

İKİNCİ YARI BAŞLIYOR

GOLLER, YİNE BAKTERİLERDEN Mİ GELECEK, YOKSA YENİ ANTİBİYOTİK VE TEKNİKLERDEN Mİ?

Günümüzde bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç, insan sağlığı için en büyük tehlikelerden birini oluşturuyor. Bu durum, bilimadamlarını yeni antibiyotiklerin yanı sıra, bakterilerin antibiyotiklerin etkisini azaltan ya da yok eden enzimlerini baskılayacak bileşikler bulmak gibi çeşitli taktikler geliştirmeye itiyor. Ancak, ikinci antibiyotik çağında, yapılan yeni araştırma sonuçları uygulamaya geçirilene kadar, izlenmesi gereken en mantıklı yol, antibiyotikleri akılcı kullanarak, bakterilerin direnç geliştirme hızını yavaşlatmak ve hâlâ kullanabildiğimiz az sayıdaki antibiyotikğin etkinliğini mümkün olduğu kadar korumak.

Antibiyotiklere, yarım yüzyıl önce keşfedildiklerinde, hatta çok değil, beş on yıl öncesine kadar mucize ilaçlar

gözüyle bakılıyor, kimsenin aklına bunların etkinliğinin tehlikeye gireceği gelmiyordu. Bu nedendir ki, ilaç şirketleri yeni antibiyotik geliştirme çabasından vazgeçtiler. Ancak, biz daha çok kullandıkça, bakteriler onlardan kurtulmak için mekanizmalar geliştirdiler ve daha çok direnç kazandılar. Mikrop dünyasının acı gerçeğiyle yüz yüze kaldık. Ama yine de hükümetler, doktorlar, ilaç ve gıda endüstrileri halk sağlığını korumak için yaklaşımlarını değiştirmediler. Sonuç olarak hayatımızı kurtaran ilaçları teker teker kaybettik. Yeni ilaçlar gelmeyince, eczane rafları neredeyse boş kaldı. Dolayısıyla tedavi masrafları ve zaman kaybı giderek arttı ve ne yazık ki bir zamanlar tedavi edilebilen enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümler görmeye başladık. Örneğin, tüberkülozun çok

dirençli türünün tedavisinde kullanılan ilaçlar, dirençsiz türünün tedavisinde kullanılan ilaçlardan yaklaşık 100 kat daha pahalı. Yüksek fiyatlar, dünyanın bazı kesimlerinde ilaçların ulaşılabilirliğini azalttı, tedavi şansını yok etti.

1940'lı yıllardan beri, antibiyotiklerin yaşam sürelerini uzatma yolları aranıyor ve ilaç şirketleri, yeni mucize ilaçlar geliştirmeleri için destekleniyor. Bakterilerin direnç mekanizmaları geliştirmeleri son derece doğal. Ancak, eski antibiyotiklerin bir kısmı, ne yazık ki kontrol edebileceğimiz nedenlerden etkinliklerini yitirdiler: ilaçların insanların tedavisinde ve tarım ve hayvancılıkta aşırı tüketilmesi, uygun olmayan hastalıklar için kullanılması ve kullanım şekillerine uyulmaması gibi. Şimdiki durum mu? Hastanelerde en-

feksiyonlara neden olan bakterilerin yaklaşık % 70'i (belki daha da fazlası) bu enfeksiyonların tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan en azından birine dirençli. Bazılarıysa, elimizdeki tüm antibiyotiklere direnç geliştirmiş durumda. Bunların tedavisinde ancak ya deneme aşamasındaki ya da oldukça zehirli ilaçlar kullanılabilir.

Direnç Geliştirme Yolları

Antibiyotikler, hastaya zarar vermeden bakteri hücrelerini öldüren ya da en azından büyümelerini yavaşlatan bileşikler. Bir antibiyotik tek başına tüm bakterileri etkilemesi mümkün değil. Örneğin, eritromisin gibi, doğal penisilin ve makrolitler, bağırsak bakterisi *E. coli* ve akrabalarını etkileyemiyor. Neredeyse geçirimsiz olan, tüberkülozun sorumlusu *Mycobacterium tuberculosis*'e, yalnızca bir avuç dolusu ilaç karşı gelebiliyor. Bakterinin kendine özgü direnci, her bir antibiyotik spektrumunu belirliyor. Geniş spektrumlu antibiyotikler pek çok tür mikroba karşı etkiliyken, dar spektrumlular yalnızca birkaç türü kontrol altında tutabiliyor. Ancak, antibiyotiklerin varlığına karşın yaşamaya ve çoğalmaya devam eden bakteriler de var. Aslında bazı bakteriler, antibiyotiklerin keşfinden çok daha önceleri, doğal ortamda bulunan antibiyotiklere direnç geliştirmişler. Doğal olarak dirençli olmayanlarsa, bunu farklı yollardan gerçekleştirebiliyorlar. Ancak sözkonusu antibiyotik direncinden kasıt, belli bir ilaçla daha önceleri öldürülebilen organizmaların, aynı ilacın bulunduğu ortamlarda artık gelişip büyümeye devam edebiliyor olması. Bir hastanın kanında ve dokularındaki antibiyotik derişimi hastalık yapıcı organizmayı artık etkilemiyorsa, bu türün direnç geliştirdiğine karar veriliyor.

Mutasyon ve gen aktarımı en iyi bilinen direnç geliştirme yolları. Mutasyonla bakterinin DNA'sında ya da genetik materyalinde değişiklikler oluyor. Bu değişiklikler de bakterinin antibiyotiklere karşı savaşılabildiğini ya da onu etkisiz hale getirebilmesini sağlıyor. Pek çok dirençli organizma bu mutasyonlar sonucu ortaya çıkıyor.

Bu, özellikle tüberküloza yol açan mikroplar için böyle. Beklenmeyen, direnç sağlayan genlerin çok hızlı bir şekilde ortaya çıkıp birikmesi; kısa sürede üç ya da daha fazla antibiyotik karşı dirençli türlerin oluşmasıyla sonuçlanıyordu. Ayrıca, bazı bakterilerin, doğal olarak antibiyotik üreten türlerdekiyle aynı direnç genlerine sahip oldukları da farkedildi.

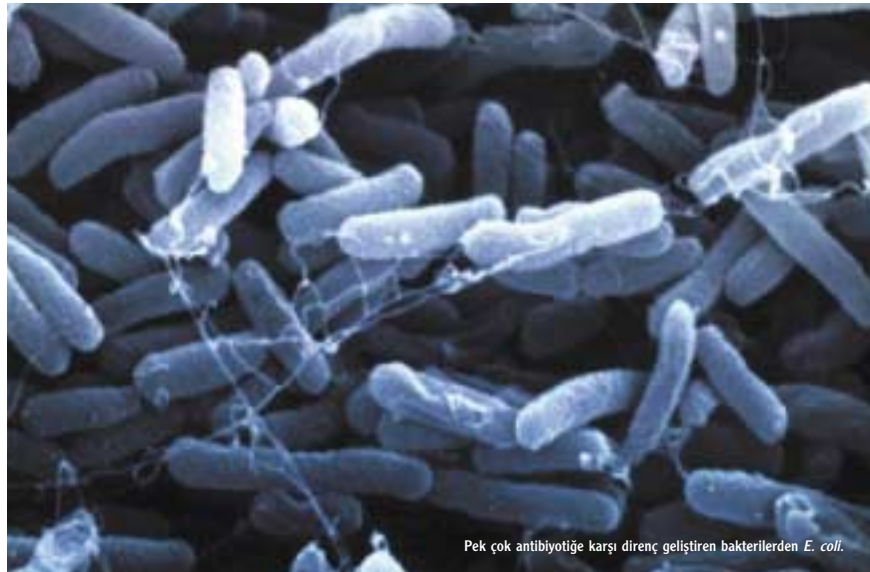
Gen aktarımındaysa, bakterilerin hızla üreyerek yeni nesil bakterilere dirençli genleri yaymaları sözkonusu. Bu şekilde dirençli genler kuşaktan kuşağa geçerken, ortaya farklı antibiyotiklere direnç geliştirmiş çok-dirençli türler de çıkabiliyor. Bakterilerin ayrıca, yatay gen transferi yoluyla da genlerini birbirlerine aktarabildikleri biliniyor. Bu şekilde bakteriler, dirençli komşu bakterileri sayesinde, antibiyotik direnci kazanabiliyorlar. Dirençli genler, mutasyona uğramış ya da doğrudan antibiyotik üreten türlerden yayılabilir. Bu tür genler de, tek bir hücre içinde toplanarak, çok-dirençli mikropları oluşturabiliyor.

Direnç genleri genelde "plazmid" denen küçük DNA moleküllerinde taşınıyor. Ancak bakterilerde, antibiyotik direncini sağlayan genlerin yanı sıra, zararlı bileşiklerin girişini engelleyen ya da bunları dışarı pompalayan savunma mekanizmaları da bulunuyor. Bu mekanizmalar, belli sinyaller karşısında harekete geçerek, bakterileri kısa bir süreliğine pek çok ilaca karşı dirençli hale getirebiliyor. Örneğin *E. coli*'de bu mekanizmalardan en azından iki tanesi biliniyor. Bu hare-

kete geçirici sinyaller oldukça çeşitli: aspirinin aktif bileşeni salisilat, istilacı bakterileri öldürmek için beyaz kan hücrelerince salınan süperoksit radikalleri gibi. Bu sistemleri sürekli hareket halinde tutan mutasyonlar, sürekli bir çoklu dirençle sonuçlanıyor.

Zehir ve direncin, bakterilerdeki aynı mekanizmanın ürünleri olduğu da ortaya çıkmaya başladı. Zararlı bileşikler bakteri hücrelerinden dışarı atan pompalar, hücreleri safra tuzlarından da arındırabiliyor. Böylece, bakteri antibiyotiklerden korunduğu gibi, bağırsak sisteminde de yaşamaya devam edebiliyor. Bu çok dirençli bakteriler yüzünden hastalıkların çok daha uzun sürmesi, bu bakterilerin daha fazla insana bulaşıp yayılmasını ve salgın hastalıklara yol açmasını sağlıyor. Bu şekilde dirençli bakteri, hem zor denetleniyor hem de daha zararlı oluyor.

Bakterilerin antibiyotiklerin karşısında yaşamda kalmalarını sağlayan başka bir stratejileri de var: Koloniler halinde bir araya gelerek biyofilm oluşturmak. "Mikrop şehri" denebilecek, bu karmaşık, çok katlı ve pek çok türü barındıran yapılar, bakterilerin hareketsiz, nemli bir yüzeye tutunmalarıyla geliyor. Biyofilmler, geliştirdikleri mekanizmalarla, bağışıklık sisteminden kolayca kurtulabiliyorlar ve bağımsız dolaşan hücreleri çok çabuk yok edebilecek kimyasal işlemleri atlatıp hayatta kalabiliyorlar. Dolayısıyla, neden oldukları enfeksiyonlar da oldukça inatçı oluyor. Biyofilmlerin gelişmesi oldukça yavaş olmasına karşın,



Pek çok antibiyotik karşı direnç geliştiren bakterilerden *E. coli*.

neden oldukları enfeksiyonların tekrarlama riski çok ve kökünden yok edilmeleri oldukça zor.

Biyofilmlerdeki küçük alt topluluklar, antimikrobiyal maddelerin varlığına dayanabiliyor ve antimikrobiyaller ortamdaki çekildiklerinde, büyüyüp gelişmeye devam ediyorlar. Gerçek bir dirençten çok, bir inada benzetilen bu durum, antibiyotik tedavilerinin başarısız olmasına neden oluyor. Özellikle de biyofilm, protez ya da sonda gibi yabancı cisimlere yapışmışsa. Bu inatçılığın mekanizması tam olarak bilinmiyor; ancak antibiyotiğin biyofilmin içine yavaşça yayılması, bazı hücrelere savunma mekanizmalarını çalıştırmaları için yeterli süre veriyor. Biyofilmler aynı zamanda, dirençli genlerin aktarılması amacıyla, yatay gen transferi için de ideal ortamlar. Ancak, biyofilmlerin yapısının ayrıntılarını öğrenmeye başladıkça, onları altetme yönünde umudumuz da artıyor. Örneğin, yakın zamanda, *pseudomonas aeruginosa*'nın biyofilm oluşumuyla, antibiyotik direnci ve hassasiyeti arasındaki ilişkiyi düzenleyen bir proteini keşfedildi. *P. aeruginosa*'nın enfeksiyona neden olan türlerinin biyofilm oluşturma yeteneği ne kadar fazlaysa, genlerinin ilaca dirençli olma olasılığı o kadar az oluyor. Ayrıca, biyofilm oluşturan türlerin, oluşturmayanlardan farklı olarak, plazmid taşımadıkları da fark edildi.

Yeni Direnç Örnekleri

En rahatsız edici direnç vakalarından biri, özellikle hastanelerde pek çok enfeksiyona neden olan *Staphylococcus aureus*'un bir türünün de vankomisine direnç kazanması. Çünkü vankomisine, *enterococcus* ve *staphylococcus*'un neden olduğu enfeksiyonlara karşı son silah olarak bakılıyordu. Vankomisin dirençli *enterococcus*, zaten bir halk sağlığı sorununa dönüşmüş durumdaydı ama yakın zamana kadar ilaç *S.aureus*'a karşı etkiliydi. Ancak 2002 Temmuz'unda, bu tehlikeli mikrobu ilk vankomisin dirençli türünün ortaya çıkışı doğrulandı.

Akılcı Kullanım

Antibiyotik kullanımı antibiyotik direncini artırdığından, tüm dünyada bu ilaçların tüketim hızının önüne geçilmesi gerekiyor. Akılcı kullanım için verilen savaştan bazıları kazanılmış durumda. Dünya genelinde diğer ilaçların satışı artarken, antibiyotik satışları azalıyor. Antibiyotik kullanımına yönelik yasalar çıkartılıyor ya da değiştiriliyor. Aynı amaçla antibiyotiklerin tarımda bilinçsizce ya da serbestçe kullanımı da engellenmeye çalışılıyor.

İnsanların tedavisinde kullanılan çok daha fazla antibiyotik, yıllardır çiftlik hayvanlarının büyümesini hızlandırmak için yemlere ekleniyor, meyve ağaçları ve diğer sebze ve tahıllara da böcek ilacı olarak püskürtülüyor. Örneğin ABD'de, Gıda ve İlaç Dairesi'ne göre, insanları tedavi etmekte kullanılan antibiyotiğin yaklaşık 10 katı tarım ve hayvancılıkta kullanılıyor. Bu uygulamalar, enfeksiyon sıklığını azaltsa da aslında çiftçilerden çok ilaç şirketlerine yarıyor. Kötü olan, antibiyotiklerin umarsızca kullanımının, hayvanlarda da bakteri direncine neden olması ve oluşan dirençli genlerin gıdalarla insanlara da aktarılması. Örneğin florokinolon dirençli *kampilobakter*'in neden olduğu enfeksiyonların çoğunun, büyük olasılıkla florokinolon antibiyotiklerinin kümes hayvanlarında kullanımına bağlı olduğu saptanmış. Bu yüzden, hayvan yemlerinin antibiyotiklerden arındırılması, zafer için önemli bir adım. Elbette hayvanlarda ortaya çıkan enfeksiyonlar için veterinerlerin de antibiyotiğe ihtiyacı olacak; ancak, en azından insanlar için kritik önem taşıyanların hayvanlarda kullanımına izin verilmemesi gerekiyor. Tavuk üreticileri, sağlıklı hayvanlarda antibiyotik kullanımını azaltmaya başlamış, çünkü başlıca fast-food şirketleri tıbbi öneme sahip antibiyotiklerle beslenmiş tavukları satın almama kararı vermişler. 1997'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), insanlar için kullanılan antibiyotiklerin

etkinliğini azaltıyor, hatta yok ediyorsa, hayvanlarda büyüme düzenleyici olarak kullanılan antimikrobiyal maddelerin kullanımına son verilmesini önermişti. 1998'deyse Avrupa Birliği, insanlarda kullanılan antibiyotiklerin, hayvanlarda kullanımını yasaklamıştı.



Antibiyotiklerin akılcı kullanımı için gösterilen çabalar, genelde akademik etkinliklere dayalı. Buralarda yapılan konferansların ve yayınların, pahalı ilaç reklamlarıyla ve ilaç şirketlerinin doktorları her çeşit antibiyotiğin reçetesini yazmaya iten stratejileriyle rekabet etmesi gerekiyor. Bu nedenle, dünya çapında antibiyotik kullanımının kısıtlanmasını sağlamak için, ilaç şirketlerini de düzenlenen kampanyalara dahil edebilmek çok önemli. Bu da, araştırmaların, hızla gelişen dirençli ilaç sektörünü de olumsuz etkileyeceğini kanıtlanmasına bağlı.

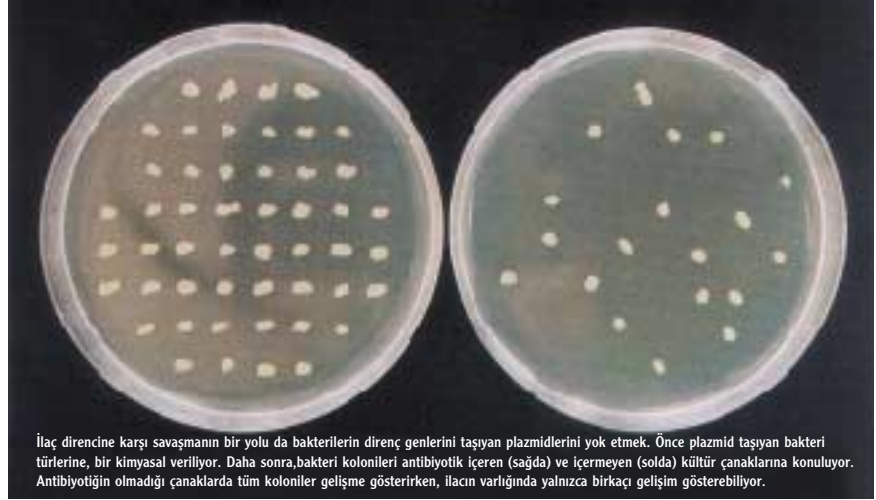
Aslında pek çok kanıt, antibiyotik kullanımının, bakterilerde direnç gelişimini ve bu direncin kısa sürede yayılmasını sağlayan "seçici baskıya" neden olduğunu gösteriyor. Antibiyotikler, mikropları seçici baskıyla ölmeye ya da adapte olmaya zorluyor. Adapte olanlar, başka bakterilere de aktarabildikleri direnç genlerini taşıyorlar. Ayrıca, antibiyotiğe dirençli genler, diğer yararlı özellikleri kodlayan genlere de fiziksel olarak bağlı olabiliyorlar. Bu özelliklerden birini tercih eden seçici baskı, ona yakın olan diğerlerini de çaprazlama seçiyor. Yani, antibiyotiklere dirençli genleri taşıyan bakteriler, dezenfektanlardan, diğer zehirli bileşiklerden ve ozon gibi çevresel streslerden de korunabiliyorlar.

Diğer yandan, direncin çok ender olarak kaybolduğunu gösteren bir sürü çalışma, akılcı kullanım politikalarından, direnç problemini çözmeye yönelik sonuçlar beklemememiz gerektiğini, bu uygulamaların yalnızca yeni direnç mekanizmalarının doğuşunu yavaşlatacağını gösteriyor. Yani, bu strateji ancak, daha büyük stratejilerin bir parçası olarak kabul edilebilir.

Geçtiğimiz 15 yıl boyunca yoğun bir şekilde kullanılan florokinolon ailesi de tehlikede olanlardan. Bu gruptaki ilk ilaçlardan biri, antraks (şarbon) bakterisi *Bacillus anthracis*'a karşı etkili tek ilaç sanılan, meşhur siprofloksasin. Artık, yeni kuşak florokinolonlar var. Bunlar, penisilin ve eritromisine karşı giderek dirençli hale gelen ve solunum yolları enfeksiyonlarına neden olan *Streptococcus pneumoniae* gibi bakterilere karşı kullanılıyorlar. Florokinolonların ilginç özelliği, bunlara oluşan direncin, antibiyotiklerin hedeflediği enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanması ve bu genlerin yatay olarak transfer edilmesinin oldukça güç olması. Ancak 2002'de, bir gram negatif bakteride, bir plazmidin neden olduğu, ilk florokinolon direnci belirlendi. Plazmidin kodladığı proteinin, hedeflenen enzimi ilaçların etkisinden koruyabileceği keşfedildi. Bu mekanizmanın florokinolon dirençli bakteriler arasında ne kadar yaygın olduğu ve ne kadar başarılı olacağı henüz bilinmiyor; ancak görülen o ki, bakteriler yaşama bağlanmak için yatay gen transferinde yeni yollar buluyorlar.

İmipenem ve meropenem, yalnızca hastanelerde ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, çok geniş spektrumlu iki antibiyotik. Yakın zamana kadar bu ilaçlar, çoklu direnç gösteren bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlara karşı çok değerliydi. Ancak, sayıları gittikçe artan türleri, son umut olan antibiyotikleri bastırma yönünde yavaş yavaş geliştireyorlar. Bu tür bakterilere örnek olarak *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gösterilebilir. Bu fırsatçı bakteriler, hastanın bir yarası olduğunda ya da bağışıklık sistemi zayıfladığında, kendilerini gösteriyor.

Tüberküloz tedavisi için de yeni ilaçlara ihtiyaç var. Yıllar boyunca en azından gelişmiş ülkelerde bu hastalığın artık yok olduğu düşüncesiyle, yeni bir tüberküloz ilacı bulmak için neredeyse hiç çaba harcanmamıştı. Ancak 1990'ların başında, vakalardan yaklaşık %10'unun iki ya da daha fazla ilaca dirençli çıktığı New York City salgınından sonra, tüberküloz yeniden dikkatleri üzerine çekti. *Mycobacterium tuberculosis*, birkaç tabakadan oluşan bir hücre duvarıyla çevrili, oldukça



İlaç direncine karşı savaşmanın bir yolu da bakterilerin direnç genlerini taşıyan plazmidlerini yok etmek. Önce plazmid taşıyan bakteri türlerine, bir kimyasal veriliyor. Daha sonra, bakteri kolonileri antibiyotik içeren (sağda) ve içermeyen (solda) kültür çanaklarına konuluyor. Antibiyotik olmadığı çanaklarda tüm koloniler gelişme gösterirken, ilacın varlığında yalnızca birkaç gelişim gösterebiliyor.

dayanıklı bir mikrop. Bu tabakalardan birinin, pek çok ilacın hücre içine girmesini engelleyen, balmumunu andıran bir yapısı var. Pek çok antibiyotikten korunmalarının başka bir nedeni de, bağışıklık sistemi hücrelerinin içinde ve oldukça yavaş gelişmeleri; bu yüzden de tedavisinin çok uzun süre (ortalama 6 ay) kesintisiz sürdürülmesi gerekiyor. Yakın zamana kadar dört beş tüberküloz ilacı yararlı olabiliyordu; özellikle de iki ya da üçü birleştirilerek kullanıldığında. Ancak çoklu direnç geliştikçe, seçenekler de tükenmeye başladı. Tüberküloz, dünya çapında yılda yaklaşık 2 milyon insanın ölümüne yol açmakla birlikte, yoksul kesimin hastalığı olarak kabul ediliyor.

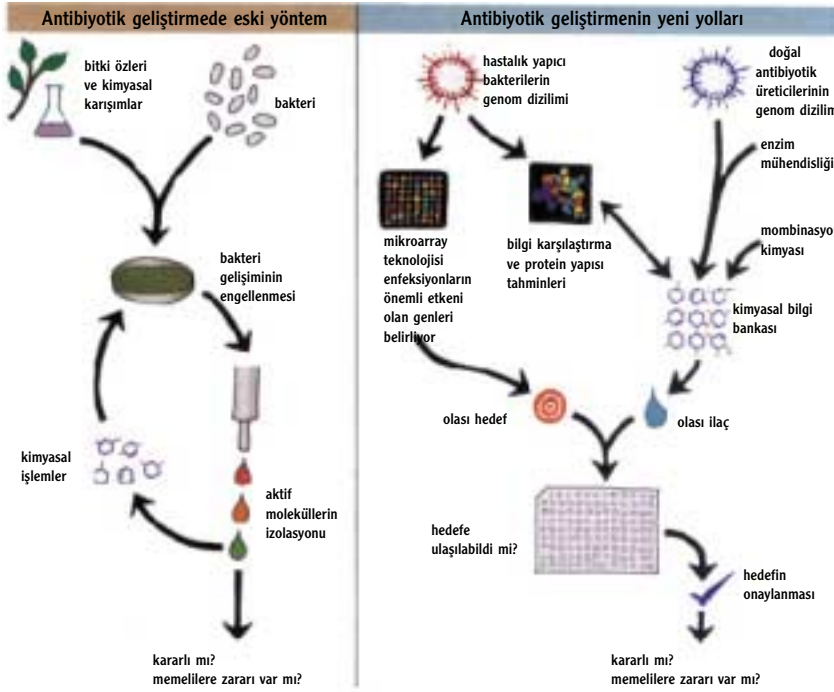
Bazı bilimadamları, direnç evriminin bakteriyel plazmidlerin biyolojisine bağlı olduğunu savunuyorlar. 20 yıl kadar önce, plazmidlerini kendiliğinden kaybeden bakteri hücrelerinin yaşamda kalmalarını engelleyen, karmaşık bir sistem keşfedilmişti. Plazmid taşıdığı iki genden oluşan bu sistemde, genlerden biri zehirli bir proteini, diğeryse bu proteinin üretimini engelleyen bir RNA kodluyor. Plazmid hücrenin içindeyken zehirli protein asla üretilmiyor. Ancak plazmid kaybolduğunda, zehirli proteini kodlayan mesajcı RNA, baskılayıcı RNA'dan daha fazla yaşıyor. Sonuç olarak, protein üretiliyor ve hücre ölüyor. Bilimadamları, benzer sistemlerde, plazmid kaybolduğunda antibiyotiklerin hücreyi öldürebileceğini söylüyorlar.

Belki de unutulmaması gereken şey, çoğu antibiyotikğin bakteriler için asla yeni bir madde olmadığı. Antibiyotik çağından önce toplanan bakteri örneklerinin hemen hiçbiri antibiyotiklere dirençli değil. Ancak, bazı bilimadamları, penisilin gibi bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotiklerini etkisiz kılan enzimleri sağlayan genlerin ya da bunlara çok benzer enzimlerin milyonlarca yıldır plazmidlerde bulunduğunu söylüyorlar. Bu bilimadamlarına göre, plazmidlerle antibiyotikler arasındaki ilişki insanlığın kendisinden çok daha eski zamanlara dayanıyor. İnsanların tek yaptığıysa, fazlaca antibiyotik kullanarak, bu türden etkileşimleri çok daha sık rastlanan bir olay haline getirmek.

tiklere dirençli değil. Ancak, bazı bilimadamları, penisilin gibi bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotiklerini etkisiz kılan enzimleri sağlayan genlerin ya da bunlara çok benzer enzimlerin milyonlarca yıldır plazmidlerde bulunduğunu söylüyorlar. Bu bilimadamlarına göre, plazmidlerle antibiyotikler arasındaki ilişki insanlığın kendisinden çok daha eski zamanlara dayanıyor. İnsanların tek yaptığıysa, fazlaca antibiyotik kullanarak, bu türden etkileşimleri çok daha sık rastlanan bir olay haline getirmek.

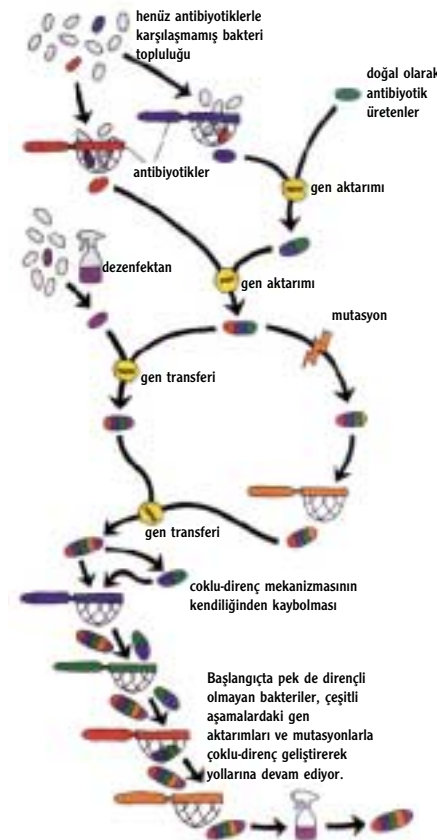
Yeni İlaç Arayışları

Son zamanlara kadar yeni antibiyotik arama çalışmaları, 40 yıllık stratejilerle yapılıyordu. Bu yöntemde, bitki, hayvan ve bakteri özleri ya da sentetik moleküller gibi birkaç kaynaktan alınan bileşikler, seçilen mikroorganizmaların büyümesini engellemeleri açısından test ediliyordu. İncelenmeye değer bulunan bileşikler, gerek aktif bileşenin izolasyonu, gerekse kararlılık ve zehirlilik açısından daha fazla inceleniyordu. Aralarından umut veren moleküller ya da bunların biraz değiştirilmiş formları, öncelikle klinik öncesi sonra da klinik denemelerde kullanılıyordu. Bunların hareket mekanizmalarının yanı sıra bakteriler ve insanlarla etkileşimlerini kapsayan diğer önemli ayrıntıları, ilaçlar kullanıma girdikten sonra keşfediliyordu. Kuşkusuz pek çok açıdan başarılı olan bu stratejiyle, yalnızca bakterilerin büyümesini tümüyle durduran ya da öldüren bileşikler keşfedilmişti. Bakterinin kendisine zarar vermeden, yalnızca zarar verici yetilerini kısıtlayan bileşikler gözden kaçmıştı.



şimdilerde, hastalık yapıcı bakterilerin tam genom dizilimlerine ulaşmaya başladıkça, bunlara dayalı yeni yöntemler geliştirilmeye başlandı. DNA ve protein dizilimleri, zehirli bakterilerdeki olası ilaç hedeflerini gösterebilir. Bu hedeflerin, insanların ve diğer memelilerin genomlarında bulunmaması gerekli. Ancak, seçilen hedeflerin laboratuvarlarda onaylanması ve bakteri proteinlerinin belirli etkinliklerini engelleyen bileşikleri belirlemek amacıyla, tahlil yöntemlerinin de geliştirilmesi gerekiyor. Aday bileşikler, kararlılıklarının ve etkinliklerinin artırılması amacıyla biraz değiştirilebilirler. Araştırma, çok sayıda bakteri türünde paylaşılan hedefler bulunarak geniş spektrumlu ajanlara ya da yalnızca birkaç organizmada bulunan hedeflere bakarak dar spektrumlarına doğru yöneltiler. Minyatür ve robot teknolojisindeki gelişmeler, deneysel bileşiklerden çok küçük miktarlar kullanılarak birkaç gün ya da saat içinde eleme yapmaya olanak sağlıyor. Bu stratejilerden doğan yeni antibakteriyel ajanlar, klinik denemelere girmek üzere.

Genom çalışmaları, aşı araştırmalarına da yardımcı olabilir. 2000 yılında menenjitte neden olan *Neisseria meningitidis*'in genomunun ortaya çıkarılması, bu organizmaya karşı gelebilecek aşı adaylarının belirlenebilmesini sağladı. Bu tür çabalar sonu-



cunda henüz bir aşı geliştirilememiş olmasına karşı, yaklaşım oldukça umut verici.

Mikropları öldürmeye çalışmaktan zararlı etkilerini yok etme fikri, eski bir fikir olsa da yeni teknolojiler bu fikri de uygulanabilir hale getiriyor.

1970'lerde enfeksiyonlarla savaşta ilk adımın, zararlı bakterilerin dokulara yapışmasını engelleyen bileşikler olduğuna inanılmış, ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı olmamıştı. şimdiyse, enfeksiyon sırasında devreye giren genler, yeni teknolojiler sayesinde belirlenebiliyor. Yeni enfeksiyon giderici ilaçlar için bu genler ideal hedefleri oluşturuyor. Bu ilaçların, hâlâ kullanılmakta olan antibiyotiklere oranla önemli avantajları olabilir. Ancak, hangi genlerin uygun hedef olduğuunu belirlemek ve etkinliklerini saptamak gerçekten zor. Zehirli genler, genelde laboratuvar koşullarında devreye girmiyor. Ayrıca, zehirli engellemek enfeksiyonları önlemek için sağlam bir yol olsa da, hare-

Eski ve Yeni Antibiyotikler

Bugün 5000'den fazla antibiyotik madde biliniyor. Sürekli üretim ve kararlılıkta yaşanan sorunlar zamanla çözüldü ve antibiyotikler ucuz ve güvenilir ürünler haline getirildi. Enzim faaliyetlerine dayalı ilk antibiyotik grubunu, 1944'te başlıca amino asitlerden oluşan ikinci grup, peptid antibiyotikler izledi. Daha sonra metisilinler, vankomisinler, aminoglikosidler, makrolidler, cephalosporinler, kinolonlar, lipopeptidler, glikopeptidler ve diğerleri yola çıktı.

Mutasyon, canlıların çeşitli koşullara uyum sağlamalarına neden olan seçici baskıyı şart koştuğundan, bakterilerin direnç geliştiren antibiyotiklere uyum sağlayacakları aslında tahmin edilmeliydi. 1990-1998 yılları arasında belirlenen bakteri direnci sayısı 30.000'lerden 50.000'lere çıktı. 1962'den yakın zamana kadar yalnızca var olan antibiyotikler üzerinde küçük değişiklikler yapılması, bu artışı körükledi. Çünkü bakteriler bir ürüne geliştirdikleri direnci çok kolay bir şekilde tüm sınıfa uyguladılar.

"Yeni" olarak nitelendirilen eski kimyasalların hafifçe değiştirilmiş formları arasında 1950'lerde keşfedilen cephalosporinlerin üçüncü ve dördüncü kuşakları, 1940'lardan gelen aminoglikosidlerin ikinci kuşakları, ve 50 yıl önce keşfedilen makrolidlerin yeni versiyonları yer alıyor. Patenti 1960'lı yıllarda alınan kinolonların gelişmiş türevi olan florokinolonlar da 1980 başlarında pazara ulaşmıştı.

Eski ilaçları geliştirme stratejisi hâlâ devam etse de, tehditler, araştırmacıları ve ilaç şirketlerini yaklaşık 20 yıl süren uykudan uyandırdı ve daha önce hiç kullanılmamış, tümüyle yeni bileşikleri bulmaya itti. Gerçekten yeni olan ilaçlar arasında oksazolidinonlar ve evernominisler yer alıyor. Bu ilaçlar, *pneumococcus*, *enterococcus* ve *staphilococcus* gibi gram pozitif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları hedef alıyor.

Kim Ne Yapabilir?

Toplum sağlığı açısından bakıldığında, antibiyotiklerin gereksiz kullanımı oldukça tehlikeli ve bir o kadar da maliyetli. Oysa, çok az yan etkileri olduğundan, çoğu antibiyotiğe, yararı dokunmasa bile zararı olmayacak ilaçlar gözüyle bakılıyor ve tereddüt etmeden bolca kullanılıyor. Örneğin sık seyahat edenlere ishal önleyici antibiyotikler yazılıyor. Pek çok hastanenin acil servisinde, daha bir enfeksiyonun varlığı bile belirlenmeden antibiyotik uygulanıyor. Bu tür uygulamaların kişiye yararı olmasa bile, dirençli bakterilerin yararına olduğu kesin.

Bakterilerle savaşta o kadar katıyız ki, bize sıkıntı veren bu organizmaları tümüyle yok etmek için antibiyotiklere yüklenip duruyoruz. Tıpkı pek çok temizlik ürününe dezenfektan katma çabamızda olduğu gibi. Oysa bazı sağlık uzmanlarına göre antibakteriyel sabunların ya da deterjanların kullanımının toplum sağlığına yararlı olduğu yönünde bir kanıt bulunmuyor. Bu uzmanlar, iyi bir sabun ve suyun pek çok durumda yeterli olacağı, antibakteriyel ürünlerin hastane ortamlarına, hastaneden yeni çıkmış hastalara ve bağışıklık sistemi tehlikede olanlara saklanması gerektiğini düşünüyorlar.

Gerekli durumlarda antibiyotik kullanırken de uymamız gereken kurallar var.

İlaç aldığımız süre boyunca kendimizi iyi hissetmeye başlasak bile, önerilen zamandan önce ilaç alımını bırakmamalı ve belirlenen saatlerde almaya özen göstermeliyiz. Aksi halde, tedavinin etkinliğini azaltmış, bakterinin de direnç geliştirme olasılığını artırmış oluruz. Ayrıca, gelecekte bu ve diğer ilaçların tedaviye yanıt vermesini de engelleriz. Çünkü, dozu tamamlanmamış antibiyotikler, bakterilerin canlı kalmasına ve enfeksiyonun tekrarlamasına neden olur. Üs-

telik canlı kalan bakteriler en dayanıklıdır. Yani, ikinci enfeksiyon, ilkinden daha şiddetli geçer. Ayrıca oluşan dirençli bakteri, hastanın ait olduğu topluluğa da geçebilir. Bu durumda en fazla risk taşıyanlar hastane çalışanları, evlerde hastabakıcılık yapanlar ve insanların sık sık hastalandığı ortamlarda bulunanlar. Bu insanların vücudunda dirençli mikropların oluşması olasılığı oldukça fazla.

Daha çabuk iyileştireceği düşüncesiyle doktorlardan ısrarla antibiyotik istenmesinin anlamsızlığına birkaç örnek verelim: Boğaz ağrılarının çoğu virüs kaynaklıdır. Yalnızca yaklaşık %15'i *Streptococcus* kaynaklıdır. Boğaz kültürüyle, rahatsızlığın bakteri kaynaklı olup olmadığı ve hangi antibiyotiğin işe yarayacağı belirlenebilir. Öksürük ve bronşit de çoğu zaman virüs kaynaklıdır. Çocuklarda sıkça rastlanan kulak enfeksiyonlarının da antibiyotik gerektirmeyen pek çok çeşidi vardır. Çocuklar soğuk aldığında, kulakta su birikir ve bu genelde hiçbir tedaviye gerek kalmadan kendiliğinden kaybolur. Genelde ateş, iştahsızlık, tedirgin uyku, ağrı gibi belirtilerle birlikte gelişmediği sürece, antibiyotiğe gereksinim duyulmaz. Ancak, viral gibi başlayan birkaç gün sonra bakteriyel enfeksiyonlara da dönüşebilir. Sinüs enfeksiyonları da virüslerden kaynaklanabilir. Sarımsı ya da yeşilimsi burun akıntısı da, her zaman için bakteriyel bir enfeksiyonun habercisi değildir.

Antibiyotikleri düzenli ve gerekli yerlerde kullanmaktan başka yapabileceğimiz şeyler de var. Örneğin, eski reçetelerden kalma antibiyotikleri başka hastalıklarda kullanmamak ve bunları tanıdıklarıyla paylaşmamak gerekiyor. Ellerimizi sık ve iyice yıkamak, elbette taşıdığımız dirençli bakterilerin başkalarına bulaşmasını en-

gellemede önemli bir önlem. Daha önceden olduğumuz aşılardan geçerliliğini koruyup korumadığını soruşturmakta, özellikle grip ve zatürree aşılardan yarar var. Sebze ve meyveleri iyi yıkamak, çiğ yumurta, az pişmiş et ve özellikle kıymadan kaçınmak ve gıdaları uygun ısıda saklamak gerekiyor. Çünkü kesim ve paketlenme işlemleri sırasında hayvanların üzerinde kalan bakteriler, mutfaklarımızın yolunu tutuyor. Pişirme işlemi çoğunu öldürse de, az pişirilmiş etler hâlâ bakterilere ev sahipliği yapıyor. Ayrıca çiğ et, tavuk ve balıkla temas eden diğer gıdalar da bakterilerden nasibini alıyor. Çoğu kimse, bu bakterilerden dolayı hafif ve orta şiddetli rahatsızlıklara yakalanıyor. Ancak, hastalanan insanlara, hayvanlarda kullanılan benzer ilaçlarla tedavi uygulanacağından ve dirençli bakteri bu kişiye zaten geçmiş olduğundan, ilaç etkili olamıyor.

Doktorlar, yazdıkları antibiyotik reçetelerini kısıtlayabilirler. Mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotikleri önerebilir, geniş spektrumlu ilaçları, eski ilaçlara direnç gösteren enfeksiyonlara saklayabilirler. Her hasta muayenesinden sonra ellerini yıkayabilirler. Hastaları antibiyotik direnci riski konusunda bilgilendirebilirler. Hastaların gerekli aşıları yaptırmalarını sağlayabilirler. Her durumda yapılamasa da kültür ve etkinlik testleriyle, enfeksiyonun bakteri kaynaklı olduğunu kesinleştirerek reçete verebilirler.

Hastanelerse, hastane personelinin daha sık ve uygun şekilde ellerini yıkamasında ısrarcı davranabilir, buraları sağlığa daha uygun bir duruma getirmek için çalışabilir, dirençli enfeksiyon taşıyan hastaları daha çabuk belirleyerek, diğer hastalardan ayırabilirler.

kete geçmiş bir hastalık yapıcıdan kurtulmak için yeterli değil. Öldürücü olmayan bu ilaçların etkinliklerini denemek bile, bakterilerin büyüyüp büyümediğini kolayca izlemek mümkün olmayacağından, tümüyle yeni teknolojiler gerektirecek. Ayrıca, zehir baskılayıcıların yalnızca birkaç organizmayı etkileyecek dar bir spektrumu olacağından, genelde iki üç gün alan enfeksiyon türünü belirleme yöntemlerinin de geliştirilmesi gerekecek.

Direnç savaşında, dirençli genleri taşıyan plazmidler de hedef olarak belirleniyor. Bu konuda, tıp dünyasına yeniden dönüş yapan bakteriyofajların (bakterilere saldıran virüsler) önemli katkısı olacak gibi. Bilimadamları, askorbik asitin (C Vitamini) bakteriyofajların kopyalanmasını durdurduğunu gösteren eski çalışmalara dayanarak ve bakteriyofajlarla plazmidlerin DNA'larının birbirine çok benzediğini

göz önüne alarak, askorbik asitin antiplazmid faaliyetlerini incelemişler ve oldukça iyi sonuçlar almışlar. Benzer faaliyetlerde bulunabilecek bileşikleri araştırdıklarındaysa, ilginç ilaç adaylarına ulaşmışlar. Bu yaklaşım belki yalnızca birkaç plazmid-bakteri bileşiminde yararlı olabilecek; ancak, dar spektrumlu ilaçlar bile tehlikedeki hastaları tedavi ederken çok değer kazanıyor. Ayrıca, bazı zehir belirleyici etkenler, özellikle plazmidlere bağlı. Bunların kararlılığını bozmak yararlı olabilir. Örneğin, antraks'a neden olan *Bacillus anthracis*'le, neredeyse tümüyle zararsız toprak bakterisi *Bacillus cereus* arasındaki ana fark, zehirli bir plazmid. Bu plazmid, araştırmalar için sıradışı bir hedef olabilir.

Bakterilere karşı verilen savaşta, antibiyotiklerin ilk keşfedildikleri yıllarda sanılanın tersine, ağır bir yara aldık. Artık, dayanıklı bakterilerin düş-

manlığının nasıl bir şey olduğunu gayet iyi biliyoruz; ama elimizde onları uysallaştırmak için kullanabileceğimiz moleküler mekanizmalara ait bilgiler de var. Hastaların, doktorların, araştırmacıların, ilaç şirketlerinin, tarım ve hayvancılık sektörünün ve bizlerin, elimizdeki silahların değerini bilememiş olmaktan ders almamız ve bakterilerin bir kez daha kitleleri öldürür hale gelmesini önlemek için hep birlikte çalışmamız gerekiyor. Maçın ilk yarısında karşı takıma ezildik. Umalım ki, ikinci yarıda atacağımız goller maçı kazanmamızı sağlasın.

Meltem Y. Coşkun

Kaynaklar:
Amabile-Cuevas, C.F., "New Antibiotics and New Resistance", American Scientist, Mart-Nisan 2003
<http://www.fda.gov>
<http://www.cspinet.org/ar/>
<http://www.acponline.org>
http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/wonderslife/project10_en.html