

Antibiyotik Direncinin Değişimi

Bazı bakteriyel enfeksiyonlar artık tüm antibiyotiklere karşı dirençlidir ve bu problem ancak toplumun konuya duyarlı olmasıyla aşılabılır.

Doç. Dr. Adil Denizli
Hacettepe Üni. Kimya Böl.
Biyokimya ABD Başkanı

Ahmet Gürzumar
Hacettepe Üni.
Biyomühendislik ABD

Geçen sene değişik bölgelerden üç hastada bulunan ve genelde ölüme neden olan Staphylococcus Aureus bakterisinin vancomycin antibiyotiklerine karşı direnç göstermesi, aslında doktorların bir süredir gerçekleşmesinden korktukları bir durumdur. Bu bakteri üzerinde etki gösteren

başka ilaçların olması hastaları kurtarsa da S.Aureus'un bazı türlerinin sadece vancomycin'e duyarlı olması gelecekte karşılaşılabilecek sorunların habercisidir.

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanması toplum sağlığını birinci dereceden tehdit eden bir konudur. 1940'lı yıllarda yaygınla-

şan antibiyotikler, kullanan kişilerin hücrelerine de zarar vermediklerinden, mucize ilaç olarak karşılanmışlardır. Fakat zamanla, bakteriler birden çok antibiyotik çeşidine karşı direnç kazanmaya başlamışlardır. Günümüzde hayatı tehlike arz eden en az üç bakteri türü (Enterococcus faecalis, Myco-

bacterium tuberculosis ve Pseudomonas aeruginosa) tüm antibiyotik türlerine (>100) karşı dirençlidir. Bu nedenle tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıkların ölüm oranlarında, gelişmiş ülkelerde görülen düşüşlerden sonra, artışlar kaydedilmiştir.

Bu önemli sorunun çözümü için, öncelikle yapılan yanlışlar tanımlanmalıdır. Bakterilerin doğal canlılar ve canlı hayatın ayrılmaz bir parçası olduğu çözüm yolunda anlaşılması gereken konulardan biridir. Mikroskopik, tek hücreli canlılar olan ve vücudun dış dünyaya temas eden yüzeyleri ile bağırsaklarda yaşayan bakteriler çoğu zaman zararsızdırlar. Hatta zararlı bakterilerle mücadele etmeleri ve sindirime olan katkıları ile faydalı olmaktadır. Antibiyotiklerin kullanımı bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde her ne kadar gerekliyse o kadar da mikrobiyal ekolojinin kişide ve toplumda uzun vadeli olarak bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerden ötürü antibiyotikler sadece zorunlu durumlarda kullanılmalı, etkisiz oldukları viral en-

feksiyonlarda ise hiç kullanılmamalıdır.

Antibiyotikler direnci nasıl arttırırlar?

Bir kişide ya da toplumun genelinde bulunan bakteri türünün bir antibiyotikçe direnç kazanmasında birçok faktör etkili olsa da bakteride direnç genlerinin bulunması (bu genler bakteriyi antibiyotikten koruyacak proteinlerin -enzimlerin- sentezini sağlarlar) ve antibiyotik kullanım derecesi en önemli olanlardır. Bakteri florasında direnç genlerinden bulunmaması durumunda antibiyotik etkili olurken, bu genlerin florada bulunması ve antibiyotik kullanımını bakterinin zaferine zemin hazırlar.

Antibiyotikçe karşı dirençli patojenlerin hastalığa yol açmak için ihtiyaç duydukları sayı dirençsiz patojenlerle aynıdır, fakat bunların tedavisi daha zordur. Antibiyotikçe karşı az dirençli olanlar doz arttırımı ile yok edilebilirler.

Bakterilerin sahip olduğu genler ile antibiyotiklerden nasıl kurtulduklarının anlaşılması için önce antibiyotiklerin etki mekanizma-

ları anlaşılmalıdır. Canlı organizmalardan üretilmiş doğal maddeler olan antibiyotikler, ya bakterilerin gelişimini veya çoğalmasını durdururlar, ya da onları derhal öldürürler. Ticari antibiyotiklerin birçoğunun etki alanı laboratuvar çalışmalarını ile genişletilmiştir. Bakterilerin içine giren etken maddeler yeni hücrelerin hastanın immün sistemine bu savaşta nefes aldırır ve kalan bakterilerin vücuttan temizlenmesini sağlarlar. En bilinen antibiyotiklerden olan penisilin ise bakterinin hücre duvarı sentezlemesini engeller.

Bakteriler antibiyotiklere karşı dayanıklılık kazandıran genleri birkaç yoldan edinebilirler. Çoğu zaman bu genler önceki nesillerden kalmaktadır. Ayrıca oluşan genetik mutasyonlar sonucu varolan direnç artabileceği gibi yeni savunma mekanizmaları da geliştirilebilir. Bakteri kolonisinin, çok hücreli bir canlıda olduğu gibi, aralarında kolayca gen transferi yapabilmeleri de bakteriler açısından önemli bir avantajdır. Gen transferi genelde plazmitler aracılığı ile yapılmaktadır. Virüsler de



Staphylococcus aureus

Kan zehirlenmesi, yara enfeksiyonları ve zatürreye neden olur. Yüzde 60'dan fazla türü metisilin'e, bazıları da tüm antibiyotiklere karşı direnç kazanmıştır.



Acinetobacter
Bağışıklık sisteminde zayıflama ile birlikte kan zehirlenmesine sebep olur.



Enterococcus faecalis
Bağışıklık sisteminde zayıflama ile birlikte kan zehirlenmesi, yara ve boşaltım sistemi enfeksiyonlarına neden olur. Bazı türleri tedavi edilemez.



Neisseria gonorrhoeae
Belsogukluğuna sebep olur. Diğer ilaçlara dirençli olmasından dolayı sefalosporinler ile tedavi edilebilir.



Haemophilus influenzae
Zatürre, kulak enfeksiyonu ve menenjitte sebep olur. Aşılar etkili koruma sağlamaktadır.



Mycobacterium tuberculosis
Tüberküloza sebep olur, bazı türleri tedavi edilemez.



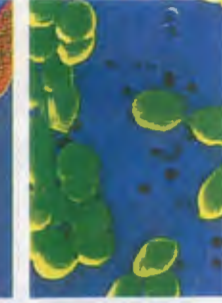
Escherichia coli
Boşaltım sistemi enfeksiyonu, kan zehirlenmesi, ishal ve böbrek yetmezliğine sebep olur. Bazı türleri tedavi edilemez.



Pseudomonas aeruginosa
Kan zehirlenmesi ve zatürreye sebep olur. Bağışıklık sistemi zayıf kişilerde görülür, bazı türleri tedavi edilemez.



Shigella dysenteriae
Dizanteriye (kanlı ishal) sebep olur. Bazı türleri sadece pahalı ilaçlarla tedavi edilebilir.



Streptococcus pneumoniae
Kan zehirlenmesi, orta kulak iltihabı, zatürre ve menenjitte sebep olur.

yapıları gereği bir bakteriden gen alıp diğerine iletebilirler. Ölen bakterilerin genleri de diğerleri tarafından ortamdan alınabilirler.

Antibiyotikle karşılaşan bir bakteri grubunda öncelikle antibiyotige hassas olan bakterilerin ölümü gözlenir. Özellikle düşük dozajlarda dirençli bakteriler antibiyotikten sağ kurtulmayı başarırlar ve bu da bakteri kolonisinde direncin artmasına neden olur. Antibiyotikler bir yandan da patojen olmayan bakterileri etkiler. Bunlardan antibiyotige duyarlı

olanlar ölürken diğerlerinin aşırı çoğalması da hastalık nedeni olabilmektedir.

Sefalosporin antibiyotiklerinin yaygın kullanımı bağırsakta bulunan E.faecalis bakterisinin hızla çoğalmasına neden olmuştur. Sağlıklı insanlarda sorun yaratmayan bu durum hastanede yatan ve immün sistemi zayıflamış kişilerde ölümcül hastalıklara neden olabilmektedir. Benzer bir durum da Acinetobakter ve Xanthomonas grubunda görülmektedir. Aslı zararsız fakat şu anda hastanelerde ölümcül enfeksiyonlara neden olan bu mikropların geçmişi sadece beş sene öncesine dayanmaktadır.

Antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımı

Antibiyotiklerin hastanelerde ve çiftliklerde (çoğu zaman koruma amaçlı) aşırı veya yetersiz dozajda kullanımı sadece ilgili kişileri değil, tüm toplumu ve hatta büyük ölçekteki bir değerlendirme ile tüm dünyayı etkileyen bir sorundur; çünkü dirençli bakteriler kıtalararası bir yayılıma ulaşabilmektedirler. Ticari olarak satılmaya başlandığı yıllardan itibaren kullanımı katlanarak artan antibiyotiklerin günümüzde sadece yansının gerçekten gerektiği için kullanılıyor olması hastaların ve doktorların bilinçsizlikle

rinden kaynaklanmaktadır. Soğuk algınlığı ve diğer viral enfeksiyonlarda çoğu zaman hastanın ısrarı sonucu doktorların yararlı olmayacağına bile antibiyotik reçetesi yazması sorunun başlıca kaynağıdır. Endüstriyel toplumlarda antibiyotiklerin sadece reçete ile satılması da yeterli değildir. Hastalar, çoğu zaman hastalığın semptomları azaldığı için antibiyotik tedavisini tamamlamadan bırakmaktadır. Arta kalan ilaç dozları hasta tarafından daha sonra kullanılmakta veya tanıdıklara verilmektedir. Tedavinin tamamlanmadan kesilmesi mikropların en dayanıklı bölümünün vücutta kalmasına ve daha ciddi sorunlara yol açmalarına neden olmaktadır.

İnsanlarda kullanılan ilaçların bir kısmı hayvanlarda da kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılsa da asıl kullanım amacı hayvanların gelişimini desteklemektir. Gelişimi nasıl sağladığının mekanizması bilinmese de düşük dozajlı kullanımın bakterileri güçlendireceği, hayvanları ve insanları olumsuz etkileyeceği bilinen bir gerçektir. Tanımda kullanılan aerosollerde de aynı durum geçerlidir.

Besin maddeleri aracılığı ile alınan bakteri sayısı azımsanamayacak kadar çoktur. Yapılan bir deneyde bakterilerden arındırılmış yiyecekler yiyen kişilerin bağırsaklarındaki bakteri miktarında bin kata varan düşüşler

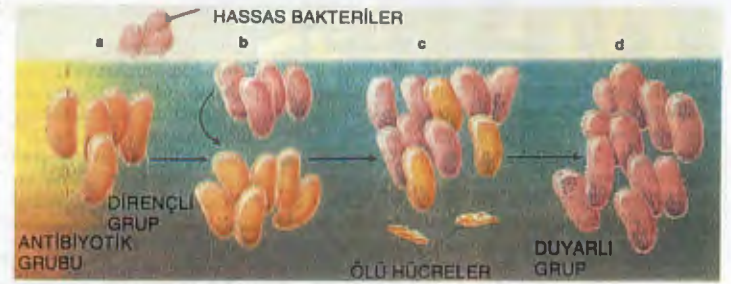
gözlenmiştir. Çiğ veya az pişmiş yiyecekler tarafından taşınan bu bakterilerin çoğu zararsız olsa da zararlı olanların da besin maddeleri ile taşınabileceği unutulmamalıdır.

Bu tehlikeli gıdışın durdurulması için acilen tedbirler alınması gerekmektedir. Çiftçilere hayvan gelişimi için acilen tedbirler alınması

gerekmektedir. Çiftçilere hayvan gelişimi ve tarım ürünlerini koruma amaçlı ucuz alternatiflerin (temizliğe dikkat edilmesi gibi) tanıtılması iyi bir başlangıç olacaktır. Çiğ yiyeceklerin bakteri ve antibiyotik artıklarını uzaklaştırmak için iyice yıkanması, hastalardan verilen antibiyotik dozajına tam olarak uymasının sağlanması, gereksiz antibiyotik kullanımının (sivilcelerde, viral hastalıklarda...) önüne geçilmesi de çok önemlidir.

Doktorlar ise hastaya antibiyotik vermeden önce patojeni tanımlamalı, geniş spektrumlu antibiyotikler yerine patojene özel antibiyotikleri yazmalıdırlar. İki hasta arası elleri yıkamak her ne kadar bilinen bir önlemse de sürekli göz ardı edilmektedir.

Yakın geçmişte etkisini yitiren bir antibiyotigin yerine rahatlıkla yenisi bulunabilirken günümüzde bu imkan artık kısıtlıdır. 1980'li yıllarda yavaşlayan araştırmalar yeniden hız kazansa da ortaya çı-



Dirençli bakteriler, zararsız bakterilerin orama ölürmesi ile uyum olarak yok olur. Antibiyotik tedavisinin durdurulmasından sonra bir süre daha yaşayabilirler. Diğer bakterilerin direnç kazanmak için enerji harcamaması zamanla dirençli bakterileri yck etmelerini sağlar.

kacak yeni ürünlerin çeşitliliğinin az olması ve diğer antibiyotiklere benzerlikleri artık denizin bittiğinin göstergesidir.

Yeni bir tehdit: Antibakteriyeller

Dezenfektan veya antiseptik olarak da tanımlanan antibakteriyel bileşikler, antibiyotikler gibi mikropları öldürmek üzere tasarlanmışlardır; fakat toksisiteleri fazla olduğundan dolayı sadece haricen kullanılırlar. Yüzey ve cilt temizliğinde (dezenfektesinde) kullanılan bu bileşikler (trikloro-karbon, triklosan ve benzalkonyum klorür gibi kuaterner amonyum bileşikleri) başta sadece hastanelerde sabunlara ve ameliyat giysilerine karıştırılarak kullanılıyordu; fakat artık günümüzde ticari olarak satılan sabunlara, deterjanlara ve hatta oyuncak gibi eşyalara da uygulanmaya başlanmıştır. Toplumun da giderek artan bir şekilde hijyen adına bu ürünleri kullanmaya başlaması

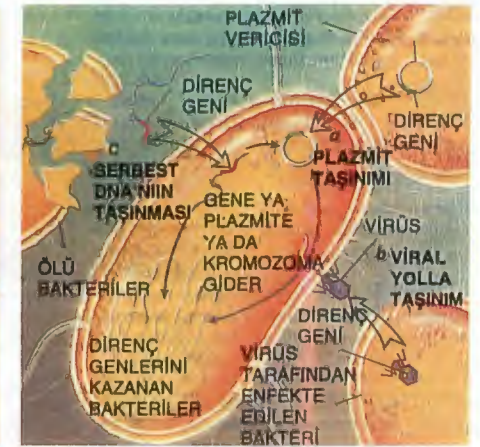
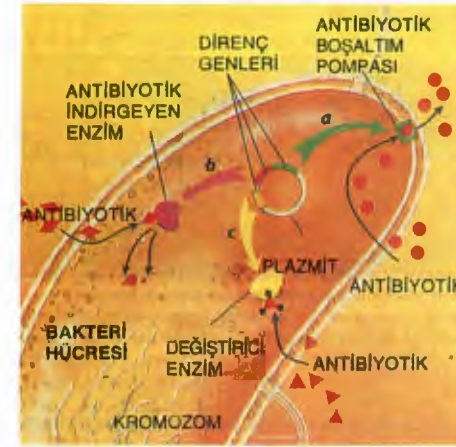
enfeksiyonları önleme açısından olumlu görünse de antibiyotiklerin yarattığı sorunların aynısının yaşanacağı açıktır. Ev temizliğinde normal deterjan ve sabunlar ile alkol, amonyak ve hidrojen peroksit gibi temizleyicilerin kullanımı zaten zararlı bakterilerin miktarını yeterli oranda düşürmektedir. Bu konunun toplum tarafından iyice anlaşılması hem ekonomik hem de halk sağlığı açısından çok yararlı olacaktır.

Çevresel etkiler

Araştırmacılar bakterilerin antibiyotikleri etkisiz kılma yollarını tıkayan yöntemler ile eski antibiyotiklere işlerlik kazandırabilmektedirler. Penisilinün etkisini yok eden penisilaz enzimini sentezleyen bakterilere verilen penisilin dozajlarına bu enzimi inhibe eden bir panzehirin eklenmesi yararlı olmaktadır. Direnç problemlerine çözüm aranırken göz ardı edilmemesi gereken bir konu da antibi-



Antibiyotik kullanımı antibiyotige duyarsız bakterilerin çoğalmasına neden olur. Antibiyotik verildiği zaman önce hassas olan bakteriler (a) ölür, (b) fakat dirençli olanlar (c) özellikle dozaj yetersiz ise kurtulurlar. (d) tedavinin devam etmesi bakterileri gitgide güçlendirir (e), (f), (g).



yotiğe duyarlı çevresel bakterilerin tümünün yok edilmemesi gerektiğidir. Bunların tümünden yok edilmesi antibiyotiğe dirençli bakterilerin önünde hiçbir engelin kalmaması anlamına gelmektedir.

İdeal bir antibiyotik tedavisinde enfeksiyona neden olan mikrobun antibiyotiklere karşı olan direnci bilinmeli ve buna göre seçilen antibiyotik kullanılmalıdır. Tedavi süresi ne bakteri kolonisinden arda bakteri kalacak kadar az, ne de vücutta bulunan diğer yararlı bakterileri öldürecek kadar

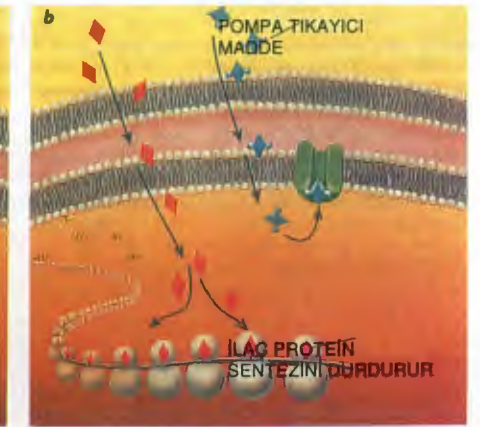
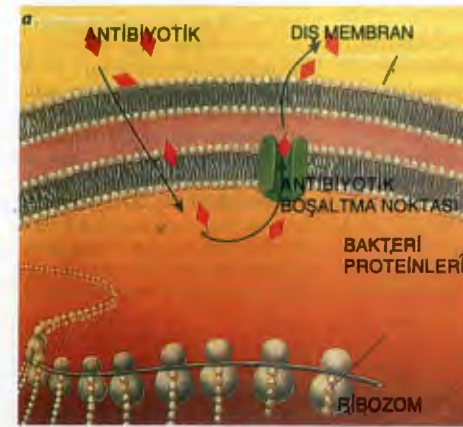
uzun seçilmeli; optimum dozaj bulunmalıdır. Hastanelerde yürütülen tedavilerde ise aynı mikrobu taşıyan hastaların aynı antibiyotikle tedavisinden kaçınılmalıdır.

Global bir sorun olan antibiyotiklere karşı oluşan direncin çözümü de şüphesiz yine global boyutta yürütülecek çalışmalarla mümkün olacaktır. 'Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (P.O. ox 1372, Boston, MA 02117)' adındaki organizasyon 90'dan fazla ülke ile temasta olup direnç kazanan ve kazanmaya başlayan bakterileri gözlemler

mekte, doktorları ve halkı doğru antibiyotik kullanımı hakkında bilgilendirmektedir.

Tüm insanlığın bakterilerin normal, zararlı olmadığı sürece yararlı, birlikte yaşanılması gereken canlılar olduğunu ve hijyen adına bakterileri tümünden yok etmeye çalışmanın sadece büyük sorunlar yaratacağını anlaması gerekmektedir. Bu sayede fungi, virüs ve parazitler için kullanılan ilaçların da benzer sorunlara yol açmadan aşırı tüketiminin önüne geçilebilir.

Kaynak: Scientific American



Direnci kırmak için geliştirilen bileşiklerin etkinlik mekanizması bakterilerin antibiyotiği etkisiz kıldığı mekanizmanın durdurulmasına dayanmaktadır.