

## BAKTERİLERDE SAPTANAN YENİ DİRENÇ MEKANİZMALARININ YANSIMALARI\*

Dolunay GÜLMEZ  
dolunayglm@gmail.com

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Antimikrobiyal direnç, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli güçlükler neden olmaktadır. Hastane infeksiyonlarında ve toplumdaki kazanılmış patojenlerde direncin yayılması tedavi seçeneklerini sınırlamış, elimizdeki tüm antimikrobiallere dirençli bakteriler ortaya çıkmıştır. Bu derlemede antimikrobiyal direncin tedavi seçeneklerine etkisi ve bazı patojenler için ulaşılabilen Türkiye direnç verileri ana hatlarıyla belirtilmiş, antimikrobiyal dirence karşı çözüm önerileri özetlenmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal ilaç direnci, EARSS, ESKAPE, UEPLA

### SUMMARY

#### Reflections of Novel Bacterial Resistance Mechanisms

*Antimicrobial resistance causes difficulties in treatment of infectious diseases. The spread of resistance among nosocomial and community-acquired pathogens has limited treatment options and bacteria resistant to all of our antimicrobials have emerged. In this review, the impact of antimicrobial resistance on treatment options and accessible resistance data of some pathogens in Turkey were outlined. Finally, suggested solutions against antimicrobial resistance are summarized.*

**Keywords:** antimicrobial drug resistance, EARSS, ESKAPE, UEPLA

Mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklar insanlık tarihinde büyük felaketlere neden olmuştur ve halen çoğu hastalığın ismi bile toplumlarda korku ile anılmaktadır. İnfeksiyonlar, özellikle salgınlara neden olduklarında bu korkuyu haklı çıkarmışlardır. Geçmişte yaşanan veba, kolera, tifo, çiçek gibi hastalık salgınları çok sayıda insanın ölümüne neden olmuş, hastalığın neden geliştiği ve nasıl durdurulabileceği bilinmediği için korku paniğe dönüşmüştür. Sonrasında hastalık gelişiminin daha iyi anlaşılması, etkenlerin ve bulaş yollarının tanımlanması, hijyen koşullarının iyileştirilmesi yayılmanın sınırlanabilmesini sağlamış; koruyucu ve tedavi edici hekimliğin ortaya çıkması mümkün olmuştur. Koruyucu aşılar pek çok hastalığı sağlık gündemimizden çıkarmış, çiçek gibi korkulan bir hastalığı dünya üzerinden silebilmiştir<sup>(62)</sup>. Antimikrobiyal ajanlar ise, ciddi infeksiyon hastalıklarının bile tedavi edile-

bilmesine fırsat vermiştir. Bu gelişmelerin sağladığı rahatlık nedeniyle elde edilen avantajlar unutulmaya başlanmıştır. Son yıllarda aşı karşıtı söylemlerin ortaya çıkması, elimizdeki antimikrobiyal ajanların çoğuna/tümüne karşı gelişen bakteriyel dirence karşı uygun antibiyotik kullanımı politikalarının tam olarak uygulanamaması ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine yeterli kaynak ayrılmaması geçmişteki tabloların tekrar yaşanabileceğini düşündürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü antimikrobiyal dirence dikkat çekmek için 2012 yılını kampanya yılı olarak belirlemiş ve çözüm önerilerinde bulunmuştur<sup>(60)</sup>.

The Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2004'te yayınladığı raporda antibiyotik dirençli bir *Salmonella* suşu ile gelişen bir salgın senaryosu ile bu konuya dikkat çekmeye çalışmıştır<sup>(32)</sup>. Antibiyotikler ile etkisi sınırlanamayan bir salgının günler içinde yüz binlerce insanın

\*28. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı Oturum-5 Sunumu (22-26 Mayıs 2013, Antalya)

hastalanmasına ve binlercesinin ölümüne neden olabileceği, yaşanan salgınlara dayanarak öngörülmüştür. Bu raporda antibiyotik direncinin hastalara ve toplumlara etkisinin sınırlandırılabilmesi için çok yönlü bir yaklaşıma gerek duyulduğu belirtilmekte ve yeni antibiyotik geliştirme çabalarının direnç gelişiminin gerisinde kaldığı vurgulanmaktadır. Yeni ilaç geliştirilmesi zorlu ve pahalı bir süreç olduğundan denemeler için gerekli bürokratik işlemlerin kolaylaştırılması ve maddi destek sağlanması yeni antibiyotiklerin ortaya çıkışını hızlandırabilecektir. Bununla birlikte, yeni antimikrobiyal ajanların keşfedilmesinin önceden sanıldığı kadar kolay olmadığı da belirtilmiştir. Avrupa'da antibiyotik direnci konusunda çalışan bir grup bilim insanı da özellikle metallo-beta-laktamazların ortaya çıkışının ciddi sorunların öncüsü olduğu uyarısında bulunmuştur<sup>(58)</sup>. Rice<sup>(52)</sup>, önemli halk sağlığı sorunları olarak dikkat çeken sıtma, tüberküloz ve AIDS hastalıklarına ayrılan araştırma olanaklarının gittikçe kontrol edilemez hale gelen nozokomiyal patojenler için ayrılmadığına işaret etmiş ve bu patojenleri ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) olarak tanımlamıştır. Ayrıca, uzun süredir uygulanmalarına karşın sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar için bile en uygun antimikrobiyal ajan, tedavi süresi, antibakteriyel tedavinin plaseboya üstünlüğü gibi temellerde elimizdeki verilerin yetersiz olduğunu hatırlatmıştır. IDSA'nın 2009 yılında yayınlanan raporu da karamsar bir tablo çizmiş, elimizdeki tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli patojenlerin ortaya çıktığını ve bunlara etkili yeni antimikrobiyallerin yakın zamanda elimizde olamayacağı bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Bu raporda yıllar içinde onay alan antibakteriyel ajanların azaldığı gösterilmiş, faz 2 ve 3 aşamasına ulaşmış antibakteriyel ajanların beklentileri karşılamaktan uzak olduğu ifade edilmiştir. IDSA'nın 2013 raporunda da karamsar tablo devam etmektedir, 2009'dan bu yana yalnızca iki antimikrobiyal ajanın (seftarolin fosamil ve televansin) onay alabildiği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Bununla birlikte, 1998 sonrasında onay alan antibakteriyel ajanlardan linezolid, daptomisin, tigesiklin ve televansinin

yeni mekanizmalar ile etkinlik göstermeleri olumlu bir gelişme olarak kaydedilmiştir. Geliştirilen antibiyotik sayısının geçmişe göre azalışının sürdüğü ve klinik olarak anlamlı olan Gram negatif bakteri direncinin tamamını kapsamadığını belirtilmiştir. Antimikrobiyal geliştiren ilaç firması sayısında da düşüş gözlenmiştir. Faz 2 ve 3 aşamasına geçmiş yedi antibakteriyel ilaç listelenmiştir: Seftolozan/taksobaktam, seftazidim/avibaktam, seftaroline/avibaktam, imipenem/MK-7655, plazomisin (ACHN-490), eravasiklin (TP-434) ve brilasidin (PMX-30063). Bu karamsar tablo içinde yalnızca bilinen antibiyotik gruplarında yeni ajanların ortaya çıkışı olumlu yorumlanabilmiştir<sup>(9)</sup>.

Çoklu dirençli mikroorganizmaların yayılması, bilinen tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli bakterilerin ortaya çıkışı ve bunlara karşı yeni ve etkili antimikrobiyallerin ufukta gözükmemesi büyük bir sorun olarak karşımızdadır. Bu durumu "antibiyotik çağı"nın sonu olarak yorumlayanlar da bulunmaktadır<sup>(45,46)</sup>. IDSA'nın internet sitesinde yayınlanan hasta öyküleri bu yorumu doğrular niteliktedir<sup>(33)</sup>. ESKAPE grubu patojenlerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarının yanı sıra dirençli patojenlerin toplumda yayılımı da kötü senaryoların karşımıza çıkabileceğinin habercisidir.

### Önemli bazı patojenler için Türkiye antimikrobiyal direnç verileri

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda direnç sorunu ESKAPE grubu patojenlerde ön plana çıkmaktadır. *Enterococcus* türlerinin sıklıkla kullanılan antimikrobiyallere dirençli oldukları bilinmekte; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) sefalosporinler, aminoglikozitler (yüksek doz hariç), klindamisin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olarak rapor edilmemeleri gerektiğini belirtmektedir<sup>(14)</sup>. İlk olarak Avrupa'da ortaya çıkan vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) tedavide güçlük yaratmıştır<sup>(59)</sup>. Vankomisin direnci daha çok *E.faecium*'da görülmektedir. Vankomisin direnç genleri bakteriye önemli bir biyolojik yük getirdiği için, selektif glikopeptid baskısı olmayan ortamlarda VRE oranları düşmektedir ancak, tamamen yok olmalarının onyıllar alacağı hesaplanmıştır<sup>(34)</sup>. Bu nedenle her ülkenin VRE oranlarının araştır-

rılması ve gerekli önlemlerin düzenlenebilmesinde önem taşımaktadır. Ülkemizde EARSS 2009 verilerine göre *E.faecium*'da vankomisin direnci % 6.2 iken *Enterococcus faecalis*'te % 0.3 olarak bulunmuştur<sup>(24)</sup>.

*S.aureus* toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlarda sıklıkla gözlenen bir etkindir ve tüm beta-laktamlara dirençli olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) sıklıkla diğer antimikrobiyal gruplarına da dirençli olması, tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. MRSA suşlarında vankomisin direncinin görülmesi ve rutin in vitro duyarlılık testlerinde gözden kaçabilen heterojen glikopeptid dirençli suşların ülkemizde de gözlenmesi tedavi seçeneklerinin tükendiği endişesini doğurmuştur<sup>(31,37,44,53,54)</sup>. Duyarlı grupta olmalarına karşın daha yüksek MİK değerleri saptanan suşlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir<sup>(53)</sup>. Çoğu laboratuvarın kolay ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle tercih ettiği disk difüzyon yöntemi *S.aureus*'ta vankomisine duyarlılık durumunun belirlenmesi için önerilmemektedir<sup>(14)</sup>. Vankomisine duyarlılığı azalmış suşların saptanması için standart mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlenmesi, çoğu laboratuvar için uygun olmamaktadır. E-test yöntemi ile elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin standart yöntemle göre daha yüksek olduğunun bildirilmesi, MİK değerinin duyarlılık sınırına yakın olduğu suşlarda dikkatle kullanılması gerektiğini düşündürmüştür<sup>(51)</sup>. Son dönemde MRSA etkili sefalosporinlerin geliştirilmesi ve bunlardan seftaroline karşı klinik eşik değerlerinin önerilmesi umut vericidir<sup>(5,14,19)</sup>. Ayrıca MRSA oranlarında düşüş eğilimi gözlenmektedir<sup>(8,35,36)</sup>. Türkiye EARSS verileri hastane kan izolatlarında MRSA oranlarının 2003'te % 43.6'dan 2009'da % 33.2'ye düştüğünü göstermektedir<sup>(24,26)</sup>. Hastanemizde çocuk hastalarda kandan izole edilen MRSA izolatlarında da düşüş gözlenmiş, 2000-2010 yılları arasında MRSA oranı sırasıyla % 46.7, % 64.9, % 48.3, % 17.6, % 13.8, % 27.6, % 22.6, % 22.5, % 10, % 21.4 ve % 5.3 olarak saptanmış; 2011 yılında MRSA izole edilmemiştir<sup>(23)</sup>.

Gram negatif enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ile

hızlanan antimikrobiyal direnç sorunu, karbapenem direncinin ortaya çıkışı ile doruğa ulaşmıştır<sup>(45,58)</sup>. KPC tipi karbapenemazlar, hızla yayıldıkları pek çok ülkede paniğe neden olmuş ancak, henüz Türkiye'de varlıkları saptanmamıştır<sup>(3,45)</sup>. Türkiye'de karbapenemaz olarak özellikle OXA-48 saptanmaktadır<sup>(1,29,49)</sup>. Son olarak aztreonam dışındaki tüm beta-laktamlara karşı direnç gelişimine neden olan NDM-1 geninin ortaya çıkması ve hızla yayılarak Türkiye'ye de ulaşması korkuların yersiz olmadığını göstermiştir<sup>(1,50,64)</sup>. NDM-1 geni taşıyan bazı suşların ek direnç genleri kazanarak ile elimizdeki bütün antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli hale gelmesi antibiyotik çağının sona erdiği yorumlarına neden olmuştur<sup>(46)</sup>. Direncin in vitro olarak gösterilmesi de her zaman kolay olmamaktadır. CLSI ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2009 yılına kadar *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Proteus mirabilis* için standart in vitro duyarlılık testlerinde duyarlı görünen suşlarda GSBL varlığı durumunda raporun dirençli olarak düzeltilmesini önermişlerdir<sup>(12,19)</sup>. Sonrasında sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve seftizoksim duyarlılığı için eşik değerlerini düşürmüş ve bu antibiyotiklerinin sonuçlarının GSBL testi sonucuna göre değiştirilmesine gerek olmadığını bildirmişlerdir<sup>(13,19)</sup>. CLSI'nın 2014'te sefepim için de bir düzenleme yapması beklenmektedir. Karbapenem duyarlılık eşik değerleri için benzer bir düzenlemeyi EUCAST Ocak 2010'da CLSI ise altı ay gecikme ile Eylül 2010'da yapmıştır<sup>(13,19)</sup>. Bu son değişikliklere karşın halen GSBL ve karbapenemaz varlığının test edilmesi gerektiğini düşünen bilim insanları da bulunmaktadır. Livermore ve ark.'nın<sup>(41)</sup> derlemesinde, 1) düşük MİK değerine sahip GSBL/karbapenemaz üreten suşlarla gelişen infeksiyonlarda tedavi başarısızlıkları gözlenmesi, 2) rutin laboratuvarlarda standart yöntemler ile MİK değeri belirlenmeyip otomatize sistemler kullanılması ve 3) hasta raporu için gerekmediğinde epidemiyolojik açıdan ve infeksiyon kontrol önlemleri için kritik olabilecek testler için kaynak ayrılmayacak olması nedeniyle halen bu testlerin yapılması önerilmektedir. EARSS Türkiye verileri *E.coli*'de GSBL oranının 2003'te % 29.2 iken her yıl artış göstererek 2009'da % 43.7'ye ulaştı-

ğını; karbapenem direncinin ise % 0.7'nin altında seyrettiğini saptamıştır<sup>(25)</sup>. *K.pneumoniae*'da GSBL oranı % 45.8, karbapenem direnci ise % 3.1 olarak bulunmuştur<sup>(27)</sup>.

Nonfermentatif bakteriler antimikrobiyalere dirençli hastane infeksiyonu etkeni olarak dikkat çekmektedirler. Özellikle yoğun bakım birimlerinde karşımıza çıkan *A.baumannii* çoğu antibiyotiğe hatta elimizdeki tüm antibiyotiklere dirençli olabilmektedir<sup>(55)</sup>. Çoklu dirençli bakterilerde sıklıkla tercih edilen bir antibiyotik grubu olan karbapenemlere, *Acinetobacter* suşlarında Türkiye'den % 75'lere varan direnç oranları bildirilmiştir<sup>(56)</sup>. İmipeneme dirençli *Acinetobacter* suşlarında son tedavi seçeneği olan kolistine direncin de gözlenmesi, tedavi için umudu sinerjistik kombinasyonlarla sınırlamıştır<sup>(16)</sup>. *P.aeruginosa* suşlarında da çoklu direnç önemli bir sorundur ve Türkiye'de yoğun bakım birimlerinde çoklu direnç oranı % 50'ye ulaşabilmektedir<sup>(22)</sup>. Türkiye için EARSS 2009 yılı verilerinde *P.aeruginosa* için saptanan direnç oranları şu şekildedir: Sefalosporin % 25.5, karbapenem % 27.2, aminoglikozit % 23.4<sup>(24)</sup>.

Direnç sorunu yalnızca hastane infeksiyonlarında ortaya çıkmamaktadır, toplum kökenli infeksiyonlar da göz ardı edilmemelidir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *Neisseria gonorrhoeae* infeksiyonlarının tedavisinde oral sefalosporinler artık önerilmemektedir<sup>(63)</sup>. Ancak, Türkiye'de yapılan çalışmalarda henüz direnç gözlenmemiştir<sup>(2,65)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri çoklu ilaç dirençli *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonlarının ciddi bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir<sup>(61)</sup>. Çoklu dirençli suşlarla enfekte hastaların % 75'inin uygun tedavi görmesini hedefi, verilerine ulaşılabilen 107 ülkenin yalnızca 30'unda ulaşılabilmiştir. Türkiye'de ilaç duyarlılık testleri yapılabilen hastalarda çoklu direnç oranı % 5.3 olarak saptanmıştır<sup>(57)</sup>.

Türkiye'de de antibiyotik direnci bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ulusal Enterik Patojenler Surveyans Ağı (UEPLA) ülkemizdeki 34 merkezden enterik patojenlere ait verileri ve suşları toplamaktadır. Elde edilen veriler Haziran 2007-Temmuz 2011 yılları arasında kinolon direncinin ilk basamağı olarak kabul edilen nalidiksik asit direncinin

*Salmonella*'da % 11.9'a, *Shigella*'da % 15.9'a ulaştığını göstermiştir. *Campylobacter* suşlarında direnç oranlarının çok daha yüksek olduğu gözlenmiş; nalidiksik asit için % 72.4, siprofloksasin için % 71.4 direnç saptanmıştır<sup>(39)</sup>.

*Helicobacter pylori*'de antimikrobiyal direnç tedavi başarısızlıklarına yol açabilmektedir. Ülkemizde daha önce tedavi almamış erişkin hastalardan 2009-2010 yıllarında izole edilen suşlarda E-test yöntemi ile klaritromisine % 18.2, tetrasikline % 9.1, metronidazole % 45.5, levofloksasine % 18.2 direnç gözlenmiş, suşların tümü amoksisiline duyarlı bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Çocuk hastalarda yapılan bir araştırmada da 2003-2008 yılları arasında polimeraz zincir reaksiyonu ile klaritromisin direnç genleri taranmış ve biyopsi örneklerinin % 31.4'inde direnç genleri pozitifliği saptanmıştır<sup>(47)</sup>. Özellikle daha önce tedavi almamış hastalarda ve çocuklarda antimikrobiyal direnç görülmesi dikkati çekmiştir.

#### Antimikrobiyal direnç için çözüm önerileri

İn vitro duyarlılık testlerinde kullanılan eşik değerler gözden geçirilmektedir. Direnç eşik değerleri antibiyotiklerin kandaki derişimi temel alınarak belirlenmektedir ve tedavi yanıtı farklı vücut bölgelerindeki infeksiyonlarda farklı olabilmektedir. Örneğin CLSI, idrardan izole edilen *Staphylococcus saprophyticus* suşlarına in vitro antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılmasını önermemektedir. İdrar yolu infeksiyonlarında sıklıkla kullanılan antibiyotikler, idrarda çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşarak in vitro testlerle dirençli olarak rapor edilmiş suşlar ile gelişen komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarını tedavi edebilmektedir<sup>(14)</sup>. Benzer şekilde penisilin, akciğer alveollerinde beyin omurilik sıvısından daha yüksek derişimlere ulaşabilmektedir<sup>(10)</sup>. Bu nedenle penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarıyla gelişen pnömoni olgularında yüksek doz penisilin verildiğinde tedavi başarısı sağlanabilmiştir. Bu verilerin ışığında *S.pneumoniae* için penisilin eşik değerleri gözden geçirilmiş ve 2008'de penisilin eşik değerleri yenilenmiştir<sup>(11)</sup>. Yeni eşik değerleri menenjit ve menenjit dışındaki infeksiyonlar için farklı olarak belirlenmiş ve direncin düşük olduğunu göstermiştir. Türkiye'deki bir merkez,

menenjit dışı infeksiyonlarda parenteral penisiline duyarlılık oranının eski kriterlerle ile değerlendirildiğinde % 64.6 iken 2008 kriterleri ile değerlendirildiğinde % 98.8'e ulaştığını hesaplamıştır<sup>(18)</sup>. EARSS Türkiye verileri yeni kriterlere göre incelendiğinde, 2003-2008 yılları arasında *S.pneumoniae*'da penisilin duyarlılığının tüm yıllar için % 95'in üzerinde olduğunu göstermiştir<sup>(28)</sup>.

Gözden düşmüş antimikrobiyaller yeniden kullanıma girmeye başlamıştır. Kolistin nefrotoksisite ve nörotoksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmış bir katyonik peptid olup günümüzde bazı çoklu dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* infeksiyonlarında tek seçenek olarak yeniden kullanıma girmiştir<sup>(4)</sup>. Farmakokinetik ve farmakodinamiği hakkında veriler yetersiz olduğu için uygun doz uygulamaları kesinleşmemiştir. In vitro duyarlılık testleri için standartlar da halen kesinleştirilmeye çalışılmaktadır. CLSI yalnızca *Pa.aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri ve *Burkholderia cepacia-Stenotrophomonas maltophilia* dışındaki diğer non-*Enterobacteriaceae* için duyarlılık eşik değeri vermiş ve *Pa.aeruginosa* dışında disk difüzyon testi önermemiştir<sup>(14)</sup>. EUCAST ise *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* için bir MİK yöntemi, stafilokoklar için disk difüzyon veya MİK yöntemi için eşik değerleri vermiştir<sup>(19)</sup>. Fosfomisin, komplike olmayan idrar yolu *E.coli* infeksiyonlarında kullanılabilir ve GSBL taşıyan ve/veya kinolon dirençli suşlarda etkili bir tedaviye olanak tanımaktadır. CLSI yalnızca idrar *E.coli* ve *E.faecalis* izolatları için duyarlılık eşik değeri tanımlamıştır<sup>(14)</sup>. EUCAST ise *Enterobacteriaceae* için oral ve intravenöz, stafilokoklar için yalnızca intravenöz fosfomisin duyarlılığının saptanmasında eşik değerleri belirlemiştir. Ayrıca *Pseudomonas* spp. için "wild type" suşlarla (MİK < 128 µg/ml) gelişen infeksiyonların fosfomisinli kombinasyon tedavilerinden yarar görebileceğini belirtmiştir<sup>(19)</sup>. Fosfomisinin diğer bakterilerde ve farklı vücut bölgelerindeki etkinliği araştırılmaktadır. Özellikle intravenöz ve kombine olarak kullanımları değerlendirilmektedir<sup>(4)</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kasım 2008-Haziran 2012 arasında idrardan izole edilen suşlarda fosfomisin direnç oranları bildiril-

miştir: *E.coli* % 2, *Enterobacter* spp. % 4.4, *Klebsiella* spp. % 6.9, *Proteus* spp. % 9.4, *A.baumannii* % 48.6, *Pseudomonas* spp. % 56.0<sup>(17)</sup>. *Serratia* spp. ve *Citrobacter* spp. suşlarında hiç direnç gözlenmezken, *Morganella morganii* suşlarının tümü fosfomisine dirençli bulunmuştur<sup>(17)</sup>. Fusidik asit, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanımdadır ve anti-MRSA etkinliği nedeniyle yeniden geliştirilmektedir<sup>(4)</sup>.

Alerji nedeniyle kullanılmayan ilaçlar için desensitizasyon gündeme gelmiştir<sup>(40,43)</sup>. Bu sayede, alerjileri nedeniyle tedavi seçeneklerinin daraldığı hastalarda, penisilin gibi etkili ancak riskli bir antibiyotik kullanılması mümkün olabilmektedir.

Bakteri, bitki veya hayvan kaynaklı doğal antibakteriyel bileşikler daha çok besinlerde koruyucu olarak gündeme gelmiş, antiseptik olarak da kullanılacakları düşünülmüştür<sup>(42)</sup>.

Başka amaçlarla kullanılan ilaçların antimikrobiyal özellikleri araştırılmaktadır. Örneğin bir antipsikotik olan tiyoridazinin bakteriyel atım pompalarını inhibe ettiği ortaya çıkmıştır<sup>(42)</sup>.

#### **Antibiyotik dışı seçenekler de araştırılmaktadır:**

Antimikrobiyal fajlar 1917'de, antibiyotiklerden daha önce keşfedilmişlerdir<sup>(21,30)</sup>. Bakteriyofaj terapisi, keşiften hemen sonra gündeme gelmiş ve infeksiyon tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Buna ek olarak su kaynaklarına ve besinlere eklenen fajlarla etkili bir şekilde profilaksi yapılabilmiş ve normal seyrinde 26 gün süren salgınların 48 saat içinde sonlandığı gözlenmiştir<sup>(21,30)</sup>. Ancak bakteriyofajı keşfeden ve bakteriyofaj tedavisini geliştiren Felix d'Herelle'in kişilik özelliklerinin yanısıra tüm infeksiyon hastalıklarının iyileşme sürecinin fajlara bağlı olduğunu ve immünitinin iyileşmenin nedeni değil sonucu olduğunu iddia etmesi, penisilin keşfinden bir süre sonra tedavinin gözden düşmesine neden olmuştur<sup>(21)</sup>. İkinci dünya savaşı sonrasında d'Herelle'in kurduğu bakteriyofaj enstitülerinin doğu bloku ülkelerinde kalması, bu enstitülerde yapılan çalışmaların batı ülkelerinde ulaşılamamasını da beraberinde getirmiştir.

Bakterinin öldürülmesini değil, hastalık yapmasının engellenmesi de hedeflenebilmekte-

dir. Örneğin *S.aureus* infeksiyonları için virülans mekanizmalarını bloke edecek, konaktaki immün yanıtı artıracak ve immünopatolojiyi baskılayacak tedavilerin yanısıra kolonizasyonu önleyecek probiyotikler de geliştirilmeye çalışılmaktadır<sup>(48)</sup>. Henüz kullanımda olmasalar da anti-stafilokok aşularından bazıları faz 3 çalışmalarına geçmeyi başarmıştır<sup>(6)</sup>.

Son olarak gündeme mikrobiyom çalışmaları girmiştir. *Clostridium difficile*'ye bağlı tedaviye dirençli kolit olgularının fekal transplantasyon sayesinde dramatik olarak düzeldiği hayvan deneylerinde ve insanlarda gösterilmiştir<sup>(7,38)</sup>. ABD'de ilaç başvurularını araştırma ve onaylama yetkisine sahip kurum olan Food and Drug Administration (FDA), fekal transplantasyonun biyolojik ürün sınıfına girdiğini belirtmiş ancak diğer araştırma aşamasındaki yeni ilaçlardan farklı bir yaklaşım ile denetleneceğini bildirmiştir<sup>(20)</sup>.

## Sonuç

Antimikrobiyal direnç sorunu kritik bir noktaya ulaşmıştır. Mikroorganizmalar, maruz kaldıkları ajanlara karşı savunma teknikleri geliştirmiştir. Uygun kullanılmayan antibiyotikler de mikroorganizmalara avantaj sağlamıştır. Yeni antibiyotik geliştirme sorumluluğunun ilaç firmalarına ait olduğu düşünülmüş, ticari kurumlarda araştırmalarının direnci sınırlayacak şekilde gelişmeyeceği gözden kaçmıştır<sup>(52)</sup>. Günümüzde, çoklu dirençli mikroorganizmalara karşı yeni ve etkili antibiyotiklerin en kısa sürede geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır<sup>(5)</sup>. Buna ek olarak elimizdeki antimikrobiyal ajanların rasyonel kullanılması ve verimli kullanım için duyarlılık eşik değerlerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Antimikrobiyal ajanlar dışındaki tedavi yöntemleri de gündemdedir. Bakteri virülansını azaltılması ve konak bağışıklık sisteminin yanıtının düzenlenmesi araştırılmaktadır. Son umut, yine mikroorganizmalarda gibi görünmektedir. Bakteriofaj terapileri ve uygun mikrobiyomun sağlanması/korunmasına yönelik tedaviler optimize edilme-ye çalışılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Alp E, Perçin D, Çolakoğlu S et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey, *J Hosp Infect* 2013;84(2):178-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.03.002> PMID:23623803
2. Aydın MD. Neisseria gonorrhoeae suşlarında antibiyotik direnci ve beta-laktamaz üretimi: 1996-2001, *ANKEM Derg* 2002;16(4):481-5.
3. Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan izolatu *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC-tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığının araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2): 159-69. PMID:22639305
4. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, Li J, Nation RL. 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria, *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(6): 626-33. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328358afe5> PMID:23041772
5. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1685-94. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit152> PMID:23599308
6. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1086/595011> PMID:19035777
7. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes, *Gastrointest Endosc* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.1329>
8. Burton DC, Edwards JR, Horan TC, Jernigan JA, Fridkin SK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007, *JAMA* 2009;301(7):727-36. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.153> PMID:19224749
9. Bush K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future, *Curr Opin Pharmacol* 2012;12(5):527-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.003> PMID:22748801

10. Chiou CC. Does penicillin remain the drug of choice for pneumococcal pneumonia in view of emerging in vitro resistance?, *Clin Infect Dis* 2006;42(2): 234-7.  
<http://dx.doi.org/10.1086/499596>  
PMid:16355334
11. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. (2008).
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI Document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. (2009).
13. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI Document M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. (2010).
14. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. (2013).
15. Çağdas U, Otağ F, Tezcan S, Sezgin O, Aslan G, Emekdaş G. Mide biyopsi örneklerinden *Helicobacter pylori*'nin tanımlanması ve antimikrobiyal direncinin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2012;46(3):398-409.  
PMid:22951652
16. Çıkman A, Ceylan MR, Parlak M, Karahocagil MK, Berktaş M. İmipeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin-ampisilin/sulbaktam kombinasyonu etkinliğinin değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(1):147-51.  
<http://dx.doi.org/10.5578/mb.4523>  
PMid:23390912
17. Demir T, Büyükgüçlü T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomicin tromethamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey, *Int J Infect Dis* 2013.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.04.005>
18. Doğan Ö, Gülmez D, Haşçelik G. Effect of new breakpoints proposed by Clinical and Laboratory Standards Institute in 2008 for evaluating penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a Turkish University Hospital, *Microb Drug Resist* 2010;16(1):39-41.  
<http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2009.0084>  
PMid:19916790
19. EUCAST. <http://www.eucast.org/clinical-breakpoints/>. Erişim tarihi: 14.07.2013. (2013).
20. FDA. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm357258.htm>. Erişim tarihi: 14.07.2013. (2013).
21. Fruciano DE, Bourne S. Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18(1):19-26.  
PMid:18923687 PMCID:PMC2542891
22. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group, *Clin Microbiol Infect* 2003;9(9):980-3.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00690.x>  
PMid:14616692
23. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme, *J Pediatr Inf* 2012;6(13):679-83.
24. Gülmez D, Gür D, Haşçelik G and EARRS Türkiye Çalışma Grubu. EARSS Türkiye verileri: 2009 Yılı, 1. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, Antalya (2011).  
PMCID:PMC3183643
25. Gülmez D, Gür D, Haşçelik G and EARRS Türkiye Çalışma Grubu. Kandan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık: EARSS 2003-2009, 34. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, Girne (2010).
26. Gülmez D, Gür D, Haşçelik G and EARRS Türkiye Çalışma Grubu. Kandan izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık: EARSS 2003-2008 Türkiye verileri, Gülhane Mikrobiyoloji Günleri: Antimikrobiyal Direnç Kitabı, s.217, İstanbul (2010).
27. Gülmez D, Gür D, Haşçelik G and EARRS Türkiye Çalışma Grubu. Türkiye'de kandan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık: EARSS 2006-2009 verileri, Antimikrobik Kemoterapi Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler Kitabı, s.195-6, İstanbul (2012).
28. Gülmez D, Gür D, Haşçelik G and EARSS-Turkish Study Group. Trends in antimicrobial resistance in invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Turkey (2003-2008), 20th European Congress of Clinical Microbiology (ECCMID) Kitabı, P1685, Viyana (2010).
29. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with

- OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss, *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(6):523-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.017>  
 PMid:18339523
30. Henry M, Debarbieux L. Tools from viruses: bacteriophage successes and beyond, *Virology* 2012;434(2):151-61.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2012.09.017>  
 PMid:23063405
31. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/40.1.135>  
 PMid:9249217
32. IDSA. Bad Bugs, No Drugs. As Antibiotic Discovery Stagnates a Public Health Crisis Brews. Infectious Diseases Society of America (2004).
33. IDSA. [http://www.idsociety.org/Patient\\_Stories/](http://www.idsociety.org/Patient_Stories/). Erişim tarihi: 14.07.2013. (2013).
34. Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T, Simonsen GS, Sundsfjord A, Nielsen KM. Retrospective evidence for a biological cost of vancomycin resistance determinants in the absence of glycopeptide selective pressures, *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):608-10.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq512>  
 PMid:21217128 PMCid:PMC3037156
35. Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 4):iv43-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr076>  
 PMid:21521706
36. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008, *JAMA* 2010;304(6):641-8.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1115>  
 PMid:20699455
37. Kuşçu F, Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan I, Gül S. Metisiline dirençli stafilokoklarda azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):248-57.  
 PMid:21644067
38. Lawley TD, Clare S, Walker AW et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice, *PLoS Pathog* 2012;8(10):e1002995.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002995>  
 PMid:23133377 PMCid:PMC3486913
39. Levent BR, Güleşen H, Kalaycıoğlu FS, Gözalan A. National Enteric Pathogens Laboratory-based Surveillance Network (UEPLA) in Turkey, July 2007-June 2011, ECCMID Kitabı, Londra (2012).
40. Liu A, Fanning L, Chong H et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century, *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679-89.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03825.x>  
 PMid:21883538
41. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?, *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1569-77. 10.1093/jac/dks088.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks088>
42. Lloyd DH. Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects, *Vet Dermatol* 2012;23(4):299-304, e59-60.
43. Magpantay G, Cardile AP, Madar CS, Hsue G, Belnap C. Antibiotic desensitization therapy in secondary syphilis and *Listeria* infection: case reports and review of desensitization therapy, *Hawaii Med J* 2011;70(12):266-8.  
 PMid:22187514 PMCid:PMC3242422
44. Nakipoğlu Y, Katrancı H, Çağatay A, Derbentli Ş. İstanbul Tıp Fakültesi'nde çeşitli örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında glikopeptid direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(4):208-12.
45. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!, *Trends Mol Med* 2012;18(5):263-72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2012.03.003>  
 PMid:22480775
46. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):689-92.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq520>  
 PMid:21393184
47. Özkul C, Özçakır O, Uslu N et al. Abstract No.: P08.16 Retrospective evaluation of *H. pylori* clarithromycin resistance in children by Real-Time PCR, *Helicobacter* 2009;14(4):393.
48. Park B, Liu GY. Targeting the host-pathogen interface for treatment of *Staphylococcus aureus* infection, *Semin Immunopathol* 2012;34(2):299-315.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-011-0297-1>  
 PMid:22089960
49. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob*

- Agents Chemother* 2004;48(1):15-22.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>  
PMid:14693513 PMCID:PMC310167
50. Poirel L, Ozdamar M, Ocampo-Sosa AA, Turkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5):2784-5.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00150-12>  
PMid:22391536 PMCID:PMC3346671
51. Prakash V, Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(12):4528.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00904-08>  
PMid:18838599 PMCID:PMC2592869
52. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE, *J Infect Dis* 2008;197(8):1079-81.  
<http://dx.doi.org/10.1086/533452>  
PMid:18419525
53. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):565-76.  
PMid:21935792
54. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Hascelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):519-23.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki272>  
PMid:16046461
55. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, *Euro Surveill* 2008;13(47):30-40.
56. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2011; 25(1):22-6.
57. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. <http://tuberkuloz.thsk.gov.tr/index.php?pid=44>. Erişim tarihi: 14.07.2013. (2013).
58. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm?, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(2):306-25.  
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.2.306-325.2005>  
PMid:15831827 PMCID:PMC1082798
59. Werner G, Coque TM, Hammerum AM et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe, *Euro Surveill* 2008;13(47):8-18.
60. WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. WHO Press, Geneva, Switzerland (2012).
61. WHO. Global Tuberculosis Report. WHO Press, Geneva, Switzerland (2012).
62. WHO. <http://www.who.int/features/2010/smallpox/en/>. Erişim tarihi: 14.07.2013 (2010).
63. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010, *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110.  
PMid:21160459
64. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12): 5046-54.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00774-09>  
PMid:19770275 PMCID:PMC2786356
65. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Ünal S. Ankara ilindeki seks çalışanlarından izole edilen *Neisseria gonorrhoeae* suşlarının antimikrobiyallere karşı direnç durumu, *Mikrobiyol Bul* 2006;40(1-2):69-73.  
PMid:16775959