

Antibiyorezistans Oluşumu ve Sağlık Yönünden Getirdiği Sorunlar

Hülya SAĞMANLIGİL*

Kemoterapötik ilaçlara maruz kalan bakteri popülasyonları arasında karşılaşılan rezistans olgusu, insan ve veteriner hekimliğinde en fazla dikkat edilmesi gereken sorunlardan birisidir.

İlaça karşı dirençlilik, belli bir kemoterapötik ilacın etkisi altında, benzer hücrelerin üremesinin durduğu, yıkımlandığı veya inhibe edildiği koşullarda bir hücrenin yaşayabilme veya çoğalabilme bakımından geçici ya da sürekli bir kapasiteye sahip olabilesidir¹.

Tripanazomiazis sağıtımında Ehrlich tarafından etkili ilaçların uygulattı-maya konulmasından sonra, bazı tripanazomiazis olaylarının artık aynı ilaçlarla sağıtılmadığı anlaşılmıştır. Bundan başka bazı ektoparazitlerin denetim altına alınabilmesi için, banyo şeklinde kullanılmış olan arsenikli bileşiklerin önceden duyarlı olan bazı kene türlerine karşı etkili olmadığı görülmüştür. Bu olaylar ilaç rezistansının ilk ve ilginç birer örneğini oluştururlar. İlaç rezistansına, birçok protozoa, bakteri, mantar, virus ve insekt parazitlerde rastlanır².

İlaç rezistansı doğal veya kazanılmış bir özellik olarak ortaya çıkabilir:

a- Doğal rezistans: Mikroorganizmanın bir kemoterapötik ilaca maruz kalıp kalmadığı dikkate alınmaksızın türlerde veya suşlarda intrinsik bir olgu olarak belirir. *Proteus* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*; penisilin G, tetrasiklinler,

* Araş. Gör.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Farm. ve Toks. Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamidler dahil 1960'lardan önce sağtım alanına girmiş olan kemoterapötiklere doğal dirençlilik gösterirler^{2,3,4}.

b- Kazanılmış rezistans: Burada bakteri popülasyonu kemoterapötik ilaç ile ilk temas gelişinde (başlangıçta) ilaç bakteriler üzerinde etkilidir; ancak temas süresi boyunca ve yinelenen temaslar sırasında bakteri popülasyonunda ilacın antibakteriyel etkisine karşı dirençlilik gelişir. Dirençlilik, bakterinin kemoterapötiklere in vitro koşullar altında maruz kalması sonucu gelişebileceği gibi in vivo olarak, yani vücut içinde de gelişebilir^{2,3,4}.

c- Çapraz rezistans (Cross-resistance): Bir kemoterapötik çeşidine karşı duyarlılığını kaybeden bakteri türü, buna yakın kimyasal yapıda olan veya farklı yapıda fakat benzer etki mekanizmasına sahip bulunan diğer bir kemoterapötiğe de rezistans kazanabilir^{2,3,4}. Bu gibi ilgiler, temel olarak kimyasal yapı bakımından aralarında yakınlık bulunan (tetrasiklinler), (eritromisin-karbomisin-spiramisin-oleandomisin), (polimiksin-kolistin) gibi ilaçlar arasında görülür³. Ayrıca tetrasiklinlere rezistans kazanmış gram-negatif bakteriler, benzer etki mekanizmasına sahip olan kloramfenikola da genellikle rezistans gösterirler³.

d- Multipl rezistans: Bakterinin birden fazla ilaca karşı dirençlilik kazanmasının diğer bir şekli multipl rezistanstır. Bu, bakteride birden fazla rezistans geni bulunması nedeniyle yapısı ve etki mekanizması farklı ilaçlara karşı dirençlilik oluşması durumudur. 1963-1964 yıllarında İngiltere'de Salmonella typhimurium type-lizotip-9'un danaların epidemisi esnasında 1968 yılında Anderson tarafından analiz edilmiş ve multi rezistanslığa karşı giderek artan bir eğilim olduğu ortaya konulmuştur⁵.

Salmonella lizotip-204 ve buna bağlı olarak ikincil bir epidemi şeklinde ortaya çıkmış ve bu epidemi sonucunda, kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin ve sulfonamidlere dirençlilik birçok soruna neden olmuştur. Çünkü bu suş gittikçe artan bir şekilde kullanılan kemoterapötiklere (Ampisillin, kanamisin, trimetoprim ve furazolidon) dirençlilik doğmuştur⁵.

A.B.D.'nde yapılan bir çalışma sonucunda insan ve hayvanlarda izole edilen Salmonella typhimurium suşlarının % 30'unun bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu gözlenmiştir. Streptomisine dirençliliğin çok yaygın olduğu, tetraksikline ise gittikçe artan bir dirençlilik geliştiği belirlenmiştir. İzole edilen S. typhimurium ve S. newport suşlarının % 50'sinden fazlasının 4 antibiyotiğe dirençli olduğu ortaya konulmuştur. Tetrasiklin, kanamisin ve ampisilline dirençliliğin son yıllarda arttığı gözlenmiş; çoğu türlerde dirençliliğin R-plazmidleri aracılığı ile taşınmış olduğu bildirilmiştir. Ampisillin, streptomisin, sulfisoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol ve kanamisine dirençliliğin aynı mekanizma ile oluştuğu belirtilmiştir. İnsanlarda ampisilline dirençli suşların hayvanlarda ise tetrasiklin,

sulfonamid ve streptomisine dirençli suşların fazla oranda bulunduğu belirlenmiştir^{6,7}.

Hayvanlardan ve sığır sütlerinden izole edilen *Salmonella typhimurium* suşlarının tetrasiklin, karbenisilin, ampicillin, sulfametoksazol ve trimetoprime duyarlı olduğu bildirilmiştir⁸.

Her ne kadar mikroorganizmaların ilaca dirençli türlerinin oluşu kuşkusuz klinik olarak önemli ise de bu onun insidensi değişmez demek değildir. Penisilin, 40 yıldan daha fazla süredir kullanılmasına rağmen halâ *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonlarına karşı etkilidir. Benzer şekilde, *Streptococcus agalactiae*'nin neden olduğu mastitisin sağıtımında penisilinin kullanılması ile bu hastalığa neden olan etken olarak, bu mikroorganizmada önemli bir azalma görülmüştür; bugün ise *Staphylococcus aureus*, mastitisin önemli bir nedenini oluşturmaktadır^{9,10}.

Sığır mastitisine neden olan *Staphylococcus aureus*'un penisiline resistans suşları 1950'lerin ortasında % 40 iken 1960'da % 70'in üzerinde bir artış göstermiştir^{9,10}.

Enterobactericea türlerinin neden olduğu hayvan hastalıklarında ilaca rezistanslık önemli bir problem teşkil eder. Bunun gibi *E. coli*, *Salmonella*, *Mycoplasma gallicepticum* ve *Clostridium Welchii*'nin belirli bazı türleri de neden olmaktadır. Öte yandan *Pasteurella*, *Erysipelothrix rhusiopathia*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococci*'nin rezistan türlerinin bu bakterilerin yol açtığı hayvan hastalıklarında ilaçların yaygın olarak kullanılmasına rağmen yeniden ortaya çıkması olasılığı uzak değildir^{9,10}.

Campylobacter türlerinin antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Sığır, koyun ve kanatlı hayvanlardan izole edilen *Campylobacter* suşlarının tetrasiklin ve penisiline çok duyarlı; polimiksin B, novobiosin ve basitrasine çok dirençli olduğu bildirilmiştir¹¹.

İnsanlardan izole edilen *C. jejuni* suşları ile yapılan bir çalışmada¹¹, bu suşların novobiosin, basitrasin, vankomisin, trimetoprim ve rifamisine çok dirençli oldukları; eritromisin, klindamisin ve gentamisine ise duyarlı oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada eritromisine dirençli suşların klindamisine de çapraz dirençlilik gösterdikleri saptanmıştır.

İLACA DİRENÇLİLİĞİN OLUŞUMU

Bakteri toplumlarında, mutasyon ya da diğer genetik mekanizmalarla ilaçlara dirençli organizmler çıkabildiği gibi, ilaca direnç hali, ayrıca genetiğe bağlı olmayan bir olayın sonucu da olabilir.

A- İlaça direncin genetikle ilgili olan yolları:

Kazanılmış rezistans (1) Bakterinin kromozomlarında oluşan mutasyon sonucunda veya (2) Bakterinin ortamdan ya da diğer bakterilerden transdüksiyon, transformasyon ve konjugasyon olaylarından biri vasıtasıyla, rezistans yapan gen paketini alması (R plazmidleri aracılığı ile olan rezistans) sonucu meydana gelir. R plazmidleri bakteride sadece bir kemoterapötik ilaca veya onun yarıya benzerlerine değil, diğer bir veya birkaç ilaca karşı da rezistans (multipl rezistans) oluşturabilirler. Multipl rezistans özellikle transpozonlar aracılığı ile olan rezistans olayında görülür. Diğer bir önemli nokta, R plazmidlerinin ve transpozonların sadece bir bakteriden aynı türden diğer bir bakteriye değil başka türden bir bakteriye geçebilmesidir^{3,4,9,10,18}. Yeni ortaya çıkan ve penisilinaz salgılaması nedeniyle penisiline rezistans gösteren gonokoklarda bu durumdan sorumlu olan R plazmidlerinin, gonokoklardan Haemophilus influenza türü bakterilere de geçebildikleri gösterilmiştir. Sonuçta H. Influenza bireyleri de penisilinaz salgılar duruma geçmiştir^{4,9,10,18}.

B- İlaça direncin genetikle ilgili olmayan yolları:

İlaçların, bunlarla karşılaşan mikrop toplumunun tümünün dirençli hale gelmesi için gerekli bir uyarı olarak iş görebilecekleri ileri sürülmüştür. Bu tip bir "uyum" mekanizması pek seyrek de olsa önemli bir direnç oluşumundan sorumlu tutulabilir. Fakat çevre koşulları organizmin genotipinden bağımsız olarak ilaca dirençlilik nedeni olabilir. Örneğin: Metabolizmaları durgun olan mikroorganizmler ilaç etkilerine dayanabilirler. Fenotip bakımından "dayanıklı" olan bu gibi dirençli mikroorganizmler, ilaçla sağlığının başarısızlığında önemli olabilir^{3,12}.

Klinik uygulama yönünden ilaca karşı dirençlilik:

Dirençlilik konusunda belirtilmesi gereken pratik bir nokta, kemoterapide kazanılmış rezistans durumunun göreceli oluşudur. Şöyle ki, bir bakterinin belirli bir kemoterapötığe dirençli olması, klinik uygulama yönünden o ilacın olağan dozları ile plazma ve diğer vücut sıvılarında kolayca elde edilen konsantrasyonlarda bu bakteriyi inhibe edememesi demektir. İn vitro testlerde yukarıdaki anlama göre etkisiz bulunan bir kemoterapötik ilaç, aynı bakteriye bağlı idrar yolları enfeksiyonunda bazen etkili olabilir. Bunun nedeni, bazı kemoterapötik ilaçların konsantrasyonlarının, idrarda plazmadakine göre çok daha yüksek olabilmesidir.

Rezistansla ilgili diğer bir özellik, belirli bir bakterinin rezistans suşlarının sıklığının ülkeden ülkeye ve aynı ülkenin bölgeleri arasında ve aynı bölgede hastaneler ile hastane dışı yerler arasında değişiklik göstermesidir⁴.

İndonezya ve A.B.D.'nde kloramfenikola rezistan Salmonella typhimurium suşları fazladır. 1984 yılında insanlardaki izolelerde % 35 oranında hesaplanan S. typhimurium serotipi çok yaygın şekilde izole edilmiştir¹³.

Rezistans oluşmasının sağlık yönünden önemi:

1- Hayvansal orijinli bakterilerde ortaya çıkan antibiyorezistanslık, veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotiklerin terapötik ve profilaktik etkinliğini azaltmış ve aynı şekilde hijyenistler için de bu durum önemli bir sorun oluşturmuştur, çünkü bu bakteriyel rezistanslık insanlara da taşınabilmektedir. Kuzey Batı Amerika'da Salmonella izolelerine karşı antibiyotiklerdeki dirençlilik artışı gözlenmiştir. Olasılıkla bu artışların nedeni, yalnız insanlardaki antibiyotik kullanımını değil, aynı zamanda hayvanlarda sağıtım ve gelişimlerini hızlandırmak amacıyla antibiyotik kullanımınıdır⁶.

2- Sürekli yapılan sağıtımın başarısız kalmasına neden olur, mortaliteyi artırır⁴.

3- Sürekli uygulanan doz etkin olmadığı için dozun arttırılmasına ve sağıtım süresinin uzamasına yol açar; sonuçta hastada yan etki olasılığı ve sağıtımın parasal maliyeti artar⁴.

4- Henüz rezistans oluşmamış, yeni, pahalı ve kombine ilaçların kullanılmasını gerektirir, bu da sağıtımın maliyetini artırır⁴.

Bakterilerin rezistans kazanması olasılığını azaltmak için kemoterapötik ilaçları kullanırken, şu kurallara uyulmalıdır:

1. Hem normal mikrop toplumlarının ve hem de ilk basamak mutantlarının üremesini önlemek için ilaç kanda ve dolayısıyla etki yerinde yeterli derecede yüksek derişimlerinin elde edilmesine uygun miktarda kullanılmalı ve mümkün olduğu kadar optimal bir süre uygulanmalıdır. Etkisiz dozda ve gereğinden uzun bir süre ilaç verilmesi bakterinin rezistans kazanmasını kolaylaştırır⁴.

2. Birinci koşulun yerine getirilmesi amacıyla, olanak bulunan yerlerde ilaç uygulamadan önce hastalardan izole edilen bakteri ile duyarlılık testleri yapılarak, bu testlerin sonucuna göre kullanılacak ilaç saptanır. Özellikle Türkiye'nin çoğu yerinde olduğu gibi, veteriner hekimlik alanında duyarlılık testi yapma olasılığı yoksa, belirli bir enfeksiyonu yapma olasılığı en çok bulunan bakteri türleri iyi bilinmelidir. Duyarlılığı saptama amacıyla genellikle kullanılan "Disk testi" yaparken ve sonuçlarını değerlendirirken çok dikkatli davranmak gerekir. Disk testi ilaçların mikroorganizmlerin üremesini ne derece önlediklerini ölçer. Bu testin sonuçları vücut savunma kuvvetlerinin enfeksiyon etkenlerini elimine edebildiği hastalıklarda bu ilaçlarla alınan tedavi sonuçlarına uygunluk göstermektedir¹².

3. Bölgedeki çeşitli bakterilerde rezistans prevalansı iyi bilinmeli ve bu prevalans bölge laboratuvarlarında, mikrobiyologlar tarafından devamlı izlenmeli

ve belirli bir bölgede enfeksiyon çıkması halinde mikroorganizmlere karşı duyarlılık testleri yapıp sonuçlar hekime iletilmelidir⁴.

4. Olanak ölçüsünde dar spektrumlu ve bakterisid etkili kemoterapötikler kullanılmalıdır⁴. Sağıtım amacıyla tercih edilen geniş spektrumlu ilaçlar kullanıp birkaç mikroorganizme birden dirençlilik kazanma olasılığı yerine özellikle enfeksiyon çıkmış olan bölgelerde direkt etkili ve dar spektrumlu ilaçlar kullanarak rezistansın giderilmesine çalışılmalıdır.

Nedeni bilinmeyen hafif bir enfeksiyonda dahi geniş spektrumlu ilaçların rastgele kullanılması ve bundan dolayı normal floranın ortadan kalkması ile koruyucu özelliğinin azalması sonucunda geniş spektrumlu ilaçlara kolaylıkla rezistans gelişir. Ayrıca bakteriyostatik bir antibiyotik yerine bakterisit olanının kullanılması ile antibiyotiğe karşı oluşabilecek rezistanslığın ortadan kalkması amaçlanır.

5. Kemoterapötiklerin yoğun olarak kullanıldığı ve rezistans oluşmasına katkısı olan hastaneler ve kliniklerde kemoterapötiklerin kullanılışı belirli esaslara bağlanmalıdır. Dirençlilik kazanmış organizmlere karşı başarı ile kullanılmak üzere saklanması ve özellikle olur olmaz durumlarda kullanarak mikroorganizmlerin bu gibi ilaçlarla temas ettirilmemesi gerekir⁴.

6. Çapraz dirençlilik oluşturmeyen iki ayrı ilaç aynı zamanda verilebilir. Böylece ilaçlardan herbiri diğer ilaca karşı direnç oluşum hızını azaltır. Kombinasyondaki ikinci ilaç, yalnız birinci ilaca duyarlı mikroorganizmlere etkimekle kalmayıp, birinci ilaca doğal rezistansı bulunanların bir kısmını etkileyebilmektedir (Tüberküloz'un sağıtımında streptomisin ve izoniazid veya etambutalın birlikte kullanılması gibi).

7. Antibiyotikler kanatlıların tifo, pullorum ve paratifo enfeksiyonlarında geniş ölçüde kullanılmaktadır¹⁴. Antibiyotikler insan ve hayvanlarda enfeksiyöz hastalıkların sağıtımının yanısıra, özellikle çiftlik hayvanlarını ve kanatlı hayvanlara yemden yararlanmayı artırma; dolayısıyla büyümeyi hızlandırma ve korunma amacıyla da sağıtım altı dozlarda, hayvanlara verilmektedir^{5,13,15,16}. Gelişmeyi hızlandırmak amacıyla verilen antibiyotiklerden prokain penisilin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin kümes hayvanlarında kullanılmakta, ayrıca tetrasiklinler domuz ve danalara da yedirilmektedir. Böyle antibiyotikli yem ilaveleri kullanılan çiftliklerde dana ve domuzlarda sürgünlerin bir nedeni olan E. coli'nin rezistan suşları belirlenmiştir⁵.

Öte yandan, gram-negatif etki alanına sahip antimikrobiyal maddelerin sağıtım ve sağıtımtalı dozlarda kullanımları sindirim sistemi ve dokulardaki Salmonella türlerinin yok edilmesinde tamamen etkisiz görülmüştür^{13,15}.

Böylece, klinik veya gizli enfekte durumdaki hayvanların sindirim sisteminde bulunan Salmonella türlerinde antimikrobiyal maddelere karşı kazanılmış bir dirençliliğin şekillendiği belirlenmiştir^{15.16.17}.

8. Salmonella ve Shigella türleri gibi hayvanlardan insanlara geçebilen bazı bakteriler nedeniyle insanlarda da kemoterapötiklere karşı dirençlilik oluşmaktadır^{15.18}. Bu noktalar göz önüne alındığında, kemoterapötiklere karşı dirençlilik oluşmayacak bir şekilde antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalı ve bu tür kullanımda da yasal düzenlemelere uyulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. CEYLAN, S.: Veteriner Farmakoloji (Kemoterapi). U.Ü. Vt. Fak. Yay.: 1-6, (1988).
2. ŞANLI, Y.: Veteriner Farmakoloji (Kemoterapötik İlaçlar) A.Ü. Vet. Fak. Yay.: 412, (1988).
3. MEYERS, F.H., JAWETZ, E., GOLDFIEN, A.: Rewiev of Medical Pharmacology (6 th edition)...: 535-536, (1978).
4. KAYAALP, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Ulucan Matbaası.: 1, 478-485, (1984).
5. Antibiotherapie en Médecine Vétérinaire et Antibiorésistance en pathologie Animale. Rec. Méd. Vét. (Numero Special),: 159(6), 581-590, (1983).
6. NEU, H.L., CHERUBIN, C.E., LONGO, E.D., FLOUTON, B., WINTER, J.: Antimicrobial resistance and R-factor transfer among isolates of Salmonella in the Northeastern United States, a comparison of human and animal isolates.: J. Infect. Dis., 132, 617-622, (1975).
7. RYDER, R.W., A.A., BLAKE, CARTER, G.P., POLLAND, R.A., MERSON, M.H., MURLIN, A.C., ALLEN, S.D., BRENNER, D.J.: Increase in antibiotic resistance among isolates of Salmonella in U.S., 1967-1975., J. Infect. Dis., 142, 485-491, (1980).
8. RYAN, C.A., NICKLAS, M.K., HARGEETT BEAN, N.T., POTTER, M.E., MAYER, L., ENDO, T., LANGKOP, C.W., GIBSON, C., MCDONALD, R.C., KENNEY, R.T., PUHR, N.D., MCDONNEL, P.J., MARTIN, R.J., COHEN, M.L., BLAKE, P.A.: Massive outbreak of antimicrobial-resistan salmonellosis traced to pasteurized milk., J.A.M.A., 258-3269-3274, (1987).
9. GAMOD, L.P., UAMBERT, H.P., O GRADY, F.: Antibiotic and Chemotherapy (fifth edition), 262-271, (1981).
10. ALEXANDER, F.: An Intraduction to Veterinary Pharmacology (üçüncü baskı), 261-267, (1987).

11. DİKER, K.S.: Çeşitli hayvanlardan izole edilen *Campylobacter* türlerinin biyokimyasal ve serolojik özellikleri üzerinde çalışmalar. Doktora tezi., 38-39, (1984).
12. AKMAN, M., ÜLMEZOĞLU-E.: Tıbbi Mikrobiyoloji (Üçüncü baskı), 175-177, (1980).
13. COHEN, M.L., TAUXE, R.V.: Drug Resistant Salmonella in the United States: An Epidemiologic Perspective., Science., 234, 964-969, (1986).
14. ÇARLI, K.T.: Bursa bölgesindeki yumurta ve broyler tipi tavuklardan izole edilen *Salmonella* türleri üzerinde bakteriyolojik ve serolojik çalışmalar. Doktora tezi., 8, (1989).
15. BENNET, J.V.: Antibiyotik use in animals and human Salmonellosis., J. Infect Dis., 142, 631-633, (1980).
16. TIMONEY, E.F.: The epidemiology and genetics of antibiotic resistance of *Salmonella typhimurium* isolated from diseased animals in New York. J. Infect. Dis., 137, 67-73, (1978).
17. YOU-GIANG, G., JIN-YING, C.: Study on antimicrobial resistance and transferable resistance of *Salmonella* strains.: Chin. Med. J., 99, 808-811, (1986).
18. RANOFF, A.: Transference of antibiotic Resistance.: Canad. Med. Ass. J. 99(2), 79-80, (1968).