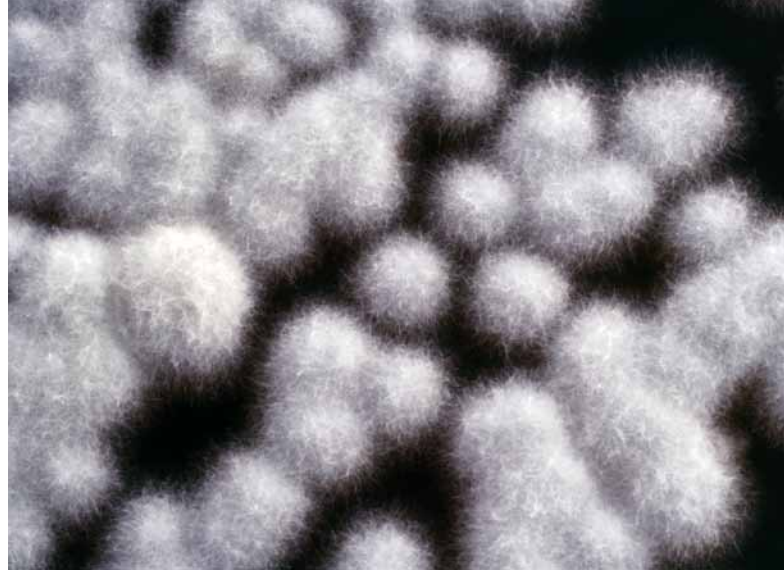
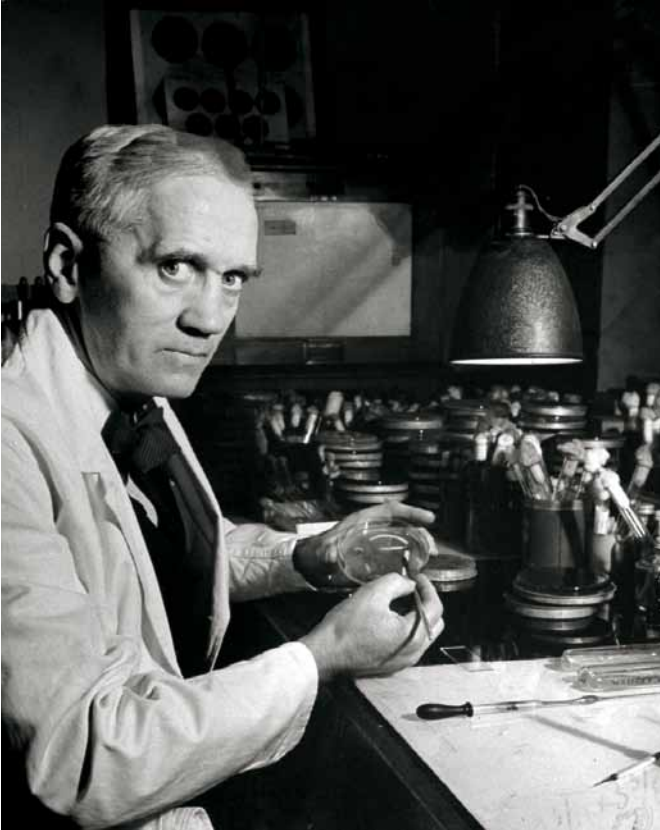


Yaşam Karşıtları-Antibiyotikler

Latincede yaşam karşıtı anlamına gelen antibiyotikler yüz yıla yakın süredir mikroplarla savaşımızdaki en önemli silahlar. İlginç olan, mikropları öldüren bu moleküllerin, yine benzer mikroorganizmalar tarafından üretilmesi. İlk olarak 1877 yılında Pasteur'ün toprak bakterilerini hayvanlara enjekte ederek şarbon hastalığını zararsız hale getirmesiyle bakterilere karşı savaş başladı. Birçok mikroba karşı etkili olan ve ilk keşfedilen antibiyotik unvanına sahip olan penisilin, aslında bir mikroorganizmanın salgıladığı bir moleküldür. Penisilin keşfi, 1927 yılında doktor Alexander Fleming'in ilginç bir gözlemine dayanır. İçerisinde mikrop üretilen petri kaplarını inceleyen Dr. Fleming, bunlardan birinin üzerinde mavi renkli bir küf oluştuğunu ve bu küfün çevresinde hiç mikrop ürememiş olduğunu gördü. Bu ilginç olayı araştıran Dr. Fleming, küflenmiş peynirlerin üzerinde de oluşan bu mavi küfün içindeki mikroorganizmaların özel bir molekül salgılayarak mikropları öldürdüğünü buldu. Bu buluş, Dr. Fleming'e ileriki yıllarda Nobel Ödülü kazandıracaktı. Küfün içerisindeki mantar yapısındaki mikroorganizmalara *Penicillium notatum*, ürettiği moleküle de penisilin adını verdi. Penisilin molekülünün yapay olarak elde edilmesiyle 1940 yılında gerçekleşti. Antibiyotik üreten mantarların binlerce yıldır var olduğu ve farkına varmasak da bizleri yüzlerce mikrobik hastalıktan koruduğu bilinmektedir. Buna en önemli dayanaklardan biri, buzulların altından çıkarılan ve yaklaşık 5 bin yıl önce yaşadığı düşünülen buz adamının bağırsağında, mikroplara karşı öldürücü etkisi bilinen *Piptoporus betulinus* adında bir mantar türünün gösterilmesidir.

Dr. Alexander Fleming



Penisilin

İlk keşfinden bugüne yüzlerce yeni antibiyotik geliştirilmiş olsa da penisilinler halen en sık kullanılan gruptur. Bakteri duvarı üzerinde yıkıcı etkisi olan penisilinlerin en doğal formu, *Penicillium chrysogenum* adlı bir mantarın ürünü olan penisilin V'dir. Genellikle üst ve alt solunum yolu hastalıklarında, cilt ve idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ampisilin ve amoksisilin gibi penisilinler sentetik olarak üretilmektedir. Penisilin yapısında bulunan beta-laktam halkası, hücre duvarının yapılmasını engeller. Ancak bazı bakterilerde bulunan beta-laktamaz enzimi, penisilin bu etkisini durdurur. *Cephalosporium* adlı bir mantardan üretilen sefalosporin grubu antibiyotiklerin yapısında da beta-laktam halkası vardır. Bu gruba dahil olan sefalekssin, sefiksime ve seftriakson gibi antibiyotikler solunum veya idrar yolu hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Önemli ve dirençli bazı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan aminoglikozit grubu antibiyotikler, *Actinomyces* adlı bir bakterinin doğal ürünüdür. Streptomisin, kanamisin, neomisin ve gentamisin bu grubun üyeleridir. Bu grup antibiyotikler vücuda damar yoluyla veya kas enjeksiyonuyla verilir. Bakteri içinde, protein sentezinden sorumlu ribozomların küçük alt birimine yapışan aminoglikozitler, mesajcı RNA'nın düzgün okunmasını engelleyerek protein yapımını durdurur. Verilme zorluğu ve ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Tetrasiklin grubu antibiyotikler de ribozomların küçük alt birimine yapışır. Burada taşıyıcı RNA'yı (tRNA) engelleyen tetrasiklin, protein sentezini durdurur. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin gibi ilaçları içeren makrolid grubu antibiyotikler, üst solunum yolu enfeksiyonlarında veya atipik zatürre tedavisinde sıklıkla kullanılır. Ribozomların büyük alt grubuna saldıran bu grup ilaçlar tRNA'yı engelleyerek protein yapımını durdurur. İdrar yolu enfeksiyonlarında oldukça etkili olan kinolonlar tamamen sentetik yapıda bir antibiyotik grubudur. Siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin ve levofloksasin gibi ilaçları içeren bu grup antibiyotikler DNA-giraz enzimini durdurarak bakterinin ölümüne yol açar.

Antibiyotiklerin etki mekanizması

Antibiyotikler, türlerine göre temel olarak beş farklı mekanizmayla etki gösterir. Bunlar, hücre duvarı yapımını engellemek, hücre zarının işlevini bozmak, protein sentezini bozmak, nükleik asit sentezini durdurmak ve bakterinin iç işleyişinde görev alan molekülleri durdurmaktır (antimetabolit). Bakteri duvarını zayıflatmak veya oluşumunu engellemek yoluyla bakteriler öldürülebilir. İçinde bulunan oluşumların yarattığı hücre içi basınca dayanan bakteri duvarının yapımı dört basamakta gerçekleşir. İlk olarak N-asetil glikozamin (NAG) ve uridin N-asetil muramik asit (NAM) alt birimleri oluşur. Daha sonra NAM'ın yan zincirleri oluşur. Bunu takiben, uzun zincirler oluşturacak şekilde bir yapılanma gerçekleşir. Son olarak da zincirler birbirlerine sıkı sıkıya bağlanarak bakteri duvarını oluşturur. Bu basamakların herhangi biri üzerindeki olumsuz bir etki, bakterinin hücre duvarının oluşmasını engeller ve bakteri ölür. Örneğin penisilinler, duvar yapım aşamasında rol oynayan ve penisilin bağlayan proteinler (PBP) denilen bazı enzimlere bağlanarak, onların görev yapmasını engeller. Sonuç olarak, hücre duvarı oluşturamayan bakteri bölünemez ve ölür. Bakteri duvarının önemli özelliklerinden biri de dış ortama karşı seçici bir geçirgenliğe sahip olmasıdır. Bu geçirgenliğin arttığı durumlarda, dış ortamdaki zararlı moleküller

içeri, içerideki gerekli moleküller de (örneğin amino asitler) dışarı çıkarak bakterinin ölümüne yol açar. Nistatin ve amfoterisin B gibi ilaçlar bu yolla, yani hücre duvarının işlevini bozarak etki gösterir. Bazı antibiyotikler, bakteri ribozomlarında protein yapımını engelleyerek etki gösterir. Yapısal olarak, bakteri ribozomu insan ribozomlarından farklı olduğu için bu antibiyotikler insan hücrelerindeki protein sentezini bozmazlar. Aminoglikozitler, tetrasiklin, kloramfenikol ve makrolitler bu şekilde etki eden antibiyotiklerdir. Başka bir grup antibiyotik de bakterinin genetik şifresi olan DNA'nın sarmal yapısını bozarak etki gösterir. Kinolon grubu antibiyotikler, rifampin ve nalidiksik asit bu grubun üyeleridir. Örneğin kinolonlar, bakteri DNA'sının süpersarmal halde tutulmasında rol oynayan DNA giraz enzimini engeller. Üç boyutlu sarmal yapısı bozulan DNA işlev göremez ve bakteri ölür. Bakterilerin hayatta kalması için gereken enzimlerin çalışmasını engellemek de bakteriyi öldürmenin bir başka yoludur. Bu mekanizmayla etki gösteren antibiyotikler, bakteri içindeki bazı enzimlerin görevini engelleyerek önemli moleküllerin yapımını durdurur. Sülfonamidler, sülfonlar, PAS (para-amino salisilik asit), izoniazid gibi ilaçlar bu tip bir etki göstererek bakterinin çoğalmasını durdurur (bakteriostatik etki).



Son yıllarda birçok yeni antibiyotik klinik kullanıma sunulmuştur. Karbapenemler (ertapenem), glisilsiklinler (tigesiklin), oksazolidinonlar (linezolid), streptograminler (kinupristin/dalfopristin), lipopeptidler (daptomisin), ketolidler (telitromisin, setromisin), glikopeptidler (dalbavansin, televansin, oritavansin), ramoplanin ve iklaprim yeni antibiyotikler arasında sayılabilir. Bu antibiyotiklerin mekanizmaları birbirlerinden farklı olsa da temel olarak önceki antibiyotiklere benzerler. En önemli farklılıkları, bu ilaçlara karşı direncin henüz daha düşük düzeyde olmasıdır. Ancak, uzun süreli kullanım sonucunda her antibiyotiğe karşı direnç gelişir.

Antibiyotik Direnci

Belki de bakteriler, tahminlerimizin ötesinde bir zekâyâ sahip canlılar. En büyük düşmanları olan ve çok farklı yollarla onları öldüren antibiyotiklere karşı, türlerini korumayı başarırlar. Hasta bir kişiden sökülüp atılsa da, bir yolunu bulup başka bir yerde yaşamaya devam ederler. Bakteriler, işte bu hayatta kalma savaşını, antibiyotiklere direnç geliştirerek kazanır. Özellikle hastanelerde oluşan dirençli bakteriler insanların sağlığını tehdit etmekte ve ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Sadece hastanede değil toplum içinde de oluşabilen antibiyotik direnci, önemli sağlık sorunlarını beraberinde getirir. Direncin bir diğer kötü yanı da, bakteri bir antibiyotiğe direnç kazanınca, benzer antibiyotikler de o bakteriye etki etmez.

Antibiyotik genellikle sonradan kazanılsa da, bazen doğal olarak bakteride bulunabilir. Antibiyotiğin hedef molekülünün bakteride olmaması veya bakteri duvarının ilacın hedefe ulaşmasını engellemesi doğal direnç mekanizmalarıdır. İlk kullanıldığında etkili olan antibiyotik daha sonra etkili olmuyorsa buna kazanılmış direnç denilir. Bakteriler, antibiyotiklere karşı üç temel yolla direnç geliştirir. İlacın hedefindeki molekül değişikliğe uğrayabilir; ilacın bağlandığı molekülün yapısında meydana gelen değişiklik sonucunda antibiyotik bağlanamaz ve bakteri üzerindeki öldürücü etkisini gösteremez. Bazen de hedef molekülün yapısı değişmez, antibiyotik bağlanır, ancak bakteri aynı işlev için alternatif bir yol geliştirdiği için hedef molekül önemsizleşir. Bakteri direncindeki ikinci mekanizma, bakterinin oluşturduğu bir protein yoluyla ilacı etkisiz hale getirmesidir. Son olarak, bakteri içerisine giren ilaç miktarını azaltır. Bunu iki yolla yapar: Hücre zarının yapısını değiştirerek ilacın içeri girmesini engeller veya içeri giren ilacı dışarı atmanın yolunu bulur. Bakterilerin bu tür dirençleri geliştirmedeki en önemli yardımcısı mutasyonlardır. Her 10^5 - 10^{10} bölünmede bir, bakterinin genetik yapısı değişir. Farklı genetik yapıya sahip bakteriler arasında antibiyotiklere dirençli olanlar yaşamaya ve çoğalmaya devam eder.

Bazı bakteriler, antibiyotik direncini oluşturan genleri plazmid denilen, kendi genetik yapısından farklı oluşumların içinde saklar. Penisilin türü antibiyotiklerin yapısındaki beta-laktam halkasını parçalayan beta-laktamaz enzimini kodlayan genler plazmid içerisinde korunur. Plazmidler, bakterinin genetik yapısından bağımsız olarak çoğalan yapılardır. Plazmidler, diğer bakteri türlerine de geçerek onların antibiyotiklere direnç kazanmasını sağlar. Örneğin *N. gonore* adlı bakterinin ürettiği ve penisilinleri etkisiz hale getiren penisilinaz molekülünü yapan plazmid, H. influenza bakterisine geçerek onların da penisiline karşı direnç geliştirmesini sağlar. Bakteri DNA'sıyla plazmidler arasında dolaşan, kısaca gezgin DNA parçaları olan transpozanlar da antibiyotik direnci açısından önemlidir. Transpozanlar, ampicilin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklin ve trimetoprim gibi ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açar. Özellikle çok kısa süre içerisinde, birden çok ilaca dirençli (multipldrug resistance) bakterilerin oluşmasında ve yayılmasında transpozanların önemli rolü vardır.

Beta-laktamaz

Molekül ağırlığı 29 bin civarında olan beta-laktamaz, antibiyotiğin beta-laktam halkasındaki bir bağın ayrılmasına yol açarak ilacı etkisiz hale getirir. Stafilokok, shigelle ve klebsiella bu enzimi üreten bakterilerin başında gelir. Esas olarak penisilin grubu ilaçlara dirençten sorumlu olan beta-laktamaz ilk olarak 1948'de tespit edildi. Penisilin türü antibiyotikler bu tarihe kadar % 100 etkiliydi. Ancak, bakterilerin beta-laktamaz oluşmasıyla, penisilinler özellikle yoğun bakım hastalarında hayati sorunlara yol açan bazı stafilokok mikroplarına karşı etkisiz hale geldi. Daha sonra metisilin denilen bir penisilin türevinin geliştirilmesiyle bu mikroba karşı zafer kazanılsa da bu geçici oldu ve bakteriler metisiline de direnç geliştirmeyi başardı. Beta-laktamaz enzimlerini kodlayan TEM-1 ve SHV-1 genlerindeki tek bir amino asit değişikliği, bu bakterilerin yeni antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını sağladı. Halen plazmidler içinde taşınan 50'den fazla beta-laktamaz enzimi bilinmektedir.

Antibiyotik Kullanımının Temel İlkeleri

Antibiyotik kullanımında bazı temel ilkelere uyulmaması, hem kişinin tedavisini aksatır hem de dirençli bir bakteri kolonisinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu nedenle bazı ilkelere uyulması gerekir. En önemlisi, hastalığa yol açan bakterinin tespit edilmesidir. Mikrobiyolojik tetkiklerle, hastalıktan sorumlu bakteriler çoğunlukla tespit edilir. Örneğin idrar veya boğaz kültürü, buradaki bakterilerin varlığını gösterebilir. Eğer enfeksiyona yol açan bir bakteri tespit edilemezse, akla virüsler, mantarlar veya başka mikroorganizmalar gelmelidir. Boğaz ağrılan bir kişinin boğaz kültüründe bakteri üremese, hastalığa virüslerin yol açtığı kabul edilir. Bu tür durumlarda antibiyotik kullanmaya gerek yoktur.

Hastalığa yol açan bakteri tespit edildikten sonra, bu bakteriye hangi antibiyotiğin en çok faydayı sağlayacağı belirlenir. Antibiyogram denilen bir çalışmayla, bakterinin duyarlı olduğu antibiyotik saptanır. Tedavi için, bakterinin duyarlı olduğu antibiyotikler arasında, kişinin alerji öyküsüne ve genel sağlık durumuna göre hastaya en uygun olanı seçilmelidir. Bilişsizce başlanan antibiyotik tedavisi, hastalığı tedavi etmeyeceği gibi, kişinin bu antibiyotiği bir daha kullanmasını engelleyecek bir direnç oluşumuna da yol açar. Hastalığa yol açan bakterinin ve buna yönelik uygun antibiyotiğin tespit edilmesi de yeterli değildir. Aynı zamanda, bu ilacın uygun dozda ve yeterli süreyle verilmesi gerekir. Uygun doz ve tedavi süresi, hastalığın şekline, şiddetine, hastanın yaşına, kilosuna ve organların (örneğin böbrekler, karaciğer) işlevine göre değişir. Antibiyotiklerin uygun dozda ve uygun sürede verilmemesi, direnç oluşumundaki en önemli sebeplerden biridir.

Sonuç olarak, enfeksiyonlarda antibiyotik kullanım kararını, kültür ve antibiyogram sonucuna göre doktorun vermesi gerekir. Uygun antibiyotiğin, uygun doz ve sürede verilmesi, hastalığın tedavisindeki temel prensip olmakla kalmayıp antibiyotik direncini azaltacak olan en önemli önlemlerdir.

Penisilin -3D



Kaynaklar

- Kuyucu N., "Antibiyotik Direnci" *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2007, Özel Sayı 1:33-38
 Wiles JA., Bradbury BJ., Pucci MJ., "New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010" *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2010, 20:1295-319.
 Martinez M., Silley P., "Antimicrobial drug resistance" *Handbook of experimental pharmacology*, 2010, 199:227-64.
 Drawz SM., Bonomo RA., "Three decades of beta-lactamase inhibitors", *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23:160-201.
 Ünal S., "Rasyonel antibiyotik kullanımı", *ANKEM Dergisi*, 2005,19(Ek 2):180-181