriakson ve seftazidim kullanımını kısıtlanmış, GSBL oluşturan suşlar süratle azalarak bir süre sonra kaybolmuştur<sup>[56]</sup>. Bu çalışmada kısıtlama hastalar arasında bariyer önlemlerinden daha etkili bulunmuştur.

Bir diğer strateji antibiyotiklerin dönüşümlü kullanılmasıdır. Sanders ve Sanders, bir antibiyotik kullanımına-buna direnç gelişmesi-yeni bir antibiyotik kullanımına-yeni antibiyotiğe direnç gelişmesinin doğal bir döngü olduğunu, direnç kritik bir düzeye erişince o bileşiğin kullanımının azalıp yeni bir bileşiğe dönüleceğini belirterek çeşitli ünitelerde ampirik tedavi için ikişer aylık antibiyotik rotasyonu önermektedir (iki ay: Penisilin ± beta-laktamaz inhibitörü ± aminoglikozid; iki ay: Karbapenem ± aminoglikozid; iki ay: Sefalosporin ± aminoglikozid)<sup>[137]</sup>. Bir başka çalışmada bir VRE salgını önlemek için sefalosporinler, imipenem, klindamisin, vankomisin kullanımı azaltılıp beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere geçilmiş, ancak böyle bir dönüşümün belirli dirençli patojenleri azaltırken başkalarının artmasına yol açabileceğine, dolayısıyla sonuçlarının dikkatle izlenmesi gerektiğine işaret edilmiştir<sup>[138]</sup>.

Antibiyotik kısıtlaması ve dönüşümlü antibiyotik kullanımı yetkili bir kurulun (Antibiyotik Kontrol Komitesi gibi) düzenlediği hastane formüleri kapsamında yapılmalıdır. Bu formül o hastanede kullanılacak (ve kullanılmayacak) antibiyotikleri, bazı antibiyotiklerin belirli bir uzman onayıyla ya da belirli laboratuvar verileri olduğunda veya belirli ünitelerde kullanılabileceğini saptar<sup>[139]</sup>. Ancak başarılı bir kontrol için hastane hekimlerinin bu uygulamaya çok defa gösterdiği direncin kırılması gerekir. Örneğin; ABD'de bir hastanede VRE suşlarının artması üzerine vankomisin kullanımının azaltılması için bir program uygulanmış, hekimlerden çok az destek gelmesi üzerine altı ay sonra her vankomisin talebinde bulunan hekimin bir uzmanla konuyu tartışması ve uygun görülmeyen taleplerin yerine getirilmemesi yoluna gidilmiştir. Ancak bu şekilde uygunsuz kullanım %39'dan %16.8'e, 100 taburcu hasta başına VRE infeksiyonu 0.29'dan 0.13'e düşürülebilmştir<sup>[139]</sup>. Buna karşılık bazı ülkelerde hastane formüleri veya akılcı antibiyotik kullanım rehberlerine uyum çok daha fazladır. Örneğin; Norveç'te bir pediatri departmanında 1974-1978 yılları arasında antibiyotik kullanımı %50 azaltılmış, uyum oranı > %90 olarak bulunmuştur<sup>[140]</sup>.

Doğal olarak bu stratejiler kısıtlamanın veya dönüşümlü kullanımın ne ölçüde ve sürede uygulanacağı, uygun antibiyotik seçimi, direnç paternlerinin devamlı izlenmesi ve yorumu, bakteri türlerine, infeksiyon tipine, hastane ünitesine göre farklı uygulamaların gerekip gerekmediği, ampirik ve kombinasyon tedavilerinin özellikleri, uygulanabilen izolasyon ve hijyenik tedbirler gibi birçok faktörün de dikkate alınmasını gerektirir<sup>[141,142]</sup>. Dolayısıyla kararları verme durumunda olanların geniş bilgi sahibi olmaları gerekir ve yükleri ağırdır.

Toplumda da antibiyotik kullanım rehberleri ile akılcı antibiyotik kullanımının ve antibiyotik direncinin azaltılmasının sağlanması, hiç değilse bazı ülkelerde, mümkündür. Bunun İzlanda ve İsveç gibi ülkelerdeki örnekleri kullanım-direnç ilişkisi bölümünde verilmiştir<sup>[66,79]</sup>. Belçika'da 2000 yılında hekimlere, eczacılara ve halka akılcı antibiyotik kullanımı konusunda çok yaygın bir eğitim kampanyası başlatılmıştır, sonuçları merakla beklenmektedir<sup>[143]</sup>. Antibiyotiklerin hemen yarısının insan tıbbı dışında kullanıldığı ve ülkelerarası ilişkiler de dikkate alındığında problemin bir bölge, bir ülke problemi olmadığı, global olduğu kolayca anlaşılır<sup>[14,144]</sup>. Veteriner tıpta ve besicilikte insanda kullanılan antibiyotiklerle çapraz direnç göstermeyen bileşiklerin kullanılması, aşı ile önlenilecek infeksiyonlar için aşılamanın yaygınlaştırılarak antibiyotik kullanımı gereksiniminin azaltılması, problemin hafifletilmesine yardımcı olabilecektir.

## SONUÇ

Antibiyotikler bakterilerdeki direnç mekanizmalarının oluşum nedeni değildir. İster mutasyon, ister direnç geni aktarımı ile oluşsun bu mekanizmalar doğal evrim sonucu oluşmuşlardır ve oluşmaya da devam etmektedir. Antibiyotik kullanımının rolü duyarlı bakterileri elimine ederken, dirençli bakterilerin seleksiyonunu sağlamaktır. Bunun sonucu olarak da antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin artmasına ve yayılmasına neden olmaktadır.

Halen penisiline dirençli bir *S. pyogenes* suşunun izole edilmiş olmaması gibi direnç olayının rastlanmadığı örnekler varsa da, vankomisine tam dirençli (MİK > 128 µg/mL) bir *S. aureus* suşunun yaklaşık yarım yüzyıl sonra 2002 yılında bir hastadan izole edilmesinde olduğu gibi, evrimin bu örnekleri de yakın bir gelecekte yok etmesi olasıdır.

Antibiyotik baskısını ortadan kaldırmak için antibiyotiklerin kullanılmaması ya da daha az kullanılması uygulanamayacak ya da yeterince etkili olamayacak yöntemlerdir. Ayrıca, dirençli bakterilerin antibiyotik yokluğunda da sebat ettiği birçok çalışma ile

gösterilmiştir. Yapılması gereken, gerektiğinde en uygun antibiyotiğin yeterli süre ve dozda kullanılması, yani akılcı antibiyotik kullanımıdır. Düşük dozda kullanımın da dirençli mutantların seçimine neden olabildiği hatırlanmalıdır.

Antibiyotiklerin en yoğun kullanıldığı hastaneler ve hastanelerin de yoğun bakım gibi bazı üniteleri, seleksiyon etkisinin de en yoğun olduğu ve dirençli bakterilere en sık rastlanan yerlerdir. Ancak dirençli bakteri problemi bir hastane problemi olmaktan çoktan çıkmış, toplumda da rastlanan ve gittikçe önem kazanan bir problem olmuştur. Bu problemin çözümü, insanın antibiyotikleri bulmaktaki başarısına eşlik eden onu kullanmaktaki yanlışlarından vazgeçmesi ve akılcı antibiyotik kullanma prensiplerini her alanda ve herkes tarafından uygulanır hale getirmesidir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Overcoming Antimicrobial Resistance. Report on Infectious Diseases 2000. Publication Code: WHO/CDS/2000. 2. Geneva: WHO, 2000.
2. Levy SB. The Antibiotic Paradox. How Miracle Drugs Are Destroying the Miracle? New York-London: Plenum Press, 1992.
3. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
4. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
5. McDermott W. Social ramifications of control of microbial diseases. Johns Hopkins Med J 1982;151:302-12.
6. Burman LG, Olsson-Liljequist B. A global perspective on bacterial infections, antibiotic usage, and the antibiotic resistance problem. In: Hughes D, Andersson DI (eds). Antibiotic Development and Resistance. London-New York: Taylor and Francis, 2001:1-21.
7. Ehrlich P. Chemotherapeutische trypanosomen-studien. Berl Klin Wochenschr 1907;44:233-6, 280-3, 310-4, 341-4.
8. Maclean IH, Rogers K, Fleming A. M and B 693 and pneumococci. Lancet 1939;i:562-8.
9. Chain E, Florey HW, Gardner AD, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940;ii:226-8.
10. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature (London) 1940;146:837.
11. Dubos R. Microbiology. Annu Rev Biochem 1942;11:659-78.
12. Baquero F. Low-level antibiotic resistance. In: Hughes D, Anderson DI (eds). Antibiotic Development and Resistance. London-New York: Taylor and Francis, 2001:117-36.
13. Cebula TA, Levy DD, LeClerc JE. Mutator bacteria and resistance development. In: Hughes D, Anderson DI (eds). Antibiotic Development and Resistance. London-New York: Taylor and Francis, 2001:107-16.
14. Shlaes DM, Gerding DN, John FJ Jr, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Disease Society of America Joint Committee on the pre-

- vention of antimicrobial resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Clin Infect Dis 1997;25:584-99.
15. Töreci K. Antibiyotik direnç mekanizmaları ve hastane infeksiyonları açısından önemi. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 1:441-7.
  16. Gür D. Gram-pozitif koklarda direnç mekanizmaları. ANKEM Dergisi 2001;15:384-90.
  17. Vahaboğlu H. Gram-negatif mikroorganizmaların direnç mekanizmaları. ANKEM Dergisi 2001;15:418-20.
  18. Töreci K. Antibiyotik direnç mekanizmaları. ANKEM Dergisi 1989;3:445-56.
  19. Gülay Z. Kinolon direnci. Flora 2002;7:225-32.
  20. Willke A. Stafiloclarda metisiline direnç mekanizmaları ve belirlenmesi. ANKEM Dergisi 1992;6:288-91.
  21. Gür D. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç ve aminoglikozid değiştirici enzimler. ANKEM Dergisi 1996;10:247-51.
  22. Doğançlı L. Antibiyotik direncinin sıklığı üzerine antibiyotik kullanımının etkisi. Klimik Dergisi 2001;14:57-61.
  23. Erdem H, Bakır M. Toplumdan edinilmiş patojenlerde antibiyotik ve direnç ilişkisi. Klimik Dergisi 2002;15:8-11.
  24. Töreci K. Bakterilerde antibiyotik direnci ve hastane infeksiyonları ile ilişkisi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3: 117-25.
  25. Töreci K. Antibiyotikler ve hastane infeksiyonları. ANKEM Dergisi 1991;5:79-88.
  26. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of analysis and modeling. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19: 388-94.
  27. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2002;8:278-82.
  28. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: Clinical and infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:565-7.
  29. Loivukene K, Maaros HI, Kolk H, Kull I, Labotkin K, Mikelsaar M. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995-2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens. Clin Microbiol Infect 2002;8:598-603.
  30. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: Epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother 2000;45:895-8.
  31. Kizu J, Arakawa M, Yamamoto K. Is there a relation between the antibiotic sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the consumption of antibiotics in a hospital?: A study from April 1993-March 1999. Jpn J Infect Dis 2002;55:65-7.
  32. Mouton RP, Hermans J, Simoons-Smit AM, Hoogkamp-Korstanje JAA, Degener JE, van Klingeren B. Correlations between consumption of antibiotics and methicillin resistance in coagulase negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 1990;26:573-83.
  33. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. Antimicrob Agents Chemother 1991;35: 1284-90.
  34. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000;31:101-6.
  35. Monsen T, Ronnmark M, Olofsson C, Wistrom J. Antibiotic susceptibility of staphylococci isolated in blood cultures in relation to antibiotic consumption in hospital wards. Scand J Infect Dis 1999;31:399-404.
  36. Akova M. Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamazlara bağlı direnç gelişimi. ANKEM Dergisi 1994;8:305-10.
  37. Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Past administration of  $\beta$ -lactam antibiotics and increase in the emergence of  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89:186-92.
  38. Richard P, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. Clin Infect Dis 2001;32: 162-6.
  39. May AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. Shock 2000;14:259-64.
  40. Bradley SJ, Wilson ALT, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. J Antimicrob Chemother 1999;43:261-6.
  41. Pai MP, Rodvold KA, Schreckenberger PC, Gonzales RD, Petrolatti JM, Quinn JP. Risk factors associated with the development of infection with linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2002;35:1269-72.
  42. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001;358:207-8.
  43. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 2002;35:1139-46.
  44. Baddour LM, Hicks DV, Tayidi MM, et al. Risk factor assessment for the acquisition of fluoroquinolone-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a community-based hospital. Microbial Drug Res 1995;1:219-22.
  45. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 1995;20: 790-6.
  46. Hayran M, Gür D, Uzun Ö, Ünal S, Akalın HE. Hastane infeksiyonlarında antibiyotik kullanımı-direnç ilişkisi (özet). ANKEM Dergisi 1993;7:104.

47. Ünal S. Hastane infeksiyonlarında direnç problemi. ANKEM Dergisi 1996;10:260-7.
48. Karadenizli A, Koyalı F, Gündüş S, Ergen K. *Pseudomonas aeruginosa*'nın tikarsilin-klavulanik aside duyarlılığının hastanede kullanıma girmeden ve kullanıma girdikten bir yıl sonraki değişiminin araştırılması. Klimik Dergisi 2002;15:89-91.
49. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH ve Aminoglikozid Direnci Çalışma Grubu. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 2000;5:168-78.
50. Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1999;43:253-9.
51. Schaberg DR, Rubens CE, Alford RH, Farrar WE, Schaffner W, McGee ZA. Evolution of antimicrobial resistance and nosocomial infection. Lessons from the Vanderbilt experience. Am J Med 1981;70:445-8.
52. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:565-7.
53. van den Waal D. Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical consequences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:103-6.
54. Gulbinovic J, Myrback KE, Bytautiene J, Wettermark B, Struwe J, Bergman U. Marked differences in antibiotic use and resistance between university hospitals in Vilnius, Lithuania, and Huddinge, Sweden. Microbial Drug Res 2001;7:383-9.
55. Pegues DA, Colby C, Hibberd PL, et al. The epidemiology of resistance to ofloxacin and oxacillin among clinical coagulase-negative staphylococcal isolates: Analysis of risk factors and strain types. Clin Infect Dis 1998;26:72-9.
56. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53-8.
57. Shopsin B, Mathema B, Zhao X, Martinez J, Kornblum J, Kreiswirth BN. Resistance rather than virulence select for the clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for MRSA transmission. Microbial Drug Res 2000;6:239-44.
58. Amorim ML, de Sousa MA, Sanches IS, et al. Clonal and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from a Portuguese hospital over time. Microbial Drug Res 2002;8:301-9.
59. White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: Differences between the hospital and specific patient-care areas. Clin Infect Dis 2000;31:16-23.
60. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999;29:245-52.
61. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. N Engl J Med 1999;341:1645-51.
62. Stein A, Raoult D. Colistin: An antimicrobial for the 21<sup>st</sup> century? Clin Infect Dis 2002;35:901-2.
63. Levin AS, Barone AA, Penço J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999;28:1008-11.
64. Bruinsma N, Filius PMG, De Smet PAGM, et al. Antibiotic usage and resistance in different regions of the Dutch community. Microbial Drug Res 2002;8:209-14.
65. Arason VA, Gunnlaugsson A, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H, Gudmundsson S, Kristinsson KG. Clonal spread of resistant pneumococci despite diminished antimicrobial use. Microbial Drug Res 2002;8:187-92.
66. Kristinsson KG. Modification of prescribers' behavior: The Icelandic approach. Clin Microbiol Infect 1999;5 (Suppl 4):43-7.
67. Seppala H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Huovinen P. Outpatient use of erythromycin: Link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. Clin Infect Dis 1995;21:1378-85.
68. Nissinen A, Gronroos P, Huovinen P, et al. Development of  $\beta$ -lactamase-mediated resistance to penicillin in middle-ear isolates of *Moraxella catarrhalis* in Finnish children, 1978-1993. Clin Infect Dis 1995;21:1193-6.
69. Bruinsma N, Stobberingh E, de Smet P, van den Bogard A. Antibiotic use and the prevalence of antibiotic resistance in bacteria from healthy volunteers in the Dutch community. Infection 2003;31:9-14.
70. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FDJ. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. J Antimicrob Chemother 2001;47:305-13.
71. Livermore DM, Stephens P, Weinberg J, et al. Regional variation in ampicillin and trimethoprim resistance in *Escherichia coli* in England from 1990 to 1997, in relation to antibacterial prescribing. J Antimicrob Chemother 2000;46:411-22.
72. Priest P, Yudkin P, McNulty C, Mant D. Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English general practice: Cross sectional study. Brit Med J 2001;323:1037-41.
73. Wise R. Commentary: Antibiotic resistance is a dynamic process. Brit Med J 2001;323:1041.
74. Cizman M, Pokorn M, Seme K, Orazem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2001;47:475-7.
75. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and  $\beta$ -laktam consumption in Spain (1979-1997). J Antimicrobial Chemother 2000;46:767-73.
76. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). J Antimicrob Chemother 2000;46:959-64.
77. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: A link with long-acting macrolide consumption? J Chemother 1999;11:35-43.

78. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of  $\beta$ -lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: Prospective cohort study. *Brit Med J* 2002; 324: 28-30.
79. Melander E, Molstad S, Persson K, Hansson HB, Söderström M, Ekdahl K. Previous antibiotic consumption and other risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:834-8.
80. Bellido F, Vladoianu IR, Auckenthaler R, et al. Permeability and penicillin-binding protein alterations in *Salmonella muenchen*: Stepwise resistance acquired during  $\beta$ -lactam therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1113-5.
81. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379-82.
82. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115: 585-90.
83. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:234-44.
84. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:211-5.
85. Ellner PD, Fink DJ, Neu HC, Parry MF. Epidemiologic factors affecting antimicrobial resistance of common bacterial isolates. *J Clin Microbiol* 1987;25:1668-74.
86. Baykal M, Akalın HE. Hastane dışı ve hastane infeksiyonlarından izole edilen gram-negatif bakterilerin üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları (özet). *Kükem Dergisi* 1986;9:135.
87. Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Gram-negatif çomaklarda antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oluşturma sıklığı (özet). *ANKEM Dergisi* 1997;11:108.
88. McGowan JE Jr, Hall EC, Parrott PL. Antimicrobial susceptibility in gram-negative bacteremia: Are nosocomial isolates really more resistant? *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1855-9.
89. Linton KB, Richmond MH, Bevan R, Gillespie WA. Antibiotic resistance and R factors in coliform bacilli isolated from hospital and domestic sewage. *J Med Microbiol* 1974;7:91-103.
90. D'Agata EMC. Antimicrobial-resistant, gram-positive bacteria among patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1212-8.
91. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001;33:1462-8.
92. Giuliano M, Barza M, Jacobus NV, Gorbach SL. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:202-6.
93. Barza M, Giuliano M, Jacobus NV, Gorbach SL. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on "colonization resistance" of intestinal microflora of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:723-7.
94. Lee YL, Cesario T, McCauley V, Flionis L, Pax A, Thrupp L. Low-level colonization and infection with ciprofloxacin-resistant gram-negative bacilli in a skilled nursing facility. *Am J Infect Control* 1998;26:552-7.
95. van der Waal D. Selective decontamination: How to avoid resistance. In: Michael MF, van der Meer JWM (eds). *Resistance and Development of Resistance. Possible Implications for Antibacterial Policy. Proceedings of the BRL Kurhaus Workshop on Antibiotics*. Betchworth: Beecham Farm BV, 1986.
96. Doğanay M. Profilaktik antibiyotik uygulamalarının istenmeyen sonuçları. *Klimik Dergisi* 1996;9:64-5.
97. Davey P, Pagliari C, Hayes A. The patient's role in the spread and control of bacterial resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 2):43-68.
98. Paluck E, Katzenstein D, Frankish CJ, et al. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician* 2001;47:521-7.
99. Baharlı N, Günseren F, Saba R, Dönmez L, Mamikoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde sistemik antibiyotik kullanımı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1999;3: 156-60.
100. Baharlı Etiler N, Saba R, Günseren F, Mamikoğlu L. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde uygunsuz antimikrobiyal kullanımının doğrudan maliyeti. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:144-9.
101. Turgut H, Satıcı Ö, Çümen B ve ark. Hastane ortamında antibiyotik kullanımı. *Klimik Dergisi* 1992;5:173-5.
102. Canbaz S, Pekşen Y, Sunter AT, Leblebicioğlu H, Sünbül M. Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:407-11.
103. Çalangu S, Eroğlu L, Akalın E ve ark. Hastanede antibiyotik kullanım politikası. *ANKEM Dergisi* 1990;4:324-48.
104. Aydın S, Yaylı G, Kaya O. Uzmanlık öğrencilerinin poliklinikte antibiyotik kullanımına yaklaşımları. *Klimik Dergisi* 2002;15:59-61.
105. Pechère JC. Patients interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):170-3.
106. Dündar V, Hayran O, Kayhan M, Aksayan S. Toplumda antibiyotik tüketiminin değerlendirilmesinde bir yöntem olarak evlerde bulunan ilaçların incelenmesi. *Klimik Dergisi* 1991;4:15-7.
107. McDonald LC, Yu HT, Yin HC, Hsiung CA, Hung CC, Ho M and the Antibiotic Use Working Group. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:565-71.
108. Bamaga M, Wright DJM, Zhang H. Selection of in vitro mutants of pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:275-81.
109. Negri MC, Morosini MI, Loza E, Baquero F. In vitro selective antibiotic concentrations of  $\beta$ -lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:122-5.
110. Salisbury JG, Nicholls TJ, Lammerding AM, Turnidge J, Nunn MJ. A risk analysis framework for the long-term management of antibiotic resistance in food-producing animals. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:153-64.

111. Threlfall EJ, Rowe B, Ward LR. A comparison of multiple drug resistance in salmonellas from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990. *Epidemiol Infect* 1993;111:189-97.
112. Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, Cohen ML. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: Implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microbial Drug Res* 2000;6:77-83.
113. Şener S, Yıldırım M. Hayvanlarda antibiyotik kullanımı ve insan sağlığı ve ilgili sonuçları. *ANKEM Dergisi* 2002; 16:416-22.
114. Aarestrup FM, Kruse H, Tast E, Hammerum AM, Jensen LB. Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland, and Norway. *Microbial Drug Res* 2000;6:63-70.
115. Struelens MJ. Multiple-resistant enterococci and gram-negative bacteria: Tracking gene dissemination. *Microbial Drug Res* 1995;1:193-4.
116. Wierup M. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microbial Drug Res* 2001;7:183-90.
117. Heuer OE, Pedersen K, Andersen JS, Madsen M. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler flocks 5 years after the avoparcin ban. *Microbial Drug Res* 2002; 8:133-8.
118. Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB, Madsen M, Olsen JE. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. *Microbial Drug Res* 2002;8:355-61.
119. Dever LL, Handwerker S. Persistence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* gastrointestinal tract colonization in antibiotic-treated mice. *Microbial Drug Res* 1996;2:415-21.
120. Andersson DI, Levin BR. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:489-93.
121. Gillespie SH, Voelker LL, Dickens A. Evolutionary barriers to quinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug Res* 2002;8:79-84.
122. Gillespie SH, McHugh TD. The biological cost of antimicrobial resistance. *Trends Microbiol* 1997;5:337-9.
123. Elena SF. Evolutionary consequences and costs of plasmid-borne resistance to antibiotic. In: Hughes D, Andersson DI (eds). *Antibiotic Development and Resistance*. London-New York: Taylor and Francis, 2001:163-80.
124. Bax R, Bywater R, Cornaglia G, et al. Surveillance of antimicrobial resistance-what, how and whither? *Clin Microbiol Infect* 2001;7:316-25.
125. Hunter P. European study group on antibiotic policies-ESGAP. *ESCMID News* 2002;No 3.
126. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility test (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect* 1996;2(Suppl 1):26-34.
127. Kaygusuz A. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarının doğru yorumu. *Flora* 2000;5:13-23.
128. Kaygusuz A. Gram-pozitif bakterilerde antibiyogram yorumu. *ANKEM Dergisi* 2002;16:171-3.
129. Gür D. Gram-negatif bakterilerde antibiyogram yorumu. *ANKEM Dergisi* 2002;16:174-7.
130. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretive reading: Recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1):87-102.
131. Töreci K. Antibiyogram ve bakteriyolojik tanı ilişkileri. *ANKEM Dergisi* 2002;16:168-70.
132. Babaoğlu G, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K. Duyarlılık deneyleri idantifikasyon hatalarımızı açığa vuruyor! *ANKEM Dergisi* 1997;11:415-8.
133. Gür D. İnandırıcı olmayan antibiyogram sonuçları ve yorumlanmaları. *ANKEM Dergisi* 1998;12:402-3.
134. Gülay Z. Gram-pozitif bakterilerde antibiyotik duyarlılık deneylerinin yorumu. *ANKEM Dergisi* 2000;14:512-21.
135. Çalangu S, Töreci K, Ünal S ve ark. Antibiyotik kontrol komitesinin etkinlikleri. *ANKEM Dergisi* 1995;9:289-95.
136. Empey KM, Rapp RP, Evans ME. The effect of an antimicrobial formulary change on hospital resistance patterns. *Pharmacotherapy* 2002;22:81-7.
137. Sanders WE Jr, Sanders CC. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital. *Clin Microbiol Infect* 1996;1:223-5.
138. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999;28:1062-6.
139. Richardson LP, Wiseman SW, Malani PN, Lyons MJ, Kauffman CA. Effectiveness of a vancomycin restriction policy in changing the prescribing patterns of house staff. *Microbial Drug Res* 2000;6:327-30.
140. Berild D, Ringertz SH, Aabyholm G, Lelek M, Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:333-8.
141. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:497-501.
142. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
143. Bauraind I, Goossens H, Tulkens PM, De Meyere M, De Mol P, Verbist L. A public campaign for a more rational use of antibiotics (abstract). *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl 1):58.
144. Mevius DJ, Sprenger MJW, Wegener HC. Report: EU Conference "The microbial treat". *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:101-5.
- [Not: 5. kaynak 6. kaynaktan; 7-11. kaynaklar Moberg CL (*Microbial Drug Res* 1996;2:287-97)'den; 98. kaynak 97. kaynaktan; 122. kaynak 121. kaynaktan alınmıştır.]

### Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Kurtuluş TÖRECI

Rumeli Caddesi No: 70

İpek Apartmanı Kat: 7

80110, Osmanbey, İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 21.03.2003

Kabul Tarihi: 28.03.2003