

Antimikrobiklere karşı direnç: Küresel bir sorun

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında Rize ili, İkizdere ilçesinde doğdu. Tulumpınar köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu ve Rize Lisesi'ni bitirdikten sonra 1977 yılında İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne girdi. 1984 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmet için Van'da iki yıl görev yaptı. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığını İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yaptı (1986-1991). Doçentlik unvanını 1994'te aldı; 2000 yılında profesörlüğe atandı. Halen aynı fakültede İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde çalışmaktadır. Öncelikli uğraş alanları hastane infeksiyonları, HIV enfeksiyonu, infeksiyöz ishallere ve infeksiyon hastalıkları laboratuvar tanısıdır. ozturkrecep@superonline.com

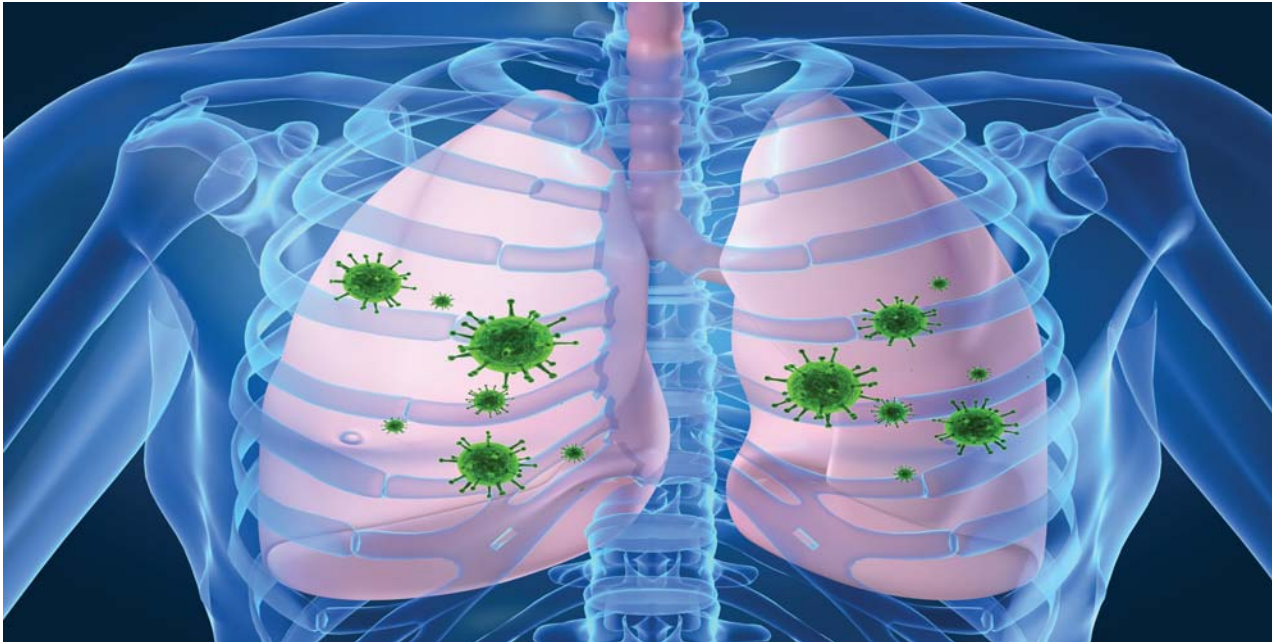
Pek çok alandaki olumlu gelişmelere rağmen, "denge"nin korunamaması sonucu meydana gelen, her biri küresel boyutta olan "sorunlar" (küresel ısınma vd.) çağında yaşıyoruz. Günümüzde küresel ölçekte bir sorun haline gelen antimikrobiklere karşı direnç gelişmesi halk sağlığını tehdit etmektedir. Doksanlı yılların başlarında olayın dünya için bir kriz olduğu belirtilmiş, direnç sorunu TIME vb. dergilerde "Antibiyotik çağının sonu mu?" benzeri kapak konusu sorularla gün-

deme taşınmıştır.

Son 50-60 yıl içinde kullanıma giren antibiyotikler insan yaşamında en önemli katkıyı sunmuş, ölümcül pek çok enfeksiyon hastalığının başarıyla tedavisine imkan sağlamıştır. İnsanlık tarihinin en önemli buluşlarından olan antibiyotikler, başta uygunsuz ve gereksiz kullanımları sonucu gelişen direnç nedeniyle etkilerini önemli oranda kaybetmektedir. Mikroorganizmalar kendilerini yok etmek için kullanılan antimikrobik maddelere karşı er ya da geç karşı koyma gücü yani direnç kazanmaktadır. Ölümlerin % 45'inin halen enfeksiyon hastalıklarına bağlı olduğu düşük

gelirli ülkelerde, direnç gelişmesine bağlı olarak enfeksiyonlar ne yazık ki daha da öldürücü olabilecektir. Bu tip ülkeler için önemli olan solunum yolu enfeksiyonları, akut ishallere, sıtma, tüberküloz direnç nedeniyle sorun yaşanan hastalıklar içinde başta yer almaktadır. Antimikrobiklere karşı direnç; toplumda enfeksiyonların etkili tedavi edilememesi, enfeksiyon hastalıklarının daha uzun sürmesi; ölüm riskinin artması, salgınların sıklaşması ve uzaması, sağlam toplum kesimlerinde enfeksiyon riskinin artmasını ifade eder.

Başta hastanelerde olmak üzere çok ilaca karşı dirençli kökenlerle gelişen



hastane enfeksiyonları hastanede kalışı ve ölüm oranlarını artırmakta ve ciddi bir ek maliyet oluşmasına neden olmaktadır. Artık günümüzde sadece hastane kökenleri değil toplumdaki kazanılmış kökenlerde de direnç önemli oranlarda artmakta bu olay sorunu daha da büyütüp ciddi boyutlara taşımaktadır.

Yukarıda değinildiği gibi bir hastane veya sınırlı bir bölgedeki dirençli patojenler bütün bir ülkeye, sınırları aşarak diğer ülkelere yayılabilmektedir. İnsan yaşamında özellikle toplu yaşam ortamları direnç gelişiminde katkı sağlamaktadır. Kreşler, huzurevleri, hastaneler vb. dirençli kökenlerin kolay bulaştığı alanlardır.

Bir antibiyotik kullanımındaki artışa paralel olarak zaman içinde direnç oranları artmaktadır. Örneğin Çin'de 1994-2000 yılları arasında değişik mikroorganizmalara karşı direnç oranlarında % 3-40 oranında artış olmuştur.

Antibiyotiklerin aşırı kullanılması sonucu oluşan bölgesel seleksiyon yanında, seyahatin çok yaygınlaşması sonucu kişiler arası bulaşma direnç sorununun küresel boyutta seyrine neden olmaktadır. Bir enfeksiyon hastalığının kısa sürede dünya genelinde yayılmasının yakın örneklerinden birini 2003 yılındaki SARS oluşturmuştur. Günümüzde yeni direnç fenotipleri ortaya çıkmakta, bu direnç fenotipleri de insanlar arasında ve insanlar ile bitkiler ve hayvanlara çevresel etmenler ile yayılmaktadır.

Gereksiz ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımının esas sorumlu olduğu di-

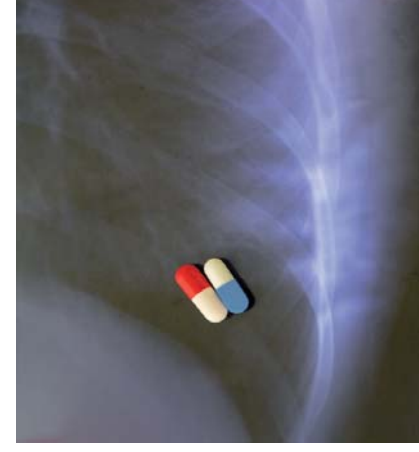
renç sorunu artık halk sağlığını tehdit eder bir durum arz etmektedir. Tüm dünyada bu konu üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ve diğer pek çok ülkenin sağlık kuruluşları ve üniversiteler direnç sorununu öncelikli gündemlerine almış durumdadır.

Bu yazıda antibiyotik direnç gelişim mekanizmaları ve nedenleri özetlenip, direncin önlenmesi veya azaltılması için çözüm önerileri tartışılacaktır.

Mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı gösterdiği direnç doğal (intrinsik) ve kazanılmış (genotipik, kalıtsal) direnç diye iki ana bölümde ele alınabilir.

Doğal (intrinsik) direnç; kalıtsal özellikte olmayan direnç tipidir. Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle dirençli oluşu anlamına gelir. Burada genellikle antimikrobik maddenin bağlanarak etkili olduğu hedef molekülün olmaması doğal dirençten sorumludur. Bir antimikrobik maddeye doğal dirençli olan türün hiçbir kökeni o antibiyotikten etkilenmez. Birçok gram-negatif bakteri vankomisine ve metisiline, enterokoklar sefalosporinlere duvar yapıları nedeniyle doğal direnç gösterirler. Anaeroplara üzerine aminoglikozitlerin etkisi yoktur.

Kazanılmış (kalıtsal) direnç; sonradan kazanılan bir direnç tipidir. Burada bakteri popülasyonu antimikrobik madde ile ilk temasa geldiğinde ilaç mikroorganizma üzerine etkilidir, ancak temas süresinde veya tekrarlanan tedaviler sırasında mikroorganizma popülasyonunda antimikrobik maddeye karşı direnç gelişir. Antimik-



robik maddeler doğrudan dirence neden olmazlar. Sadece kullanımları esnasında popülasyonda açığa çıkan dirençli mutantların seçilmesine (seleksiyon baskısı) imkân verirler. Antimikrobiklere karşı gelişen direnç esas olarak bu yolla olmakta ve genetik değişim sonunda seleksiyonla dirençli kökenler ortaya çıkıp yayılmaktadır. Genetik direnç kromozom, plazmid, transpozon kontrolü altındadır. Mikroorganizmalar direnç mekanizmalarından birini, bazen birkaçını birlikte kullanarak antimikrobiklere direnç kazanmaktadır (Tablo 1).

Direnç mekanizmaları aylar yıllar içinde gelişir; zamanla toplumda yerleşik hal alır. Kazanılmış direnç diğer hassas bakterilere kolayca yayılıp dünya için kısa sürede tehdit boyutuna ulaşmaktadır. Aynı mikroorganizmada birden fazla direnç geninin bulunabilmesi birden fazla antibiyotik grubuna direnç kazandırır. Gelişmiş direncin ortadan kalkması kolay değildir ve seçici baskı yapan antibiyotik kullanılmasa bile yıllar alır.

Bir antimikrobik maddeye karşı dirençli hale gelen bir mikroorganizma türünde bu kemoterapötik maddeye yapıcı veya etki tarzı bakımından yakın diğer antimikrobiklere karşı da direnç gelişebilir, bu duruma çapraz direnç denir. Mikroorganizmanın yapısı ve etkisi farklı birçok antimikrobik maddeye karşı dirençli hale gelmesi duruma çok ilaca dirençlilik denir.

Direnç artış nedenleri

Direnç artışında en önemli neden, antibiyotik tüketimindeki artış ve sonuçta oluşan seçici baskılanmadır. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı (gereksiz kullanım: viral enfeksiyonlar, yanlış antibiyotik, yanlış doz ve/veya yol, gereksiz kombinasyonlar) antibiyotik tüketimini çok büyük oranda artırmaktadır. Örneğin akut ishallerde %10-%20 oranında, akut farenjitte %20-%30 oranında kullanılacak antibiyotikler, hemen her hastada kullanılmaktadır. Dünya genelinde eğitim hastanelerinde bile uygunsuz antibiyotik kullanım oranı %12 - %100 arasında değişmektedir. ABD ve Kanada gibi ülkelerde bu oranın %42 olması sorunun ciddiyetini göstermektedir. Cerrahi profilaksinde genellikle tek doz halinde nispeten dar spektrumlu sefazolin vb. bir antibiyotik kullanılması ge-

Kazanılmış direnç mekanizmaları (Tablo1)

1. İlacın hedefinde değişiklik olması
 - Penisilin bağlayan proteinlerin değişimi (-laktamlara karşı direnç)
 - Ribozomal hedefin değişimi (aminoglikozit, makrolit, linkozamitlere karşı direnç)
 - Değişmiş enzimatik hedef (sulfonamid, trimetoprim, rifampin, kinolon)
2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive veya modifiye edilmesi, -laktamaz
 - Aminoglikozid modifiye eden enzimler (asetilaz, adenilaz, fosforilaz)
 - Kloramfenikol asetil transferaz
3. Hücreye giren veya biriken ilaç miktarının azalması
 - a. Geçirgenliğin (permeabilite) azalması
 - b. Antibiyotik alım ve transport sisteminin zayıflığı veya yokluğu
 - c. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması (efflux)
4. Antimikrobik maddenin etkisinin sonuçlarını önlemek
 - İlaç hedefi veya yarıstıcı substratların aşırı oluşumu (sulfonamid, trimetoprim)
5. Tolerans (bakterisid etki gösterebeilen dozun inhibe edici dozdan normale göre çok yüksek olması)



Antimikrobiklere karşı direnç; toplumda etkili tedavi edilememesi, enfeksiyon hastalıklarının daha uzun sürmesi; ölüm riskinin artması, salgınların sıklaşması ve uzaması, sağlam toplum kesimlerinde enfeksiyon riskinin artmasını ifade eder.

rekirken, ülkemizde geniş spektrumlu antibiyotikler günlerce kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde tüketim sıralamasında 3-4. sırada olan antibiyotiklerin ülkemizde birinci sırada olması akılcı olmayan antibiyotik kanıtıdır.

Hastanelerde yatışların ve invaziv uygulamaların artması, bağışıklık sistemi bozulmuş hastaların sayısında artma, yoğun bakım ünitelerinin sayısında artma, antibiyotik kullanılmasına ihtiyacı artırmaktadır.

Hayvancılık alanında ve gıda endüstrisinde antibiyotik kullanılması direnç oluşumuna katkı sağlayan diğer bir önemli nedendir.

Günümüzde direnç durumu

Günümüzde hemen her bakteri kendilerine karşı kullanılan antimikrobik ajanlara karşı belli oranlarda direnç kazanmış durumdadır. Direnç sorunu virus, mantar ve parazitler için de söz konusudur.

Direnç sorunu yaşanmayan bakteri cinsi/türü kalmamış gibidir. Direnç açısından en önemli ayırım hastane ve toplum kökenleri arasında olan farktır. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımını nedeniyle seleksiyonla dirençli kökenlerin oranı önemli oranda artmış durumdadır. Özellikle çoklu ilaç direnci hastanede yatan hastalar için ciddi bir tehdit durumundadır. Hatta son yıllarda tüm antibiyotiklere dirençli (panrezistan) kökenlerle pek çok hastanede karşılaşılmaya başlan-

ması tehdidin büyüklüğünü göstermektedir. Sadece hastanelerde değil toplumda kazanılan enfeksiyon etkenlerine karşı da yüksek oranlarda direnç geliştiği gözlenmektedir.

Günümüzde, metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, penisiline dirençli pnömokoklar, çoklu direnç gösteren enterik basiller ve nonfermentatif bakteriler, çoklu dirençli M. tuberculosis ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Yakın gelecekte panrezistan gram negatif çomaklar, vankomisine dirençli S. aureus ve antivirallere dirençli virusler önemli halk sağlığını tehdit eder bo-yutlara ulaşabilecektir.

Direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalardan bir kaçını özetle ele alacağız.

Stafilokoklar; 1944'de stafilokoklar genellikle penisiline duyarlıydı, Yoğun penisilin kullanımının ardından 1948'de hastaneden izole edilen stafilokok kökenlerinin % 65-85'inde, -laktamaz yapımı saptandı ve bu kökenler penisiline direnç kazanmışlardı. Metisilin gibi,-laktamaza-dirençli penisilinlerin bulunuşu geçici bir rahatlık sağladı. Ardından metisiline dirençli stafilokoklarla (MRSA) salgınlar oluştu. Hastanelerde 1970'li yıllarda % 2 düzeylerinde görülen metisiline karşı direnç, 1990'larda % 40-60'leri aşmış durumda olup, bazı ülkelerde % 90 gibi oranlar bildirilmektedir. Metisiline karşı direnç 1998'de Japonya ve Kore'de % 70, İngiltere'de % 30, ABD'de % 28 oranlarında idi. Ülkemiz hastanelerinde metisiline direnç % 20-80 arasında bildirilmektedir. Metisiline dirençli kökenler makrolidler, kinolon, gentamisin gibi değişik antibiyotiklere karşı çoklu direnç göstermektedir. Daha tehlikeli bir durum; toplum kökenlerinde de metisiline karşı direnç gelişimidir. Stafilokoklarda kinolon direncinde hızlı bir artış söz konusudur. Lokal kullanım sonrası mupirosine karşı direnç yayılımı sorun olmuştur.

Son yıllarda glikopeptidlere duyarlılığı azalmış S.aureus kökenleri dışında 2002 yılında ve sonrasında vankomisine dirençli S.aureus kökenleri bildirilmiştir. Bu durum tek kelimeyle bir felakettir.

2000 yılları başında kullanıma giren linezolidde bile stafilokoklarda kısa sürede dirençli kökenler gelişmiştir.

A grubu beta-hemolitik streptokok (S.pyogenes); penisiline dirençli köken hiçbir yerde bildirilmemiştir. Dünyanın değişik yörelerinde daha yüksek oranlar(>% 50) bildirilmekle birlikte ülkemizde S. pyogenes'te makrolidlere karşı % 5-6 oranında direnç

geliştiği bildirilmektedir.

Pnömokok; 1963 yılına kadar penisiline direnç göstermeyen pnömokoklarda o yıl Yeni Gine'den dirençli kökenler bildirilmeye başlandı. Daha sonra Güney Afrika ve diğer ülkelerden penisiline karşı direnç gelişimi bildirildi. ABD'de % 24-34 düşük düzeyli, %9-14 yüksek düzeyli penisiline direnç söz konusudur. Macaristan'da direnç % 50'den fazladır. Ülkemizde penisiline düşük seviyeli direnç %20-30, yüksek seviyeli direnç % 3-10 olarak bildirilmektedir. Penisiline dirençli pnömokoklarda çoklu ilaç direncine daha sık rastlanmaktadır.

Pnömokoklarda kinolonlara karşı da direnç artmaktadır.

Enterokoklar; glikopeptidlere direnç gelişmesi son ikide kadın çok önemli direnç sorunlarından biridir. Ayrıca, -laktamaz yapan kökenler de rapor edilmektedir. Özellikle hastanelerde gentamisin ve streptomisine karşı yüksek düzey direnç gösteren enterokok kökenlerinin sıklığı artmaktadır. Ayrıca penisiline ve kinolona karşı da enterokoklarda direnç gelişmektedir.

Enterokoklarda vankomisine karşı direnç son yıllarda özellikle ABD ve Avrupa ülkelerinde önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle E. faecium (Van A) enfeksiyonları tüm dünyada artmaktadır. Ülkemizde vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) son yıllarda ilkin Antalya'da ve daha sonra Ankara, İstanbul, Bursa ve İzmir'de özellikle Yoğun Bakım Üniteleri ve Hematoloji-Onkoloji birimlerinde saptanmıştır. Hızlı önlemler alınmadığı takdirde VRE, MRSA gibi çok ciddi oranlara ulaşabilir.

Gonokoklar; 1930'larda tedavide ilk kullanıldığında sulfonamidlere duyarlı olan gonokoklarda kısa sürede direnç gelişmiştir. Uzun yıllar etkili olan penisilin 1970'lerde Filipinler'de ve Batı Afrika'da saptanıp yayılan ,-laktamaz yapan kökenler nedeniyle tedavide başka seçenekler aranmasına neden olmuştur. Son yıllarda çoklu dirençli (penisilin, tetrasiklin ve kinolonlara direnç) kökenler saptanmaktadır. Ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinde % 70.5 oranında penisilnaz yapan gonokok kökenleri bildirilmiştir. Penisiline direnç gelişimi sonrasında kullanılan spektinomisine de direnç gelişimi olmuştur. Kinolonlara karşı Uzak Doğu'da ve diğer bölgelerde direnç hızla artmaktadır(% 6-40).

Haemophilus influenzae; Solunum yolları enfeksiyonları ve çocuklarda menenjitin önemli etkenleri arasında yer alan bu bakteri beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamaz





yapımı ve daha düşük oranda penisilin bağlayan proteinlerin değişimi sonucunda ampisiline direnç kazanmıştır. Dünyada kökenlerin % 25-35 kadarki beta-laktamaz pozitif iken, ülkemizde bu oran % 8-25'dir. H.influenzae kökenleri kloramfenikol ve tetrasikline karşı % 5 oranında dirençlidir; ayrıca kotrimaksazole karşı yaklaşık olarak kökenlerin %10 kadarki azalmış duyarlılığı sahiptir.

Salmonella: Hayvan yemlerine başta tetrasiklin olmak üzere katılan antibiyotikler Salmonella bakterilerine karşı tüm dünyada yaygın bir direnç gelişimine neden olmuştur. Özellikle S. typhimurium olmak üzere nontifooid-Salmonella kökenlerinde çoğul ilaç direnci tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Ülkemizde nontifooid-Salmonella kökenlerinin % 40'dan çoğu ampisiline, tetrasikline, kotrimaksazole ve kloramfenikole dirençlidir ve çok ilaç dirençli ve PER-1 adlı ESBL enzimi salgılayan S. typhimurium kökenleriyle karşılaşılmaktadır.

Ülkemizdeki S.typhi kökenleri genellikle duyarlıdır.

Shigella: Dünyanın her tarafında Shigella kökenlerinin yaklaşık yarısında çoklu ilaç direnci bildirilmektedir. Ampisiline % 40-70, sulbaktam ampisiline 30-50, kotrimaksazol, tetrasiklin ve kloramfenikole % 30-60 oranlarında direnç bildirilmektedir. Kinolonlar karşı dirençli kökenlerde saptanmağa başlanmıştır.

Diğer enterik bakteriler: Toplumdan izole edilen E. coli kökenlerinde ampisiline % 30-60, kotrimaksazole % 20-50 oranlarında direnç bildirilmekte, aminoglikozitler ve diğer antimikrobiklere de değişik direnç oranları rapor edilmektedir. Son yıllarda ülkemizde idrar yolu enfeksiyonu etkeni E.coli'lerde toplumda % 20 oranında kinolonlara karşı direnç geliştiği saptanmıştır.

Özellikle hastane enfeksiyonlarından soyutlanan Enterobacter, Serratia, Klebsiella, Proteus kökenlerinde de çok ilaç direnci tüm dünya için olduğu gibi ülkemizde de önemli ve yaygın bir sorundur. Nozokomiyal Klebsiella kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri sık olarak rastlanmakta (>% 50) ve yenidoğan servisleri ile yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden ol-

maktadır. Ülkemizde GSBL yapan kökenler son yıllarda toplum kökenli enfeksiyonlarda da saptanmaktadır. GSBL üreten bakteriler geniş spektrumlu penisilinler ile üçüncü dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençlidir; diğer grup antibiyotiklere karşı da direnç oranları yüksektir.

P.aeruginosa ve Acinetobacter sp.: Her iki bakteride hastane enfeksiyonların sık rastlanılan, çok ilaca direnç sorunu olan patojenlerdir. Ülkemiz hastanelerinde de, özellikle yoğun bakım birimlerinde hemen her antibiyotiğe yüksek oranda direnç gösteren ve çoklu ilaç direnç sorunu taşıyan önemli nozokomiyal patojenlerdir. Her iki bakteride karbapenemler dahil beta-laktamların çoğu, aminoglikozitler ve kinolonlara karşı direnç % 40'dan fazladır. P.aeruginosa, piperasilin tazobaktama bile % 35-% 40 oranında direnç gösterebilmektedir. Bazen panrezistan kökenlerle karşılaşılmaktadır.

Mycobacterium tuberculosis: Tedaviye uyum sorunu, HIV'li hastaların artışı gibi nedenlerle mikobakterilerde gerek primer gerek sekonder direnç oranları artmaktadır. Üstelik çok ilaç dirençli (en azından İNH ve rifampisine dirençli olma durumu) kökenlerin sıklığı artmakta ve bunlarla oluşan salgınlara rapor edilmektedir.

Ülkemizde primer direnç oranları: streptomisin % 7-21, rifampisin % 5-15, izoniazid % 5-12, etambutol % 1-5, pirazinamid % 3; sekonder direnç oranları streptomisin % 12-32, rifampisin % 15-58, izoniazid % 27-48, etambutol % 2-27, pirazinamid %13 olarak verilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yeni başvuran olgularda herhangi bir ilaca direnç %10.9, daha önce tedavi almış hastalarda ise aynı oran % 23.9 olarak saptanmıştır. Yeni olgularda İNH direnci %8.6, önceden ilaç kullanılanlarda %19.5, çoklu ilaç direnci yeni olgularda % 2.3, önceden tedavi edilenlerde %10.8 olarak saptanmıştır. Ülkemizde primer çoklu ilaç direnci %1-7, sekonder çoklu ilaç direnci % 8-42 düzeyindedir.

DSÖ raporlarına göre dünyada çok ilaca primer dirençli tüberküloz oranı % 0 - %11 oranlarında verilmektedir. Sekonder çok ilaca direnç oranları % 30 - 48 gibi yüksek olan bölgeler, ülkeler vardır.

Diğer etkenlerde direnç

Candida; hastanelerde flukonazol ve diğer antifungal ilaçlara karşı dirençli kökenler sorun oluşturmaktadır.

Virusler; HIV, Hepatit B, Herpes virus, sitomegalovirus içinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi söz konusudur.

Sıtma ilaçlarına (klorokin, meflokin) direnç gelişmesi de halk sağlığı açısından küresel öneme sahiptir. Direnç profilaksi ve tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Örneğin klorokin 92 ülkenin 81'inde ne yazık ki artık genelde etkili değildir.

Leishmania'da antimon bileşimlerine karşı direnç oranları % 50'yi aşmış olan ülkeler vardır.

Antibiyotik direncinin etkisi

Direnç pek çok olumsuzluğun nedenidir. Tedavi başarısızlığı, morbidite ve mortalitede artış yanında tedavi masrafları da artmaktadır. Direnç gelişmesi tedavi masraflarını artırır. Bir antibiyotiğe % 20'den yüksek oranda direnç gelişmiş olması ampirik tedavide kullanılmasına engel olur. Böylece daha pahalı seçenekler gündeme gelir. Zamanla bu seçeneklere çok kullanılma sonucu direnç gelişir. Tüberkülozda bir bölgede primer İNH direnci %4'den fazla ise tedavide dörtlü kombinasyon gerekir. Bu durum masraflar ve toksisitenin artmasına neden olur.

Mortalite artışını gösteren değişik çalışmalardan biri Salmonella'lar ile ilgilidir. Dirençli kökenlerle oluşan Salmonella spp. salgınlarında mortalite % 3,4, duyarlılarla oluşanlarda % 0,2 olarak saptanmıştır. Dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonların tedavisi 2-4 kat daha fazladır. ABD'de dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların maliyeti 4-7 milyar dolar; İngiltere'de metisiline dirençli S.aureus enfeksiyonlarının ek maliyeti 560.000 dolardır.

Direnç nedeniyle raf ömrünün çok kısalması, ruhsatlandırmadaki zor aşamalar ve 10 yılı aşan üretim süreçleri sanayicileri yeni antibiyotik geliştirme açısından caydırıcı etki göstermektedir.

Antibiyotik direncinin sonuçları tablo 2'de özetlenmiştir.

Antimikrobiklere karşı direncin etkileri (Tablo 2)

- Mortalite ve morbidite artışı
- Tedavi maliyeti artışı
- Tedavi başarısızlığı
- Hastanede daha uzun yatma
- Tedavi seçeneklerinde azalma
- Tedavi sırasında direnç gelişmesi
- Daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçimi
- Daha toksik ilaçların kullanımı
- Antibiyotik baskısında artış

Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlemek mümkün değildir; ama uygun önlemlerle azaltılıp kontrol edilebilir. Potansiyel olarak insanlığın sağlığının geleceğini karartma tehlikesi arz eden direncin azaltılması için henüz tek pratik bir çözüm yolu yoktur. Konuyla ilgili değişik önerilerden kısa ve orta vadede önemli olanların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

1. Tıp eğitiminde “enfeksiyon hastalıkları ve antibiyotik kullanımı” konusuna daha fazla önem verilmelidir.

2. Akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirleyip, belirlenen kurallara sıkı uyumu sağlamak gerekir. Hastaların ısrarlı antibiyotik reçete ettirme istemi, tanı yetersizliğinin doğurduğu korkular antibiyotiklerin reçete edilmesini artırmaktadır. Antibiyotiklerin profilaksi ve tedavide yanlış ve aşırı kullanımından kaçınarak toplam antibiyotik tüketimini azaltmak dirençli kökenlerin seçilmesini önleyen en etkili metottur. Başka bir ifadeyle antibiyotikler iyi belirlenmiş endikasyonla, yeterli doz ve sürede bilgece (akıllı) kullanılmalı; hastanın ilaç uyumu için eğitim verilmelidir

3. Tıp Fakülteleri ve Sağlık Bakanlığı işbirliği yaparak hastanelerde ve toplumda akılcı antibiyotik kullanımını artıracak politikalar geliştirmelidir. Maliye Bakanlığı'nca tasarruf amacıyla gündeme gelen bütçe uygulama talimatındaki kısmi kısıtlamalar antibiyotik kullanım yoğunluğunu % 26,4 azaltmıştır.

4. Sürekli direnç surveyansı yapılabildiği takdirde verilerin hekimlere düzenli iletilmesi, direnç verilerini dikkate alan antibiyotik kullanım rehberlerinin hazırlanması ve zamanla güncelleştirilmesi akılcı antibiyotik kullanılmasına imkan sağlar. Bu konuda uluslararası işbirliği de gereklidir. Çünkü bir bölge veya ülkedeki direnç kolayca diğer ülkelere yayılmaktadır.

5. Enfeksiyonların erken ve doğru tanısı için laboratuvar imkanları artırılmalı, viral enfeksiyonlar için gereksiz antibiyotik kullanımını önlenmelidir.

6. Tüberkülozda direnç gelişimini önlemek için hastanın ilaçlarını düzenli olarak kullanması, bu amaçla doğrudan gözetimle antitüberküloz ilaçların verilmesi direnç gelişmesinin kontrolü açısından çok önemlidir

7. Toplumda ve hastanede enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı uyum sağlanmalı, özellikle el yıkamaya büyük özen gösterilmelidir. Hastane enfeksiyon kontrol komiteleri antibiyotik direnci kontrolü için daha yoğun çalışmalıdır. Hastane enfeksiyonları kontrolünde ülke genelinde artan özen, denetimlerle daha artırılmalıdır.

8. Aşıyla önlenebilir hastalıklar için etkin aşılama sürdürülmelidir.

9. Hayvan yemlerine antibiyotik katılmasını önlemek gereklidir. Ülkemizde bu konuda etkin bir denetimin varlığı kuşkuludur. Sağlık ve Tarım Bakanlığı'nın konuyla ilgili işbirliği içinde olması lazımdır.

10. Sanayinin antibiyotik tanıtımında etik ilkelere uyumunun sıkı denetlenmesi önemlidir

11. Halkın kitle iletişim araçlarıyla bilinçlendirilmesi, hekime antibiyotik yazma “baskısı”nı önleyebilir.

12. Reçetesiz antibiyotik verilmesinin mutlaka önlenmesi gereklidir.

Direnç önlemek için dünyada kullanılan “sloganı”, “CAUSE” (Careful Antibiotic Use to Prevent Resistance), biz DAKDÖ veya AAKDÖ şeklinde (Dikkatli /Akılcı Antibiyotik Kullanarak Direnci Önle) önerebiliriz veya DANK (Dikkatli Antibiyotik Kullan) sözcüğünü ülke genelinde hekimlerin ve halkın dikkatine sunabiliriz.

Kaynaklar

Coast J, Smith RD, Millar MR. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med* 1998;46:29-38.

Fidler DP. Legal issues associated with antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis* 1998;4:169-77.

Gur D, Mulazimoglu L, Unal S; e-BASKETT-II Çalışma Grubu. In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and 11 other antimicrobial agents: Turkish results of e-BASKETT-II surveillance study. *Mikrobiyol Bul*. 2007 ;41:1-9.

Hosoglu S, Esen S, Ozturk R, Altindis M, Ertek M, Kaygusuz S, Caylan R, Demirdag K, Sencan I, Ertem GT, Aslan S, Bosnak V, Aygun P, Erol S, Celen MK. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:727-31.

Leblebicioglu H, Canbaz S, Peksen Y, Gunaydin M. Physicians' antibiotic prescribing habits for upper respiratory tract infections in Turkey. *J Chemother*. 2002;14:181-4.

Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB: Spread of Antibiotic-Resistant Plasmids from Chicken to Chicken and from Chicken to Man. *Nature* 1976, 260:40-42.

Loeb MB et al. Risk Factors for Resistance to Antimicrobial Agents among Nursing Home Residents. *Am J Epidemiol* 2003;157:40-47.

Neu H. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257:1064-73.

Nicolle LE. Infection control programmes to contain antimicrobial resistance. *World Health Organization* 2001(<http://www.who.int/emc>).

Öztürk R, Başaran G, Engin A, Akbal H, Vural S, Palaz F, Aydın Ö, Mumcu S. Antimicrobial resistance patterns of the pathogenic bacteria isolated from stool cultures of patients with acute diarrhea in Istanbul, Turkey. *International Proceedings Division, Monduzzi Editore Spa, Bologna (Italy)*(eds. Berkarda B), 1996:341-4.

Öztürk R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. *Ta-bak F, Öztürk R, Aktuğlu Y(eds). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sü-*



Direnç artışında en önemli neden, antibiyotik tüketimindeki artış ve sonuçta oluşan seçici baskılanmadır. Gelişmiş ülkelerde tüketim sıralamasında 3-4. sırada olan antibiyotiklerin ülkemizde birinci sırada olması akılcı olmayan antibiyotik kanıtıdır.

rekl Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No 35, 2002:83-100.

Pazarlı P, Karagoz T, Yazıcıoğlu M, Ocun O, Duman D, Akel G. Drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 ;26:431-3.

Smith RD, Cost J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of the World Health Organization* 2002;80:126-33.

Vahaboglu H, Ozturk R, Aygün G, Coşkun F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balık I, Aydın K, Otkun M. Widespread detection of an extended-spectrum β -lactamase (PER-1) among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nation-wide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997;41:2265-9.

World Health Organization: WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva 2001.

Williams R. Antimicrobial resistance: a global threat. *Essential Drugs Monitor* 2000;28-29:7-11(World Health Organization).

Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States. *Globalization and Health* 2006, 2:6 (<http://www.globalizationandhealth.com/content/2/1/6>)