

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ OLUŞTURMASI

Yusuf Özbal*

Özet: Direnç faktörü, değişik cins ve türler arasında bakterilere aktarılarak çoklu dirençler oluşabilmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin artmasına paralel olarak da yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirilmektedir. Bu derleme, antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve bakterilerin yeni moleküllere karşı direnç geliştirmesi üzerinde kaynak olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, antibiyotiklere direnç

Bakteriler tek hücreli mikroorganizmalardır ve metabolizmaları insan hücresi metabolizmasına benzemektedir. Ancak bakterilerde bulunan hücre duvarı memeli hücrelerinde yoktur. Folik asidi, bakteriler sentezlediği halde, insanlar besinleriyle almaktadır. Bir antibiyotığın insan hücresine zarar vermeden bakteri üzerinde, hücre duvarı sentezini önleyen antibiyotikler veya bakteri folik asit sentezini önleyen sulfonamidler gibi seçici bir toksik etkisi olmalıdır.

Mechanisms of antibiotic activities and developing of resistance against antibiotics in bacteria

Summary: Resistance factors can be transmitted among bacteria of different genera and species, thus conferring multi-drug resistance. The emergence of drug resistant bacteria has been paralleled with the development of new antimicrobial agents. This issue should be a source reference on effectiveness of antibiotics and also should provide information resistance mechanisms in bacteria.

Key words: Antibiotics, the resistance against antibiotics

Antibiyotikler, bakterileri değişik yollardan etkilemekte ve bu etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılmaktadır (9) (Tablo I).

Tablo I ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

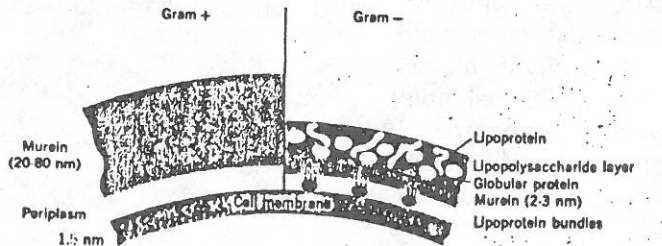
1. Bakteride hücre duvarı sentezinin önlenmesi
2. Sitoplazmik zarın yapı ve fonksiyonun bozulması.
3. Protein sentezinin önlenmesi
4. Nukleik asit sentezinin önlenmesi
5. Kimyasal yapılarındaki benzerlik yoluyla bakteri metabolizmasının bozulması.

1. BAKTERİ DUVARI SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLER

Gram pozitif ve negatif bakterilerde, bakteri duvarı farklıdır. Gram pozitifler bir molekül N-asetil glukozamin ile N-asetil muramik asid'den oluşan kalın bir peptidoglikan yapıya; Gram negatifler ise daha ince bir peptidoglikan tabaka ile bunu dışardan saran lipoprotein-lipopolisakkarid'in oluşturdukları bakteri duvarına sahiptirler (4). Bakteri hücre duvarının altında periplazmik aralık ve sitoplazmik zar bulunmaktadır (Şekil 1). Her

iki tip bakteri duvarı üzerinde aktif olan antibiyotikler, stoplazmik zarıda bulunan penisilene bağlanan proteinlere (PBP) bağlanarak, peptidoglikan sentezini bozarak ve osmotik basınç dengesinin bozulmasıyla bakteriler erir. Bu şekilde etki eden antibiyotiklere beta-laktam antibiyotikler denilmektedir. Gram pozitif bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan yapının arasından 100.000 dalton molekül ağırlığındaki maddeler geçebilir. Beta-laktam molekülleri daha küçük olduğundan bu duvarı kolayca geçerek penisilin bağlayan proteinlere ulaşırlar. Bakteri beta-laktamaz enzimi içeriyorsa, antibiyotik PBP'lere ulaşmadan inaktive olurlar. Gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkarid üzerinde "porin" denilen delikler vardır. Bu deliklerden geçen beta-laktam antibiyotikler; bakteri periplazmik aralığı, peptidoglikan tabakayı geçtikten sonra stoplazmik zarıdaki PBP'lere ulaşarak bağlanacaktır. Periplazmik aralıktaki bulunabilen betalaktamaz enzimleri, antibiyotiğin penisilin-bağlayan-proteinlere erişmesini engellemektedir.

Beta-laktam antibiyotikler; penisilinler ile



Şekil 1. Gram pozitif ve negatif bakterilerde hücre duvarı yapısı

Şekil 1. Gram pozitif ve negatif bakterilerde hücre duvarı yapısı.

sefalosporinler bakteri duvarı sentezini önleyen antibiyotiklerdir. Penicillum'dan türetilmiş olan Penisilin G mide asidine dayanıksız olduğundan ancak parenteral yolla uygulanmaktadır. Stafilokok tarafından salgılanan penisilinaz'ların Penisilin G etkisini sınırlaması nedeniyle penisilinaz'a dirençli metisilin, oksasilin gibi yarı sentetik penisilinler, oral yolla uygulanan doğal penisilin-V (fenoksimetil penisilin) ve bundan daha geniş spektrumlu yarı sentetik ampisilin ile karbenisilin geliştirilmiştir. Sefalosporinium suşunun doğal bir türevidir olan sefalotin ve sefaloridin ile sefamisin'ler beta-laktamazlar (penisilinaz ve sefalosporinaz'lar) tarafından hidrolize olmaya karşı stabil antibiyotiklerdir. Birinci kuşak (sefalotin, sefaleksim, sefradin, sefazolin), ikinci kuşak (sefuroksim, sefaklor) ve üçüncü kuşak (Sefotaksim, seftizoksim, sefoperazon, seftazidim) sefalosporinler geliştirilmiştir. Beta-laktamazlar, Gram pozitif bakterilerde bir ekzoenzim olup, hücre dışında faaliyet göstermelerine karşın Gram negatiflerde periplazmada yer alırlar veya bir plazmid kaynaklı olabilirler. Penisilin ve sefalosporinlerin dışında monosiklik beta-laktamlar (monobaktam), beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asid, sulbaktam) ve karbapenemler (kardapenem) beta-laktam antibiyotiklerdir (Tablo II). Beta-laktamin'ler minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MIC) altında verilirse bakterilerin sferoblast, osmotik yönden dayanıklı yuvarlak veya uzun şekillere dönmesine; konsantrasyon artırılırsa bütün penisilin bağlayan proteinlerin saturasyonuna neden olmaktadır. Beta-laktamlardan başka vankomisin, basitrasin ve sikloserin gibi antibiyotikler de bakteri duvar sentezini bloke ederek bakterisid aktivite gösterirler (6,7,8,9).

Tablo II. Bakteri Duvarı Sentezini Önleyen Antibiyotikler

BETA - LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

1.PENİSİLİNLER

Doğal Penisilinler	: Penisilin G Penisilin V
Semisentetik Penisilinler:	Metisilin Nafsilin Oksasilin Ampisilin Amoksisilin Karbenisilin Mezlosilin

2. SEFALOSPORİNLER

I. Kuşak	: Sefalotin Sefaleksim Sefradin Sefazolin
II. Kuşak	: Sefuroksim Sefaklor
III. Kuşak	: Sefotaksim Seftizoksim Sefaperazon Seftazidim

3. MONOSIKLİK BETA-LAKTAMLAR

: Monobaktam

4. BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ

Klavulanik Asid	: Amoksisilin+ Klavulanik asid
Sulbaktam	: Sulbaktam+ Ampisilin

5. KARBAPENEMLER

: Karbapenem.

5. DİĞERLERİ

VANKOMİSİN

BASİTRASİN

SİKLOSERİN

2. SİTOPLAZMİK ZARIN YAPI VE FONKSİYONUNU BOZAN ANTİBİYOTİKLER

Bazı antibakteriyel maddeler, bakteri sitoplazmik zarın yapısını bozarak selektif geçirgenlik özelliğın kaybolmasına neden olurlar. Böylece bakteri hücresinin ana maddeleri dışarı sızar ve bakteri ölümüyle sonlanır. Gram negatif bakterilere özgül olan polimiksinler ile bazı iyonlara karşı membran permeabilitesini artıran ionoforlar, sitoplazmik membran fonksiyonunu bozarak bakterisid etki gösterirler. Polimiksinler Gram pozitif ve aneeroo bakterilere etkisiz, Gram negatif bakterilere özellikle *Pseudomonas*'lara etkili antibiyotiklerdir. Polimiksin ile kolisitin arasında etki yönünden pek fark yoktur (9).

3. PROTEİN SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLER

Bakterilerde protein sentezi memeli hücrelerindeki protein sentezine benzemektedir. Ancak, bakteri ribozom ünitesi 30S ve 50S (toplam 70S); memelilerde ise 40S ve 60S (toplam 80S) den oluşmaktadır. Bu nedenle bakteri protein sentezini önleyen antibiyotikler insan protein sentezine etkisizdirler Memeli hücre mitokondri ribozomlarında 30S ve 50S birimler bulunduğundan, mitokondri protein sentezlerini kloramfenikol gibi bazı antibiyotikler etkilemektedir. 30S ve 50S ribozomal birimleri bozan antibiyotikler farklıdır. Protein sentez zincirinin bir bölümündeki aksaklık protein sentezinin tamamını durdurmaktadır. Sonuçta, çoğunlukla bakteri üremesi önlenir

(Bakteriostatik) veya bakteri ölümüne neden olurlar (bakterisidal). Tetrasiklin ve kloramfenikol bakteriostatik, aminoglikosid'ler ise bakterisidal etkilidir (Tablo III).

A. 30S RİBOZOMAL BİRİMİ BOZANLAR

Bakteri 30S ribozomal birimi bozan antibiyotikler, aminoglikozidler ile tetrasiklinlerdir. Aminoglikozidler, bakteri protein sentezinin başlangıç ve zincir uzama safhalarını bloke eden ve bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Aminoglikozidlerin birinci grubunu oluşturan Streptomisin, streptomiset'den izole edilmiş Gram negatif bakterilere ve Mikobakterium tüberkülozis'e etkili bir antibiyotiktir. İkinci grupta ise kanamisin (kanamisin, tobramisin, amikasin), gentamisin (gentamisin, sisomisin) ve neomisin bulunmaktadır (8). Hücre eduarı bağlanan bu antibiyotikler oksijene bağlı transport sistemiyle hücre içine alınarak sitoplazmik zarın da fonksiyonunu bozarlar. Anaerobik bakterilerde böyle bir sistem olmadığından aminoglikozidler anaerobik bakterilere karşı etkisizdirler (5). Aminoglikozidler ile beta-laktam antibiyotikler arasında sinerjetik ve kloramfenikol ile antonizim vardır.

Tetrasiklinler; protein zincir uzamasını bloke eden geniş spektrumlu bakteriostatiklerdir. Aktif bir transport sistemiyle hücreye girerek

Tablo III.

PROTEİN SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLER

A. 30 S RİBOZOMAL BİRİMİ BOZANLAR

1. AMİNOGLİKOZİDLER

STREPTOMİSİN

KANAMİSİN

GENTAMİSİN

TOBRAMİSİN

AMİKASİN

NEOMİSİN

2. TETRASİKLINLER

KLOROTETRASİKLIN

OKSİTETRASİKLIN

TETRASİKLIN

DOKSİSİKLIN

MİNOSİKLIN

B. 50 S RİBOZOMAL BİRİMİ BOZANLAR

1. KLORAMFENİKOL

2. MAKROLİDLER

ERİTROMİSİN

LINKOMİSİN

KLİNDAMİSİN

ribozom kompleksinin 30 S ünitesine bağlanır (2). *Streptomyces aureofaciens*'den klorotetrasiklin, *Streptomyces rinosus*'dan oksitetrasiklin'in izolasyonu ve klorotetrasiklin'in dezholojenasyonu tetrasiklin geliştirilmiştir. *Brucella* için ilk seçenek olan tetrasiklinler; Gram pozitif/negatif bakterilere, spiroket, mikoplazma, riketsiya, klamidia ve bazı protozoonlara etkilidirler. Tetrasiklinler *Pseudomonas* türlerine etkisiz antibiyotiklerdir.

B. 50S Ribozomal Birimi Bozanlar

Streptomyces venezuelae'den elde edilen kloramfenikol, peptid transferini önleyen bir antibiyotik olup toksisitesi nedeniyle kullanım limitine rağmen bir türevi olan tiamfenikol salmonelloz ve bazı bakteriyel menenjitlerde ilk seçenektir. Bakteri ribozom 50S birimine bağlanarak protein zincir uzamasını bloke ederler. Kloramfenikol; Gram pozitif/negatif bakteri, spiroket, klamidia, mikoplazma'lar üzerinde bakteriyostatik etki gösterirler fakat

pseudomonas'lara etkisizdirler (9).

Bakteri ribozomun 50S birimine etki ederek protein sentezinin başlamasını, peptid zincirin uzamasını bloke eden makrolitler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu grubda yer alan eritromisin, linkomisin ve klindamisin genellikle Gram pozitif piyogen koklara ve bunlara ilaveten eritromisin; aktinomiset, mikoplazma, klamidia, riketsiya gibi mikroorganizmalar, klindamisin ise bakteriyodes gibi anaerob bakterilere de etkilidirler (3).

4. NÜKLEİK ASİD SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLER

A. DNA yapı ve fonksiyonunu bozanlar

Bakteri DNA'sı, DNA'giraz'ın önemli rolü olduğu bir enzimatik sisteme bağlı olarak sentezlenir. Çoğunlukla antineoplastik olarak kullanılan DNA replikasyonu inhibitörü moleküllerin yanında, tümü sentetik olan quinolone' türevlerinden nalidiksik asid, novobiosin, siprofloksasin ile ofloksasin DNA-giraz enzimin fonksiyonunu bozarak etki gösterirler. Nalidiksik asid; aerob Gram negatiflere (*Pseudomonas* dışında) etkili, Gram pozitif bakterilere etkisizdir. Ofloksasin; bütün Gram negatif ve pozitif bakterilere, legionella, campylobakter, mikoplazma, klamidia ve anaerob bakterilere bakteriosid etkinliği olan bir antibiyotiktir (9). Siprofloksasin'in etkisi de ofloksasine benzemektedir (Tablo IV).

B. RNA yapı ve fonksiyonunu bozanlar

DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini bloke ederek RNA sentezini durduran rifampisin mikobakterium tüberkülozis'e etkili yarı sentetik bir antibiyotiktir. Nitrofuranlardan nitrofurantoin, üriner sistem infeksiyonu antiseptiğidir ve *E.coli* ile diğer koliform bakterilere, enterokok dışında Gram pozitif koklara, neisserialara karşı etkili; proteus, *pseudomonas* ve anaerob

bakterilere etkisizdirler (3,9).

Tablo IV. NÜKLEİK ASİD SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLER

A. DNA YAPI VE FONKSİYONUNU BOZANLAR

Quinolone Türevleri	: Nalidiksik asid
	Novobiosin
	Siprofloksasin
	Ofloksasin

B. RNA YAPI VE FONKSİYONUNU BOZANLAR

Rifampisinler	: Rifampisin
Nitrofuranlar	: Nitrofurantoin

5. KİMYASAL YAPILARINDAKİ BENZERLİK YOLUYLA BAKTERİ METABOLİZMASINI BOZAN BAKTERİSİD VE BAKTERİ-OSTATİKLER

Bakterilerde pek çok enzim sistemi vardır. Bunlardan folik asid sentezini bozan sulfonamidler, 1930 yıllarından beri yaygın olarak uygulanmaktadır. İnsanlar folik asidi besinleriyle almakta, bakteriler ise kendileri sentezlemektedir. Sulfonamid benzeri olan ve bakteri metabolizmasında kullanılan para-amino-benzoik asidler (PABA), başlangıçta folik aside ve bu madde dehidrofolat redüktaz enzimi ile folinik aside indirgenir. Folinik asid de nükleoid sentezinde rolü vardır. Sulfonamidler PABA yerine geçerek reaksiyona girer ve folik asid sentezini bozarlar. Sulfonamidler bakteriostatik olarak bakteri üremesini durdururlar. Dihidrofolik redüktaz inhibisyonu yapan trimetoprim, antibiyotik olarak tek başına kullanılmaz, ancak sulfametoksazol ile iyi bir sinerjetik sağlamaktadır. Folik asid sentezinin birinci kısmını sulfonamidler, ikinci kısmını

trimetoprim inhibe etmektedir. Sulfametoksazol-trimetoprim, pseudomonas ve bakteriodes dışında Gram pozitif/negatif bakterilere karşı bakterisid etki gösterirler (3,9).

Nitroimidazol'ler (metronidazol, tinidazol, ornidazol) anaerop bakterilere ve protozoa'lara (trikomonas, giardia, E. Histolitika'ya karşı aktif maddelerdir (10). Kimyasal yapılarındaki benzerlik nedeniyle bakteri metabolizmasını etkileyen bakteriostatik ve bakterisidler tablo V'de özetlenmiştir.

Tablo V

KİMYASAL YAPILARINDAKİ BENZERLİK YOLUYLA BAKTERİ METABOLİZMASINI ETKİLEYENLER

1. SULFONAMİDLER	- Sulfonamid
2. Dİ-AMİNOPRİMİDİNLER	- Trimetoprim
3. NİTROİMİDAZOLLER	- Metronidazol, Tinidazol Ornidazol

BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ OLUŞTURMASI

Doğal dirençe sahip bakterilerin yanında pekçok mikroorganizma da bazı antibiyotiklere sonradan kazanılmış direnç durumu ortaya çıkmaktadır. Geçirgenliğin azalmasıyla antibiyotiklerin penisilin bağlayan proteine (PBP) ulaşamaması doğal bir dirençtir. Bölünmekte olan bir mikiroorganizmanın, kendisine etkili bir antibiyotikle karşılaştığında, mikroorganizmaların çoğunluğu etkilenirken bazılarında dayanıklılık gösterirler. Bunlardan türeyen klonlar tekrar duyarlı hale dönüşürler. Bir antibiyotiğe karşı kazanılmış direnç, bakteri

suşlarında mutasyon veya gen transferi yoluyla gelişmektedir. Geçirgenliğin azalması doğal bir direnç; beta-laktaminlerin hidrolizi, fosforilizasyon, aminozidlerin asetilasyonu, kloramfenikol ve sulfonamidlerin asetilasyonu gibi enzimatik inaktivasyonlar ise bir kazanılmış direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotik aktivasyonun azaltılması, antojenik bir metabolit üretiminin artırılması veya hedef enzimin sentezinin hızlandırılması gibi olaylarda bakterilere direnç kazandırır (3). Hücre dışı inaktivatör enzimlerle oluşan direnç, hücre yoğunluğuna bağlıdır, fakat hücre içi enzimlerle oluşan direnç hücre yoğunluğuna bağlı değildir (Tablo VI).

transformasyon gibi rekombinasyon yollarından biriyle bir bakteriden diğerine aktarılabilen, bakteri kromozomuna entegre olabilmekte (epizomlar) ve yeniden ayrılarak yeni kuşaklara geçebilmektedir. Bilinen en önemli plasmidler; colisenogeni, seks (F) ve direnç (R) plasmidleri ile pseudomonasların sefalosporinaz, Stafilokokların penisilinaz, plasmidleridir. Bakteri hücrelerinde transpozon ve yapıya giren elementler (transdüksiyonla başka bakteriye geçen direnç, direnç geni içeren element) de bulunur ve bu nedenle çoklu direnç oluşabilmektedir. Yapısal açıdan plasmidlerin bir kısmı esansiyel ve bakteriler arası transferi sağlayan genlerdir diğer bir kısmı ise direnç determinantları olan başka

Tablo VI. BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞTİRME YOLLARI VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞTİRME YOLLARI	ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI
1. Doğal Direnç (Non-enzimatik direnç)	1. Bakteri duvar geçirgenliğinin azalması
2. Kazanılmış Direnç (enzimatik direnç) A) Mutasyonel (kromozomal) B) Gen transferi (Ekstra kromozomal-Plasmidler) :	2. Antibiyotik yıkımının artması 3. Yeni bir metabolik yolun geliştirilmesi 4. Antibiyotik üretimi için enzim yapımının artması 5. Antagonist metabolik ürünlerin aktarılması

Bir antibiyotik karşı mutasyonla kazanılmış direnç olayı azdır. Bakteriler tarafından kazanılan direncin temel mekanizması gen transferi ile olmaktadır. Bu olay bir veya birden fazla direnç geni (R) taşıyan enterobakter, Pseudomonas, Stafilokok gibi bakterilerde sıklıkla görülmektedir. R-genleri kromozom yapısında ancak kromozom dışı yönetilen yapıtlardır veya plasmidler tarafından taşınan gen parçalarına bağlı olarak ortaya çıkarlar. Plasmidler; konjugasyon, transdüksiyon ve

plasmidlerle ve bakteri-ortam arasındaki ilişkileri düzenleyen genlerdir. R-determinantları içeren bölüm, başka antibiyotiklere karşı direnci kodlayarak yeni genlerle birleşebilir ve böylece bakteri daha geniş bir antibiyotik grubuna karşı dirençli hale gelebilir. Değişik kökenli plasmidler, kendilerini içeren bakterinin bazı özelliklerini değişikliğe uğratarak genetik kodlamalar yapabilirler. DNA yapısını etkileyecek faktörlere direnç kazanması veya metabolizmasında o ana kadar mevcut

olmayan bir işlevi kazanması, yeni bir toksin üretimi gibi değişikliğe neden olabilir (1).

Non-enzimatik inaktvisayonda, beta-laktam antibiyotiğin etki ettiği peptidoglikan tabakanın, Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarid yapıyla kaplanmış olmasıyla, antibiyotiğin hedefine ulaşamaması veya mikroorganizma tarafından üretilen enzimler beta laktam antibiyotiğin çekirdeğindeki amid bağını hidrolize ederek veya PBP leri kodlayan genin mutasyonu ile beta-laktamlar etkisiz kalmaktadır (Tablo VII).

Tablo VII.

**BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
BAKTERİLERDE DİRENÇ
MEKANİZMALARI**

1. Enzimatik inaktivasyon
2. PBP'lerde yapısal değişiklikler
3. Antibiyotiğin hücre içine girememesi

Streptokok ve pnömokok'lar dışında bütün bakteriler beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden enzimleri sentezlerler. Gram pozitif bakterilerde ekzoenzim şeklinde hücre dışında; Gram negatiflerde ise edoenzim şeklinde periplazmik aralıkta toplanır. Bu beta-laktamaz enzimler kromozomal veya plasmid kaynaklı olabilir, antibiyotiklerin PBP'ye bağlanmasını inaktive ederler. PBP'lerdeki değişikliğe bağlı direnç gelişimide olabilir, ancak bu tip direnç pseudomonasların dışında pek yaygın değildir. Antibiyotiğin hücre içine girememesi şeklinde de direnç pseudomonaslarda rastlanmaktadır. Stafilokok aureus, penisilinin ilk bulunduğu yıllarda penisiline duyarlı iken bir plazmid tarafından kodlanan beta-laktamazın yapımına bağlı olarak süratle direnç kazanmışlardır. Penisilini hidrolize eden bu ekzoenzim ufak doz penisilinle

uyarılabilir ve hücreye ulaşmadan penisilini yıkmaktadır. Penisilinazın hidrolizine dirençli yarı sentetik penisilinler geliştirilmiştir. Gram negatif bakterilerin hepsi az miktarda da olsun beta-laktamaz sentezlerler. Plazmidler tarafından kodlanan bu enzimler, plazmidin kendilerine transfer olması nedeniyle değişik bakteri türlerince yapılabilir. Beta laktam antibiyotikler Gram negatiflerin direnç kazanmasına yardımcı olmuştur (8,9).

Enzimlere dirençli üçüncü kuşak sefolosporinler ve antipseudomonas penisilinler (azlosin, karbenisilin, tikarsilin, mezlosin, pipersilin) geliştirilmiştir (7). Yeni bir beta-laktam olan tienamisin Gram pozitif/negatif ve anaerob bakterilere karşı geniş spektruma sahiptir. Beta laktamaz inhibitörleri (klavulanik asid, sulbaktam, oluvanik asid) beta-laktamlarla sinerjetik etkisiyle önem kazanmışlardır. Antibiyotiğin duyarlı olduğu enzim sentezini direk veya indirek olarak bloke eden başka antibiyotiklerle de sinerjetik etki yaratılabilir. Sinerjetik etki; hücre duvarının geçirgenliğini artırarak diğer moleküllerin etki bölgesine ulaşmasını bakteride nükleik asid-protein-hücre duvarı sentezi düzeyindeki metabolik zincirde çift blokaj yapmasını veya enzimler üzerinde indüksiyonun inhibisyonunu sağlamaktadır. Beta-laktam antibiyotiklerle aminoglikozidler, vankomisin ile aminoglikosidler, polimiksin ile nalidiksik asid, trimetoprim ile sulfametoksazol kombinasyonları sinerjetiktir.

Bakterilerde; antibiyotiğin hücre duvarı içine girmesinin önlenmesiyle, polimiksinlere de direnç geç ve güç oluşmaktadır.

Aminoglikosidlerin çok yaygın kullanılışı pek çok dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu direnç çoğunlukla plasmidiktir, nadiren kromozom mutasyonlarına ve antibiyotiğin periplazmik aralığa transportunu bloke eden enzimatik modifikasyona uğratılmasına bağlıdır. Streptomisine karşı

direnç genelde bir ribozomal mutasyondur. Aminoglikozidlerin çoğu beta-laktamazlar için substrattır. Antibiyotiğin sitoplazmaya transportunun engellenmesiyle direnç oluşmaktadır. Oksijene bağımlı transport sisteminde değişiklik sonucu, önceden hücre duvarından sitoplazmaya geçebilen antibiyotik, bu değişiklik nedeniyle sitoplazmaya giremez ve hedefe ulaşamaz. Ribozomal değişikliklerle direnç gelişebilir, ancak streptomisine karşı oluşan bu direnç şekli, nadiren olmaktadır. Aminoglikozidlere karşı direnç gelişmesi en çok enzimatik yolla, plazmid orjinli gelişmektedir. Kloramfenikol asetil transferaz tarafından yapılan bir asetilasyon sonucu olan detoksifikasyon mekanizmasıyla bakteriler kloramfenikole direnç kazanırlar (Tablo VIII). Enterobakterilerin plazmidleri, tetrasiklin'in aktif transport mekanizmasını bozarak antibiyotiğin geçirgenlik sistemini etkilemekte ve bakteriler tetrasiklinlere direnç geliştirmektedir. Gram-negatif bakterilerde, bakteri duvarının antibiyotiğe geçirgen olmaması nedeniyle veya ribozom 50 S birimin bir proteinle değişikliğe yol açan bir kromozom mutasyonu ile makrolitlere karşı plazmid orjinli direnç olayı görülmektedir. Aminoglikozidlerin enzimatik inaktivasyon bölgesinde değişiklik yapılarak amikasin, netilmisin türetilmiş ise de bazı mikroorganizmalar tüm aminoglikozidlere dirençli kalabilmişlerdir (5, 6, 7, 9).

Tablo VIII.

PROTEİN SENTEZİNİ ÖNLEYEN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

1. Antibiyotiğin sitoplazmaya transportunun engellenmesi
2. Antibiyotiğin bağlandığı ribozomlarda (50S) değişiklikler olması
3. Antibiyotiğin enzimatik yolla inaktive edilmesi (Plazmid orjinli).

Quinolone'lara karşı direnç, antibiyotiğin hedefi olan DNA-giraz enziminde meydana gelen mutasyonel bir değişiklik sonucu olmaktadır. Rifampisin tek başına kullanıldığı zaman genelde direnç gelişmektedir (9).

Kimyasal yapılarındaki benzerlikler yoluyla bakteri metabolizmasını etkileyen sulfonamidlere karşı bakterilerde yaygın bir direnç oluşmaktadır. Trimetoprim ve sulfonamidlere direnç oluşumu plazmidiktir. Bakteri kromozomu mutasyonu ile PABA'nın aşırı üretimi sonucunda sulfonamidlere ve yine kromozom mutasyonu ile timidine bağımlı veya trimetoprimin etkili olduğu metabolik yolu kaybetmiş kusurlu suşların ortaya çıkmasıyla trimetoprimine karşı direnç gelişmektedir (9). Sulfonamidlere karşı bakterilerde gelişen direnç mekanizmaları tablo IX'da özetlenmiştir. Trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonuna direnç en az düzeydedir. Anaerobik mikroorganizmalar üzerinde parasitid ve bakterisid etkisi olan metronidazol, imidazol ve ornidazolün etki mekanizmaları pek bilinmemektedir (10).

Tablo IX

SULFONAMİDLERE KARŞI BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

1. Mutasyonla, daha çok PABA sentez eden suşların gelişmesi
2. Mutasyonla sulfonamidlerden etkilenmeyen suşların gelişimi
3. Sulfonamidlerin hücreye girişini engelleyen permeabilite değişikliklerinin oluşması

BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ OLUŞTURMASINA NASIL MANNİ OLABİLİRİZ

Antibiyotiklerin gelişigüzel kullanılmasıyla pek çok dirençli suşlar ortaya çıkmakta ve hergün bu oran artmaktadır. Bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç oluşturarak

infeksiyon hastalıklarında antibiyotiğin terapötik etkisinin bozulmasına, hastane infeksiyonlarının artmasına ve hastanın hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmakta ve ekonomiyi menfi yönde etkilemektedir. Antibiyotiklerin terepötik etkilerini korumak ve bakterilerin antibakteriyel ajanlara karşı direnç oluşturmaya mani olmak için dikkat edilecek hususlar tablo X'da özetlenmiştir.

Tablo X.

BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ OLUŞTURMASINA NASIL MANİ OLABİLİRİZ.

1. Infeksiyonlarda kesin etiyolojik tanı yapılmamalıdır.
2. Antibiyotiklerin etki mekanizması iyi bilinmelidir.
3. Antibiyogram sonuçlarına uygun antibiyotik seçilmelidir.
4. Gereksiz antibiyotik kullanılmamalıdır.
5. Ağır infeksiyonlarda antibiyotik dozu MIC değerlerine göre ayarlanmalıdır.
6. Birden fazla antibiyotik verilmesi gerektiğinde sinerjistik etkili antibiyotikler seçilmelidir.
7. Antibiyotiklerin etkinlikleri artırılmalı, toksisitesi azaltılmalıdır.
8. Mevcut antibiyotiklerden plasmid orijinli enzim inaktivatörlerin inhibitörü olan mükülleri geliştirilmelidir.
- 9 Antibiyotiklerin hücre içine geçişini kolaylaştıran yeni kombinasyonlar geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Akman, M.: **PLasmidler-Epizomlar, Bakteri Genetiği**. 2.Baskı, C Ü Tıp Fak yay, No 8, 1983, s 372.
2. Fayolle, F., Privatera, G. et al.: **Tetracycline transport in bakteroides fragilis, Anti - microbial Agents - Chemotherapy**.

18:502,1980.

3. Javetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A.: **Antimicrobial therapy**, In: **Review of Medical Microbiology**. Appl Lauge, Calif1987, p 130.
4. Levy J, Campbell JJ R, Blackburn H (Eds): **Introductory Microbiology** Johnwiley Inc, New York1973, p19.
5. Lietman P L : **Aminoglycosides and Spectinomycin**.In: **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 2nd Ed., Mandell, Douglas, Bennet (Eds), Appl Willey Medical Publ. New York 1985, p 192.
6. Özbal, Y. Arslan, N. et al: **In vitro activity of Cefoperazone against clinical bacterial isolates**, **Prog Int Inf Dis**. 1985,p 321.
7. Özbal, Y.: **In vitro activity of seftazidime against clinical isolates**, **Hospital Inf. towards the year 2000**, London, 1990,p.73.
8. Roche: **Ana antibiyotik familyaları ve tesirleri**, Bilimsel yayınları serisi, 1984.
9. Yüce, K.: **Antibiyotikler ve infeksiyon hastalıklarında tedavi prensipleri**. Bilgehan basımevi, İzmir, 1988, s.8.
10. Yüce, K., Songür, B.: **Antibakteriyel ve antiparazitler Nitromidazollerin, antimikotik etkilerinin araştırılması**, **E.Ü.Tıp Fak.Derg.** 25 (1):65, 1986.