



Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Gelişimi

Dr.Öğr.Üyesi Emel MATARACI KARA

- Antibiyotikler ülkemizde ve dünyada **en çok kullanılan** ilaç grupları arasında yer almaktadır.
- Antibiyotikler, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan, klinik açıdan çok büyük önem taşıyan ilaçlardır.
- Antibiyotiklerin keşfi, insan sağlığı açısından önemli bir dönüm noktası olmuş ve bu ilaçların klinikte kullanılmasını takiben enfeksiyon hastalıklarına bağlı **mortalite ve morbidite oranları dramatik olarak azalmıştır.**

- Bununla birlikte antibiyotiklerin keşfiyle neredeyse eş zamanlı olarak, mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı **direnç** kazanabileceği ve gerekli önlemlerin alınmaması durumunda mevcut antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkisini kaybedeceği, dolayısıyla insanlığın **antibiyotik öncesi dönemle** yeniden karşılaşabileceği anlaşılmıştır.

- Antibiyotik direncinin klinik yansımasının korkulan boyutlara ulaşmasını engellemek için yapılacak girişimlerden birisi yeni antibiyotik ilaçların keşfi olarak değerlendirilmiş ve penisilinin keşfini takiben, bu alanda kısa süre içinde büyük gelişme sağlanmıştır.
- Ancak o dönemde de, direnç gelişiminin önüne geçilmediği sürece, insanlığın patojen mikroorganizmalarla savaşı eninde sonunda kaybetmeye mahkûm olduğu bilgisi endişe yaratmaya devam etmiştir.

- Nitekim yeni antibiyotik keşifleri son onlu yıllarda büyük ölçüde **yavaşlarken**, çoklu antibiyotik **direnci gösteren mikroorganizmalara rastlanma sıklığı önemli ölçüde artmış** ve antibiyotiklerin etkisini kaybettiği bir gelecek giderek daha yakında belirmeye başlamıştır.

Antibiyotik Direnci

- İlaçların belirli bir dozda oluşturduğu etkinin aynı dozda tekrarlayan kullanımlarından sonra azalması veya aynı etkiyi oluşturmak için daha yüksek dozda kullanılmalarının gerekliliği, ilaç etkisine karşı **direnç gelişimi** olarak tanımlanmaktadır.
- Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden sorumlu olan genler **spontan** ya da **indüklenen mutasyonlarla** veya **direnç genlerinin başka bakterilerden transfer edilmesiyle** kazanılmaktadır.
- Antibiyotiklere maruziyet durumunda bu direnç genlerini taşıyan bakterilerin hayatta kalma şansları daha fazla olduğu için, **doğal olarak seçilmekte** ve **bu genleri taşıyan bakterilerin ekosistemdeki varlıkları artmaktadır.**

- Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, antibiyotiklerin keşif sürecinin ilk zamanlarından itibaren bilinmektedir.
- Penisilini keşfeden Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülünü alırken yaptığı konuşmasında, laboratuvar ortamında mikroorganizmaların kendilerini öldürmeye yetmeyen dozlarda penisiline belirli bir süre maruz kalmaları durumunda penisilin direnci kazanacaklarını ve aynı durumun vücutta da geçerli olduğunu söylemiştir.

- Doğada **antibiyotik direnç genlerinin varlığının kökeninin** incelenmesine yönelik çalışmalar bu genlerin ve dolayısıyla bakterilerde gözlenen antibiyotik direncinin **insanların tedavi amaçlı olarak antibiyotikleri kullanmaya başlamalarından çok daha önce de var olduğunu** göstermektedir.
- Doğada antibiyotik varlığının antibiyotiklerin keşfinden çok daha önce de mevcut olduğu düşünüldüğünde bunun beklenen bir durum olduğu kabul edilebilir.

- Günümüzde antibiyotik direnç mekanizmaları bakterilerin evrimsel sürecinin bir parçası olarak kabul edilmektedir.
- Buna göre, antibiyotik direncinin hep var olduğu gibi her zaman da var olacağı ve etkisine karşı direnç olmayan bir antibiyotiğin olmadığı ve olmayacağı öngörülmekte ve antibiyotik direnciyle mücadele planının bu varsayım üzerinden gerçekleştirilmesi gerektiği kabul edilmektedir.

- Ayrıca, klinik açıdan önem taşıyan direnç mekanizmaları ve dirençli bakteri türlerinin zaman içinde değişiklik gösterebileceği düşünülmektedir.

Bu nedenlerle antibiyotik direncini önlemek için;

- belirli aralıklarla yeni antibiyotiklerin üretilmesinin;
- bu antibiyotiklerin belirli direnç mekanizmalarına spesifik olmalarının ve
- kullanımlarının sınırlı olmasının gerekliliği ortaya koymaktadır.

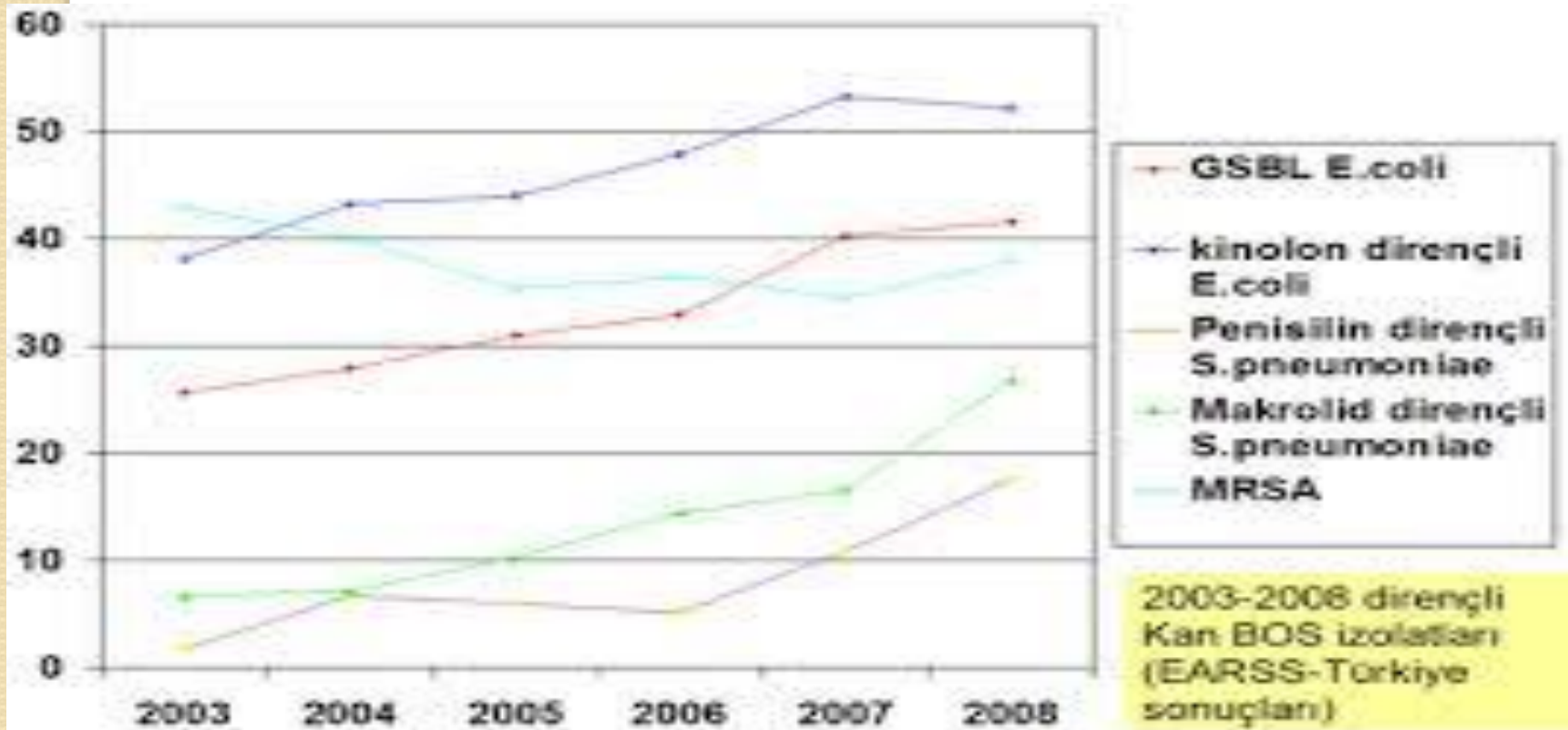
- Son yıllarda yapılan çalışmalar belirli bir bakterideki çoklu ilaç direncinin yanı sıra, tüm bakterilerdeki direnç faktörlerinin toplamından oluşan ve “**rezistom**” adı verilen direnç havuzu kavramına yer vermektedir.
- Bu havuzdaki bakteriler sadece patojen bakterileri değil patojen olmayan bakterileri de kapsamaktadır.

- Bu yaklaşım değişikliğinin altında yatan sebep, bakterilerin **direnç genlerini horizontal** olarak farklı bakteri türlerine aktarabilmeleridir.
- Rezistomun daha iyi anlaşılmasının, sadece içinde bulunan zamanda klinik açıdan önem taşıyan direnç mekanizmalarına yönelik değil, **gelecekte önem kazanabilecek yeni direnç mekanizmaları hakkında da fikir sağlayarak yeni ilaçların keşif sürecinde önemli faydalar sağlayabileceği** umut edilmektedir.

Mikrobiyolojide sürveyans

- Belirli mikroorganizmalarda çeşitli antibiyotiklere karşı direnç ait bölgesel verilerin toplanması, analiz edilmesi ve sonuçların dağıtılması aşamalarından oluşmaktadır.
- Antibiyotik direnç sürveyansı "**modern mikrobiyoloji**"nin önemli parçalarından biridir ve etkin bir sürveyans, antibiyotiklere direnci anlamak ve yayılımını kontrol etmekte esastır.

Sürveyans örnek tablo



ULUSAL HASTANE ENFEKSİYONLARI SÜRVEYANS AĞI

- T.C.

- SAĞLIK BAKANLIĞI

- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

- Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı

- **ULUSAL HASTANE ENFEKSİYONLARI**

- **SÜRVEYANS AĞI (UHESA)**

- **Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sisteminin (UAMDSS) amaçları**
- Ülkemizde kurulmuş olan UAMDSS antimikrobiyal direnç sorununun boyutlarını ortaya koyabilmek ve takip edebilmek amaçlarını taşımaktadır.
- **UAMDSS verilerinin ülke çapında politikalara etkisine örnek**
- *E.coli ampicilin R %70,8,*
- Eğer ampicilin duyarlı bir suş ise boşuna beta laktam inhibitörlü antimikrobiyaller tedavi amacıyla kullanılmamalı, raporda kısıtlanmalıdır.

Antibiyotik Devri

- 1930'larda **sulfonamidlerin** keşfi,
- 1928'de Alexander Fleming'in **penisilini** keşfetmesi
- 1940'da Oxford'lu 3 bilim adamı olan Florey, Chain ve Abraham'ın penisilini izole etmesi sonucunda,
- 1941'de ilk kez stafilokok-streptokok karma infeksiyonundan ölmek üzere olan bir polis memurunda penisilinin kullanılması ile antibiyotik devri başlamıştır.

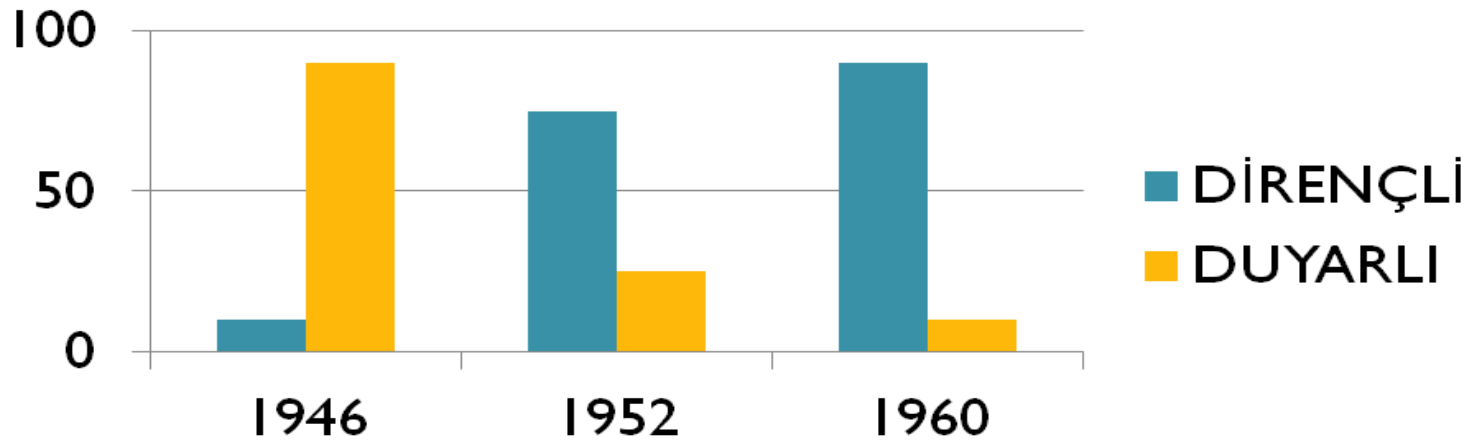
Antibiyotik Devri

- Ancak mikroorganizmalar bu savaşta yenilgiyi kabullenmemiş ve her yeni çıkan antibiyotiğe değişik yollarla direnç oluşturmayı sürdürmüştür.

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisinden korunabilme kapasitesine **direnç** denir.

ÖRNEK: 1940'lı yılların ortalarında penisilinin yaygın biçimde kullanıma girmiştir.

- 1946'da hastaneden izole edilen *S. aureus* suşlarının %90'ından fazlası penisiline duyarlı iken
- 1952'de duyarlılık oranı %25'e düşmüş,
- 1960'lı yıllarda toplumdaki izolatların %10'dan daha azı penisilin duyarlı olarak saptanmıştır.



Direnç gelişiminin tarihçesi;

- 1940-Safilokoklarda - Penisilin
- 1950-*M. tuberculosis*'de - Streptomisin
- 1953-Shigella'da - Çoklu ilaç
- 1965-*E. coli*'de - Ampisilin
- 1970-*P. aeruginosa*, *Klebsiella*'da - Çoklu ilaç
- 1983-*K. pneumoniae*'de - 3.Kuşak Sefalosporinler
- Son yıllarda - tüm dünyada birçok mikroorganizma

Antimikrobiyotik direncin önemi:

- Antimikrobiyotiklere dirençli mo.ların neden olduğu infeksiyonlarda;

1-hastalık daha şiddetli seyretmekte

2-hastanede kalış süresi artmakta

3-ölüm oranı yükselmekte

4-daha etkili ve pahalı ilaçlar nedeniyle tedavi maliyeti yükselmektedir.