

ANTİMİKROBİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞMESİ

Doç. Dr. Adile ÇEVİKBAŞ*

Bakterilerin antibiotiklere karşı direnç oluşturmaları, antimikrobik maddelerin kemoterapide uygulanmalarından sonra meydana gelen önemli güncel bir sorundur.

Eskiden beri kullanılmakta olan birçok kemoterapötik madde bugün etkisiz kalmaktadır.

Bugün kemoterapötik maddelerin gelişigüzel ve yaygın kullanımı dirençli mikroorganizmaların egemen olmalarını sağlamıştır ve bakterilerde direncin yayılması kolaylaşmıştır. Bu nedenle mikroorganizmaların çoğu etki spektrumları içinde buldukları kemoterapötiklerden etkilenmez hale gelebilmişlerdir. Bu direnç kazanma olayı ilacın sağıtıcı dozlarına karşı olmaktadır. İlacın dozu yükseltirirse mikroorganizmalar kemoterapötikten etkilenebilmektedirler.

Bilindiği gibi tıpta önemli olan; tedavide kullanılan ilaç dozlarına karşı mikropların durumudur. Bazı bakteri suşları bazı antibiyotiklere her zaman direnç gösterir. Bu olaya doğal direnç diyoruz. Aşırı ve gereksiz, antibiotik ve kemoterapötiklerin yaygın kullanımı sonucunda; duyarlı olan antibiotikler arasında da artan kullanıma bağlı olarak kazanılmış direnç oluşmaktadır.

Bakterilerde, kemoterapötiklere direnç mekanizmalarından söz etmeden

* M.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Nişantaşı-İST.

önce direncin kaynağı ve çeşitli direnç mekanizmalarıyla ilgili bazı genetik temellerden söz etmek istiyorum.

Mikroorganizmalarda oluşan direnç olayı daha çok genetik değişikliklere bağlı bir olaydır.

Bazı mikroorganizmalarda belirli bir süre için genetik değişmelere bağlı olmaksızın kemoterapötik maddelere karşı direnç görülebilir.

Bu nedenle mikroplarda ilaçlara karşı oluşan direnci iki şekilde tanımlayabiliriz.

1) Genetiğe bağlı olmayan direnç

2) Genetiğe bağlı direnç

a) Kromozomlara bağlı (kromozomal) direnç

b) Kromozom dışı yapılara bağlı (ekstrakromozomal) direnç

c) Çapraz direnç

1) Genetiğe bağlı olmayan direnç

Bilindiği gibi kemoterapötik maddelerin mikroorganizmalara etkisi o mikroorganizmanın metabolizmasının en aktif olduğu dönemde olmaktadır. Mikroorganizmalar latent ve stasyonere dönemlerinde çevre şartlarından daha az etkilenirler.

Örneğin; in vivo'daki tüberküloz enfeksiyonunda Mycobacterium tuberculosis organizmaya girdiği zaman bakteri virulansı ile organizmanın immun sistemi arasında bir sıra olaylar dizisi gerçekleşir. Çoğu kez mikroplar immun sistemin baskısı altında lenf bezlerinde canlı fakat metabolizmaları yavaş olarak kalırlar. Bu denge uzun yıllar devam edebilir.

Bu dönemde metabolizması inaktif durumda olan bu organizmaya yöneltilen ilaçlar (antitüberkülo) etkisiz kalmaktadır. Bu durumda onları tamamen ortadan kaldırmak imkansızdır.

Mikroplarla konak arasında denge bozulduğunda bakterilerin yeniden aktive kazanmaları halinde bakteriler yeniden ilaçlara duyarlı olabilirler.

Beta-laktam grubu antibiotiklerin bakterilerin hücre çeperine etki göstererek etkili olduğu bilinmektedir.

Örneğin; Penisilinlere duyarlı olan böyle bakterilerin herhangi bir nedenle

hücre çeperini kaybederek bakterinin L şekillerine dönüşmeleri sonucunda bakteriler artık penisilinden etkilenmez olurlar. Burada bakteri hücre çeperini kaybetmiştir. Bu nedenle penisilinden etkilenmemiştir. Burada antibiotiğin etki ettiği hedef, yani hücre çeperi kaybolmuştur. Olay genetik değil tamamen fenotiptir:

Fenotip bakımından dayanıklı olan bu gibi dirençli mikroorganizmalar kronik enfeksiyonlarda ve ilaçla tedavinin başansızlığında önemli olabilirler.

Birkaç nesilden sonra bakteri hücreleri L formundan tekrar bakterilerin orijinal şekillerine dönüşecek olurlarsa tekrar hücre çeperlerini kazanacaklarından penisiline tekrar duyarlık kazanabilirler.

Bu örnekler genetiğe bağlı olmayan dirence iyi bir örnek teşkil etmektedir. Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür.

2) Genetiğe bağlı direnç

Bütün canlılarda olduğu gibi mikroorganizmalarında tüm özellikleri ve işlevleri genlerin yönetimi ve denetimi altındadır. Bakterilerde direnç sağlayan genler bakteri kromozomunda veya plazmidlerde bulunurlar.

Bakteri kromozomu ve plazmidleri DNA yapısındadır. Kendi başlarına replike olabilirler.

Bakteri DNA'sının yapısında mutasyon olayı ile değişiklikler olabilir. Yine mikroorganizmalar arasında da çeşitli mekanizmalarla genler birbirine aktarılabilir. Aktarılan bu genler mikroorganizmanın kromozomuna bağlanabildiği gibi, sitoplazmada kromozom dışı elemanlar şeklinde de kalabilir.

Genlerde meydana gelen değişikliklerin ya da gen aktarımının bugün mikroorganizmalarda karakter değişikliklerine yol açtığı kanıtlanmıştır.

Bir bakteri toplumunda ilaca dirençli mutantlar oluşunca, bu mutasyon, transformasyon, transdüksiyon ya da konjugasyon yolu ile diğer bakterilere geçebilir. Doğada bu mekanizmalar aracılığı ile korozomozomal genlerin transferi muhtemelen çok seyrek olarak meydana gelmektedir.

Mikroorganizmalarda ilaca karşı duyarlı ve dirençli olma özelliği, bilindiği gibi genler tarafından yönetilmektedir. Bu genler bakteri kromozomunda bulunur veya kromozom dışı epizom ya da plazmitler ile bir bakteriden diğerine geçebilir.

Plazmid nedir? Plazmitler üzerinde genlerin sıralandığı kromozom dışı elmenlerdir. Bağımsız şekilde bölünerek çoğalırlar veya kromozom ile bütünleşebilirler. Üzerinde ilaçlara karşı direnç genleri taşıyan plazmitler buldukları organizmaları o ilaca karşı dirençli yaparlar. Plazmitler bakteriden bakteriye çeşitli yollarla aktarılabılır.

Özellikle gram negatif bakterilerde bulunan kromozom dışı bir plazmid antibiotiklere direnç genlerini taşır. Bu plazmitler R faktörü veya resistance transfer faktör olarak adlandırılır.

Bakteriden bakteriye direnç genlerini aktarımından sorumlu olan bu plazmit bakteri sitoplazmasında, ayrı bağımsız olarak bulunabildiği gibi direnç plazmitlerinden bir ya da bir kaç birleşik plazmit (epizom) şeklinde olabilir.

Bu bilgiler ışığı altında mikroorganizmalarda ilaca karşı oluşan direncin daha çok genetiğe bağlı direnç şeklinde olduğunu düşünebiliriz.

Genler kromozomlar üzerinde ya da kromozom dışında plazmitler şeklinde bulunabileceğine göre mikroorganizmalarda genetiğe bağlı ilaç direncinin kromozomal ve kromozom dışı direnç şeklinde olabileceği anlaşılmaktadır.

a) Kromozomal direnç;

Mikroorganizmanın kromozomunda mutasyon sonucu meydana gelen değişiklikler mikroorganizmanın antibakteriyel ilaçlara olan duyarlılığını değiştirir. Hedef bölgede değişiklik olur ve o kemoterapötiğe karşı direnç oluşur. Meydana gelen bu mutasyon sonucu ilacın bağlandığı reseptörler oluşamaz.

Başta streptomisin ve diğer bazı aminoglikozidler, eritromisin ve linkomisine karşı bu tür direnç görülebilir. Böylece içinde çok az sayıda dirençli mutantlar bulunan mikrop topluluğuna ilgili kemoterapötik madde verilirse duyarlı olanlar ölürlere ortamda dirençli olan mutantlar kalır.

Bunların çoğalması ile oluşan mikroorganizmaların tümü dirençli olurlar. Bu direnç olayı canlıda olacağı gibi organizma dışı bir ortamda (örneğin bir hastane ortamında) olabilir.

b) Kromozom dışı direnç

Bu direnç olayı plazmidlerle olmaktadır. Plazmitleri kısaca tanımlayacak olursak; bunlar bakteri kromozomundan ayrı, bakterinin yaşamı için gerekli olmayan özellikle ilgili genleri taşıyan kromozom dışı DNA molekülleridir.

Bağımsız bir şekilde bölünerek çoğalırlar veya kromozom ile bütünleşebilirler.

Üzerinde ilaçlara karşı direnç genleri taşıyan plazmitler buldukları organizmaları, o ilaçlara karşı dirençli kılarlar.

Plazmitler belirli enzimleri veya antijenleri oluşturma toksin yapma, belirli metal iyonlarına veya kemoterapötiklere direnç özellikleri için genler taşırlar. Bazıları 500'e ulaşan sayılarda gen taşır. Taşıdıkları genleri 4 grup altında toplamak mümkündür.

- 1) Esansiyel genler
- 2) Transfer genler
- 3) Diğer plazmidlerle veya kromozomla ilişkileri düzenleyen genler
- 4) Bakteri ile ortam arasındaki ilişkileri düzenleyen genlerdir.

Antibiyotiklere direnç sağlayan genleri taşıyan plazmitler "R" faktörü olarak adlandırılır. Aynı plazmitte direnç genlerinin dışında başka özelliklerle ilgili genlerde bulunabildiğinden bunlar için R faktörü yerine plazmid terimi kullanmak daha doğru olur.

Plazmitlerin bakteriden bakteriye aktarılması transdüksiyon yolu ile (bakteriyofaj) olur. Transdüksiyon olayı ile bu direnç genleri bakteriofajlar aracılığı ile dirençli bakteriden duyarlı bakterilere aktarılırlar. Bu şekilde dirençli bakteri sayılarında artış izlenir. Aynı şekilde ortamda bulunan duyarlı bakterilerin kemoterapötiklerin etkisi ile ortadan kalkması yalnızca dirençli bakteri topluluğunun oluşmasına sebep olur.

Plazmidler bir bakteriden bir bakteriye konjugasyon yoluyla aktarılabilir gibi, konjugasyon yapma özelliği olmayan bakterilerde transformasyon ve transdüksiyon yoluyla aktarılabilirler. Bu aktarılma türündeki suşlar, cins içindeki türler hatta farklı cinsten yer alan bakteriler arasında da olabilmektedir. Gram pozitif ve Gram negatif ayrımı bu geçişe engel olmayabilir. Direnç genlerini taşıyan bir plazmidin duyarlı bakteriye aktarılması ile bir anda bakteri 1-10 kadar antibiyotik direnç kazanabilir.

Plazmitten plazmite (translokasyon) ve plazmitlerden bakteri kromozomuna (transpozisyon) direnç genlerinin aktarılması ilaç direncini etkileyen önemli olaylardır.

Bakteriler arasında dirençlilik aktarımı, transpozon denilen genetik elementlerle de olabilmektedir.

Transpozonlar (sıçrayıcı genler) kendilerini bir DNA molekülünden bir başka DNA molekülüne aktarabilen DNA parçalarıdır. Transpozonlar hem plazmitte hem de bakteri kromozomunda bulunabilirler. Bu nedenle plazmitte bulunan bazı direnç genlerini taşıyan bir transpozon bakteri kromozomuna aktarılabilir. Bu şekilde plazmitte taşınan direnç genleri kromozom genlerine dönüşür veya kromozomdaki direnç genleri bir plazmide aktarılabilir.

Transpozonlar otonom olarak replike olmazlar. Bu nedenle kendi kendine replike olan bakteriofaj konak kromozomu ve plazmid gibi bir DNA molekülünde yer almak zorundadırlar.

Transpozonlar çoğunlukla Gram negatif bakterilerde bulunur. Tn harflerinin yanına bir rakam yazılarak gösterilirler. Bir transpozon bir DNA molekülünden bir başka molekülün uygun bölgelerine sıçrayabilir. İki ucu arasında gen veya genleri, yer aldığı DNA molekülüne aktarmış olur.

c) Çapraz direnç

Bir antimikrobik ilaca karşı direnç kazanmış mikroorganizmaların ayrı veya benzer mekanizma ile etki eden başka antimikrobiğe direnç kazanmaları haline çapraz direnç diyoruz. Çapraz direnç olayı kimyasal yapı bakımından birbirine yakın antimikrobikler arasında olabildiği gibi ayrı yapıda 2 antimikrobik arasında da meydana gelebilmektedir.

Mikroorganizmaların doğal olarak etki spektrumları içinde buldukları kemoterapötiklerin terapötik dozlarına karşı direnç kazanmaları olayına ilaç direnci diyoruz. Mikroplar yalnız bir ilaca karşı değil birçok ilaca karşı da direnç kazanabilmektedirler. Direnç mekanizması kemoterapötiklerin mikroorganizmalara olan etki mekanizmalarına karşı oluşmaktadır. Bugün bilinen direnç mekanizmalarını 4 grup altında inceleyebiliriz. Bakterilerde çeşitli kemoterapötiklere karşı direncin meydana gelmesinde bu mekanizmalar birlikte rol oynarlar.

Bu direnç mekanizmaları:

- 1) Antibiyotik bakteriyel hücreye girişinin engellenmesi
- 2) Bakterinin antibiyotik inaktive eden enzimler sentez etmesi
- 3) Antibiyotik hedef aldığı molekülün değişikliğe uğraması
- 4) Değişik metabolik yolların geliştirilmesi

şeklinde olmaktadır.

1- Antibiyotik bakteriyel hücreye girişinin engellenmesi

Bütün bakteriyel kültürlerinde, bakteriyel hücre duvarının değişikliğe uğraması nedeniyle yavaş üreyen ve bazı özelliklerinde değişiklik izlenen virulans azalmış bakteriyel hücrelerine rastlamak mümkündür. Bu değişiklikler bakteriyel hücre duvarının permeabilitesinde meydana gelen farklılıklardan ileri gelmektedir. Bakteriyel hücre duvarında meydana gelen bu geçirgenlik farklılıkları, kemoterapötik maddelere karşı nonspesifik düzeyde direnç oluşumuna neden olmaktadır. Bu şekilde direnç kazanma, özellikle tetrasiklin ve aminoglikozidlere karşı görülen dirençte gözlenir.

Tetrasiklinler aktif transport sistemi ile bakteriyel hücreye girerler. Gram negatif bakterilerde hücre duvarının porlarındaki bir değişiklik aktif transportu bir derece etkileyerek düşük düzeyde bir direnç neden olabilmektedir. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerde tetrasiklinlere direnç daha çok plazmitlerle sağlanır. En sık rastlanan tetrasiklin direnci transpozon T10 ile taşınanmıştır. Bu transpozon Gram negatif bakterilerdeki birçok R (direnç) plazmitlerinde bulunur. Tetrasiklin direnci indüklenen bir dirençtir. İlacın inhibitör konsantrasyonlarının altında bulunması ile ortaya çıkar. Çok defa bakteriyel MIC'ünü 200 kata kadar artırır. E.coli'de plazmitlerde taşınan en az 5 farklı tetrasiklin direnç geni saptanmıştır. (4) E. coli'de tetrasiklin direncinin belirlenmesi ile birlikte hücre duvarında 3 yeni protein sentez edildiği ve bu proteinlerin tetrasiklinlerin hücre içine girişini engelleyen yeni bir transport sistemi oluşturdukları bildirilmiştir. Bundan başka dirençli bakterilerde hücre içine alınan tetrasiklini hücre dışına pompalayan bir mekanizma da vardır. Farklı tetrasiklin molekülleri arasındaki ayrıcalıklar bakteride direnç oluşmasında önemli bir fark yaratmazlar.

Aminoglikozid direncine yol açan ve plazmitler tarafından kodlanan 3 grup enzim (asetiltransferaz, fosforiltransferaz ve adenililtransferaz) bilinmektedir. Bakteriyel periplazmik aralığında bulunan veya sitoplazma zarına bağlı olan bu enzimler, aminoglikozid molekülünün amino gruplarını asetilleyerek ya da hidroksil gruplarını fosforilasyon veya adenililasyona uğratarak az miktarda antibiyotik modifiye eder. Bu modifiye edilmiş az miktarda antibiyotik, aminoglikozidlerin bakteriyel hücreye girmesini sağlayan aktif transport sistemini işlemez hale getirir ve dış ortamdaki antibiyotik bakteriyel hücreye girmesini engeller.

Aminoglikozidleri modifiye eden enzimler S.aureus, S. faecalis, S. pyogenes, S. pneumoniae, Enterobacteriaceae, Pseudomonas bakterilerinde bulunur. Aminoglikozidleri modifiye eden enzimler ile ilgili genler, genellikle transpozonlarla taşınır. Bacteroides gibi anaerob bakteriler, oksijene bağlı transport sistemleri olmadığı için aminoglikozidlere direnç göstermezler.

2- Bakterinin antibiyotiği inaktive eden enzimler sentez etmesi

Bakteriler beta-laktam antibiotiklere (penisilinler, sefalosporinler) ve kloramfenikole direnç kazanmasında en etkin mekanizma, bu antibiotikleri inaktive eden enzim sentez etmeleridir. Bakterilerin çoğu beta-laktamaz enzimi üreterek penisilinler ve sefalosporinlerin etkilerini ortadan kaldırırlar. Beta-laktamazlar beta-laktam halkasını hidrolize ederek beta-laktam antibiotikleri inaktive ederler. Bakterinin meydana getirdiği bu enzim bakteri kromozomu veya bir plazmit tarafından kodlanabilmektedir. Birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteri, ayrıca *Mycobacterium* cinsindeki bakteriler beta-laktamaz oluşturur-tadırlar.

Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazlar genellikle ekzo enzimlerdir ve daha çok penisilin grubuna etkilidirler. Sefalosporinlere az etkili veya etkisizdirler. Gram + beta-laktamazları aç çeşitlidir; Serolojik olarak 4 gruba ayrılırlar. Plazmitler tarafından kodlanırlar ve indüklenen enzimlerdir. Aerop veya anaerop Gram negatif bakteri beta-laktamazları bakterinin peptidoglikan tabakası ile sitoplazma zarı arasında bulunan periplazmik aralıkta yer alır; Hücre duvarının porlarından geçen antibiyotiği inaktive ederek sitoplazma zarındaki penisilin bağlayan proteinlerle birleşmelerini engeller.

Enterobacteriaceae cinslerinde ve *Pseudomonas* cinslerinde indüklenebilen beta-laktamazlar bulunur. Bu enzimler birçok penisilinleri ve 1. ve 2. kuşak sefalosporinleri hidrolize eder ve bakteriye yüksek konsantrasyondaki antibiyotiğe dirençli kılar.

Enterobacteriaceae üyelerinde plazmitler tarafından kodlanan 12'nin üzerinde beta-laktamaz bulunmuştur. Bunların içinde en sık rastlanan TEM-1 beta-laktamazdır ve Tn4 transpozonunda taşınır. Bu beta-laktamaz *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* ve *H. influenza*'da bulunur.

Gram-bakterilerde kromozom veya plazmidce kodlanan, transpozonlarda taşınan, indüklenebilen veya konstitütif olarak sentez edilen ve substrat olarak değişik beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen çeşitli beta-laktamazlar bir arada bulunabilir ve çok çeşitli direnç modelleri sergileyebilirler.

Yine kloramfenikol de enzimlerle inaktive edilerek direnç kazanan bir antibiyotiktir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerce oluşturulan Asetil transferaz enzimiyle hidroksil grubu asetilenen kloramfenikol, 50s ribozomuna bağlanamaz ve bakterinin protein sentezi kloramfenikole rağmen devam eder. *S. pneumoniae* dışındaki bakterilerde bu enzim, plazmid tarafından kodlanır, bu enzim aynı zamanda pristinamisin, tiamfenikol ve fusik asidi de inaktive eder.

3- Antibiyotiklerin hedef aldığı molekülün değişikliğe uğraması

Mikroorganizmalar yapılarında bulunan ve antibiyotiklerin etkisi için hedef alabilen yapı birimlerinden birisinde değişiklik yaparak bu hedefi ortadan kaldırarak direnç kazanırlar. Antibiyotiklerin etkilediği molekül plazmit aracılığıyla veya kromozomal mutasyonla değişikliğe uğradığında molekülün antibiyotiğe etkisi kaybolur veya azalır.

Antibiyotiklerin hedef aldığı molekülde değişme ile oluşan direnç, daha çok penisilin ve sefalosporinler gibi beta-laktam antibiyotiklere karşı görülür. Beta-laktam antibiyotikler bakteri hücre duvarındaki bazı enzimatik proteinlere bağlanıp peptidoglikan zincirlerinin oluşmasını inhibe ederler. Penisilin bağlayan bu proteinlerde (PBP) mutasyonla meydana gelen bir değişiklik, antibiyotiklerin bu moleküllere bağlanmasını engeller veya azaltır ve bunun sonucunda antibiyotiklerin etkisine belli oranda bir direnç oluşturur.

Streptomisin bakteri ribozomunun 30 S alt ünitesindeki S 12 proteinine bağlanır. Bunun sonucunda ribozomal protein sentezini translasyon aşamasında engeller. Bu proteinin aminoasit dizisinde meydana gelen değişiklik streptomisinin bağlanmasını engeller ve bakterinin streptomisine direnç kazanmasına yol açar.

Yine bakteri kromozomunun 50 S alt ünitesinde değişikliğe yol açan kromozomal mutasyonla bakteri ribozomunun 50 S alt ünitesinde meydana gelen değişiklik nereden ile kloramfenikole de direnç geliştirmektedir.

Bakteride DNA'ya bağımlı RNA-polimeraz enziminin beta alt ünitesinde meydana gelen bir değişiklik Rifampisin'in enzime bağlanmasını engeller, bakteride bu antibiyotiğe karşı direnç gelişir.

S. aureus ve streptokokların 50 S ribozom alt ünitesinin 23 S RNA'sında plazmit aracılığı ile iki adenin nükleotidinin metilasyonu eritromisine yüksek düzeyde direnç oluşturur. Bu şekilde eritromisine direnç kazanan bakteri, diğer makrolidlere ve linkozamidlere de dirençli olur. Metilasyona sebep olan enzim, eritromisinle indüklenebilen bir enzim olduğundan diğer antibiyotiklere karşı çapraz direnç, eritromisinde kullanıldığı zaman ortaya çıkar.

4- Değişik metabolik yolların geliştirilmesi

Metabolizmalarındaki yer alan enzimleri bloke etmek veya kimyasal reaksiyonlara girerek etkili olan antibiyotiklere karşı bakteriler hedef olan, enzimlerini ya da metabolizmalarındaki kimyasal reaksiyon dizilerini değiştirerek di-

renç kazanırlar. Bu direnç kazanma sülfonamid ve trimetoprim direncinde önemlidir.

Örneğin; sülfonamidler antibakteriyel etkilerini paraaminobenzoat ve pteridini birleştirip dihidropteroat oluşturan dihidropteroat sentezat enzimini inhibe ederek gösterirler. Yapı benzerliği nedeni ile enzimle paraaminobenzoat yerine sülfonamid birleşir ve folat sentezi engellenir.

Trimetoprim de etkisini folat sentesinin daha ileri bir safhasında görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek gösterir Trimetoprim Mycobacterium ve Pseudomonas cinsleri dışındaki bakteri redüktazlarını inhibe eder. Bu plazmidin trimetoprime dirençli redüktaz enzimi sentezini sağlaması bakteriye direnç kazandırır. Trimetoprime plazmit direnci klebsiella, E. Coli, serratia türlerinden başka Salmonella ve Shigella türlerinde de saptanmıştır.

Sonuç olarak; Bakterilerde oluşan direnç mekanizması ile ilgili birçok veri özetlenmeye çalışıldı. Görüldüğü gibi bakterilerde çeşitli antibiotiklere karşı direnç sağlayan farklı mekanizmalar bulunmaktadır. direncin bakterinin kromozomu plazmit ve/veya transfzonlarla oluşturulabilmesi, direnç genlerinin çeşitli yollardan bir bakteriden diğerine tür ve cinse bakılmaksızın taşınabilmesi, direnç olayını görüldüğü gibi komplike hale getirmektedir.

Bu nedenle kemoterapötik kullanımı için hastalık etkeninin duyarlı olduğu ve enfeksiyon tipine göre, uygun özellikleri taşıyan antibiotikler, uygulanabilecek en yüksek dozlarda yeterli sürede kullanılmalıdır. Bu süre mikropları tamamen ortadan kaldırmalı ve gereksiz yere antibiotik kullanımından şiddetle kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1) Bilgehan, H; Kemoterapötik ilaçlara karşı direnç "Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Sistemi", s. 150-161, 1981.
- 2) Boyd, R.F., Hoerl, B.G.: Characteristics of extrachromosomal DNA (plasmids). Basic Medical Microbiology, 128-129 (1986).
- 3) Davies, J.: General mechanisms of antimicrobial resistance, Rev. Infect Dis., 1:23 (1979).
- 4) Eraksoy, H: Antibiyotiklere direnç mekanizmaları "Literatür, Antibiyotikler, s.12-14, 1988.
- 5) Foster, T.J.: Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal. Ions. In bacteria. Microbial Rev. 47: 361 (1983).

- 6) Lewis, M.J.: Resistance to antimicrobial agents. "Antimicrobial Chemotherapy (Eds. D Greenwood), s. 109, Bailliere Tindall, London (1983).
- 7) Willet, H.P.: Antimicrobial agents, "Zinsser Microbiology (Eds: W.K.Joklik, H.P. Willet, Century D.B.Amos) 18. Baskı" s.191, Appleton-Century-Crofts, Norwalk (1984).
- 8) Williams J.D.: Antibacterial substances used in the treatment of infections "Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity (Eds: G. Wilson, H.M. Dick) 7. Baskı Vol. 1: General Microbiology and Immunity" s. 97, Edward Arnold, London (1983).
- 9) Töreci, K.: Kemoterapötiklere direnç mekanizmaları. *Kükem Derg.* 9: 41, 1986.
- 10) Young, F.E., Mayer L.: Genetic determinants of microbial resistance to antibiotics, *Rev. Infect. Dis.* 1:55 (1979).