

ANTİBİYOTİKLERE MUKAVİM BAKTERİLERİN ÇOĞALMASI

Doç. Dr. ENVER TALİ ÇETİN

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü

GİRİŞ

İnfeksiyöz hastalıklara karşı birçok antibiyotikler kullanılmakta ve yeni antibiyotikler bulmak için devamlı araştırmalar yapılmaktadır. Şimdiye kadar 400 den fazla antibiyotik bulunmuştur ve bunlardan 20 kadarı tedavide kullanılmaktadır (1). Hemen her memlekette kullanılan antibiyotik miktarı çok fazladır. Meselâ Amerikada senelik istihsal 1500 ton civarındadır (1). Ankarada 6 hastanede 1 senede 163 kilo antibiyotik kullanıldığı bildirilmiştir (2). Biz de İstanbuldaki hastanelerde 1959 senesinde kullanılan antibiyotik miktarını araştırdık. 24 hastanenin kayıtlarından cem'an 306279 gr penicillin, 303066 gr streptomycin, 30361 gr chloramphenicol, 25703 gr oxytetracyclin, 18907 gr tetracyclin, 4919 gr chlorotetracyclin, 712 gr oleandomycin ve 438 gr erythromycin kullanıldığını öğrendik. Fakat hastanelerin hemen hepsi, ilâçların çoğunun hastalar tarafından temin edildiğine ve kullanılan antibiyotik miktarının kayıtlarda gösterilenin en az üç misli* olması icap ettiğine işaret etmişlerdir. Buna göre İstanbuldaki 24 hastanede bir senede 2000 kilodan fazla antibiyotik kullanılmış demektir.

Cemiyetlerde fazla miktarda kullanılan antibiyotikler infeksiyonların gelişiminde ve bakteri popülasyonunda değişmeler yapmaktadır. Antibiyotiklerin migroorganizmalara tesirleri in vitro ve in vivo tecrübelerle gösterilmektedir. Diğer taraftan antibiyotiklerin tesirleri tedavi edilen infeksiyonlarda kolaylıkla takip edilmektedir.

Antibiyotiklerin infeksiyonlara tesiri

Bakteriler dokuya girdiği anda organizmaya antibiyotik verilirse, bakteriler üreme imkânını bulamamakta ve vücudun müdafaa

vasıtaları ile yokedilmektedirler. Yaralanmalarda veya ameliyat esnasında dokulara giren bakterilere karşı antibiyotik kullanmakla infeksiyonlar önlenmiş olmaktadır. Bakteriler organizmada bir infeksiyona sebep olduktan sonra antibiyotik verildiğinde, infeksiyonun nevine göre, bazan çok kısa zamanda iyileşme husule gelmektedir. Meselâ lenfanjitler antibiyotiklerle süratle tedavi edilmektedir. Septisemilerde antibiyotik, bakterinin çoğalıp kana karışmasını önliyerek, birkaç günde iyileşmeyi temin etmekte ve tromboflebitlerin husulüne mani olmaktadır. Endokarditlerde ise vak'anın durumuna göre bazan iyiye, bazan kötüye doğru bir gidiş görülmektedir (3).

Organizmaya ekzotoksini veya endotoksini olan bakteri girdikten hemen sonra antibiyotik verilmeğe başlanırsa bakteri çoğalamamakta ve infeksiyon husule gelmemektedir. Buna mukabil antibiyotik infeksiyon husule geldikten sonra verilmeğe başlanırsa, bakterinin nevine göre, değişik neticeler görülmektedir. Ekzotoksin teşkil eden bakteri ile olan infeksiyonda antibiyotik husule gelmiş olan toksinlere tesir etmemektedir. Fakat bakterilerin çoğalması durdurulmakta ve yeni toksin husule gelmesi önlenmektedir. İnfeksiyon endotoksini olan *Salmonella typhi* gibi bir bakteri ile husule gelmişse, infeksiyonun başlangıcında antibiyotik verildiğinde, bakteriler çabucak tahrip edilmektedirler. Bakterilerin miktarı fazla olmadığından serbest kalan endotoksin de fazla değildir ve organizmaya bir tesir görülmemektedir. Böyle bir infeksiyonun ileri devrelerinde bakteri fazla miktarda çoğaldığında tedavi için antibiyotik verilirse, çok ağır ârızalar husule gelebilmektedir. Çünkü bakterilerin harap olması ile fazla miktarda endotoksin serbest kalmakta ve bunun tesiri ile komaya kadar giden büyük ruhi bozukluklar, hemorajiler ve âni barsak delinmeleri olmaktadır (4, 5). Mamafih her bakterinin endotoksini antibiyotik tesiri ile serbest hale geçmemekte ve bu ârızalar husule gelmemektedir. Meselâ *Escherichia coli* infeksiyonlarının ileri devirlerinde antibiyotik verildiğinde bu ârızalar görülmemektedir.

Organizmanın bağışıklık kazanmasında da antibiyotiklerin rolü vardır. Organizma bir bakteri ile ilk defa karşılaştığında infeksiyon husule gelmektedir. Bakteriler az sayıda ise veya fazla virülen değilse bu ilk infeksiyon hafif geçmekte fakat organizmada bağışıklık hasıl olmaktadır. Bakteri ile temasa geldiğinde organizmaya antibiyotik de verilirse, antibiyotiğin tesiri ile bakteriler harap olmakta ve temas müddeti kısa olduğundan organizmada bağışıklık

hususla gelememektedir. Organizma bu bakteri ile tekrar temasa gelirse bağımsıklık olmadığından şiddetli reaksiyonlar meydana çıkabilecektir. Fazla antibiyotik kullanılmayan geri kalmış topluluklarda şahısların patojen bakterilerle spontan olarak temas etme ihtimali fazladır ve şahısların çoğunda bunlara karşı bağımsıklık husule gelmektedir. Medeniyet seviyesi yüksek ve fazla antibiyotik kullanılan topluluklarda spontan infeksiyon ihtimali azdır ve şahıslarda bağımsıklık da görölmez. Bunlarda bağımsıklığın aşılarla temin edilmesi icap etmektedir. Antibiyotik sonradan olabilecek infeksiyonu tedavi için kullanılacaktır (3).

Antibiyotikler icap ettiğinde ve kâfi miktarda kullanılırsa infeksiyonlar çok defa kolaylıkla tedavi edilmektedir. Aksi takdirde mukavim suşların ve nevilerin seleksiyonu olmakta ve bunlar organizmaya yerleşmektedir.

Antibiyotiklerin diğer kullanılış yerleri

Antibiyotikler insan ve hayvanların infeksiyon hastalıklarını tedaviden başka maksatlarla da kullanılmaktadır. Etlerinden istifade ettiğimiz hayvanların gıdasına az miktarda antibiyotik ilâve edildiğinde hayvanlar daha çabuk büyüme, yumurtalardan civciv çıkma nispeti yükselmektedir (6). Bu tesirin neden ileri geldiği pek sarih değildir. Bazı yazarlar bunun barsak florası tarafından vitamin sentezinin artması neticesi olduğunu kabul etmektedirler (7). Yapılan çalışmalarda antibiyotiklerin hayvanların barsağındaki mikroorganizmaların muayyen cinslerini azalttığı gösterilmiş ve ortaya çıkan mukavim floranın hayvanların büyümesine daha uygun olduğu görölmüştür. Bundan başka, antibiyotikler gıda maddelerinin bozulmaması için de kullanılırlar (8). Meselâ taze hazırlanmış balık ve kuş etleri sulandırılmış antibiyotik mahlûlleri ile muamele edilerek bozulmaları önlenilmektedir. Bu Şekilde hazırlanmış etler pişirildiğinde antibiyotik tahrip olduğundan tesiri kaybolmaktadır (8). Diğer taraftan antibiyotikler nebatların yetiştirilmesinde toprağa karıştırıldığı gibi, sebze ve meyvelerin muhafazası için üzerlerine püskürtölerek kullanılmaktadır.

Bakterilerin antibiyotiklere mukavemeti

Antibiyotikler infeksiyonları yapan patojen bakterilere ve tabiiatta, insan ve hayvanlarda normal olarak bulunan bakterilere te-

sir ederler. İlk nazarda, antibiyotiklerin birçok bakterileri ortadan kaldıracığı düşünülebilir. Fakat birçok canlılar gibi bakteriler de canlılar âleminde nesillerini devam ettirmek gayesindeirler. Bazı kimyevî maddelere bakterilerin mukavemet kazandıkları çok eskidenberi bilinmektedir. Bunun gibi, bakteriler antibiyotiklere de mukavim olmak kabiliyetindedirler.

Mukavim bakteriler, saf kültürde mukavim bir bakteri hücre-sinin seleksiyonu, bir nevin içinde mukavim suşların seleksiyonu ve karışık floralarda mukavim nevilerin seleksiyonu ile meydana çıkmaktadır (1). Bakterilerin antibiyotiklere mukavemeti muhtelif şekillerde olmaktadır. Bunlar bir nevin içinde tabii mukavim suşların bulunması, tecrübi olarak suşlara in vitro ve in vivo mukavemet kazandırılması, bir antibiyotiğin sık ve münhasıran kullanıldığı hallerde muvaffak olmayan tedavi neticesi ve antibiyotiğin uygun olmayan az dozlarda ve profilaktik olarak kullanılması neticesi mukavim suşların husule gelmesi ile görülmektedir. Bunlardan başka, sebze ve meyvelere pülverizasyon şeklinde ve ziraatte toprağa karıştırılarak antibiyotiklerin kullanılması, buralarda fazla miktarda bulunan bakterilerden mukavim nevilerin seleksiyonuna elverişli olmaktadır (8). Lâboratuvarlarda ve hastanelerde kullanılırken etrafa ve havaya dağılan antibiyotikler de buralarda mukavim bakterilerin zuhuruına sebep olabilirler. Bunun ehemmiyeti, buralarda bulunabilen ve insanlarda patojen olabilen mukavim nevilerin artmasıdır. Bir bakteri nevinde tabii mukavim suşlar bulunabilmektedir. Böyle bir bakteri antibiyotikle karşılaştığında hassas olanlar ürememekte ve genotipleri farklı mukavim bakterilerin seleksiyonu olmaktadır. Bir bakteri nevindeki mukavim suşlar hassas tipe çok yakın suşlar olduğunda bunların karakterleri arasında tecrübi bir fark gösterilememektedir (9). Bazen antibiyotiğe mukavim suş hassas suşun bazı karakterlerinden farklı bir tip olabilmektedir. Meselâ penicillin'e mukavim Staphylococcus aureus suşları penisilinaze denilen ve penicillin'i tahrip eden enzim hasıl etmekte ve hassas tipten fark göstermektedir.

Bakterilerin antibiyotiğe mukavemet kazanmaları mutasyon neticesi mukavim bir mutantın meydana gelmesi ve bunun seleksiyonu ile olmaktadır. Bu hâdise in vitro olarak gösterilebilmektedir (9). Muvaffak olmayan antibiyotik tedavisi neticesinde mukavim suşların meydana çıkmasında dahi müstakil bir mutantın seleksiyonu düşünölmelidir. Maamafih bakterilerin in vivo mukavemet kazanmaları sık değıildir. Mukavim bakterilerin çok fazla olmasını

Önleyen bazı faktörler mevcuttur. Mukavim suşlar üstünlük göstermezler ve hepsi virülen değildir (10). Bundan başka mukavim suşlar yüksek nispette mutasyonla hassas tipe dönebilmektedir (9). Diğer taraftan hassas bakterilerle karışık oldukları zaman, hassas bakteriler daha çabuk üremekte ve sahaya hâkim olmaktadır. Mukavim bakteriler ise geç üremekte ve bir müddet sonra ortadan kalkmaktadırlar (11). Antibiyotiklerin müştereken kullanılması mukavim suşların meydana çıkışını ehemmiyetli şekilde azaltmaktadır (12). Zira suş antibiyotiklerden birisine mukavemet istidadında ise diğer antibiyotik buna tesirli olmaktadır. Müştereken kullanılacak antibiyotikler organizmanın bulunduğu şartlar, infeksiyon âmili, antibiyotiğin geçidi ve tesir tarzı nazarı itibare alınarak seçilmelidir. Her iki antibiyotiğin de mikroorganizmaya tesirli olması ve tesir tarzlarının farklı olması lâzım gelmektedir. Maa-mafih uygun şekilde kullanıldığı halde bazan her iki antibiyotiğe mukavim suşlar meydana çıkmaktadır (13). İki den fazla antibiyotiğin beraber kullanılması uygun olmamaktadır. Bazı suşlar birkaç antibiyotiğe birden mukavim olabilmektedir. Suşun birkaç antibiyotiğe mukavemet göstermesi, ya her antibiyotiğe birer birer mukavemet kazanması ile veya çapraz mukavemet şeklinde olmaktadır. Çapraz mukavemette bir antibiyotiğe mukavim suşlar diğer bir veya birkaç antibiyotiğe de mukavemet göstermektedir. Tetracyclin grubu antibiyotiklerinde durum böyledir (14). Bunlardan birine mukavim olan suş ekseriya diğerlerine de mukavim bulunmaktadır. Birbirine yakın olmayan maddeler arasında çapraz mukavemet nâdirdir ve kıymeti fazla değildir. Bazı nâdir hallerde ise bir maddeye mukavemet diğerine hassasiyeti arttırmaktadır. Diğer taraftan yeni antibiyotiklerin bulunması ve çeşitli antibiyotiklerin kullanılması da bakterilerin muayyen bir antibiyotiğe mukavemet kazanmasını önlemektedir. Bundan dolayı bir toplulukta mukavim suşların yüzdesinin çoğalması hudutsuz değildir ve bu yüzde muayyen bir nispette az çok sabit kalmaktadır (15, 16). Diğer taraftan evvelce çok kullanılıp sonradan kullanılmayan bir antibiyotiğe mukavim suşların yüzdesinin seneler geçtikçe azaldığı görülmektedir. Bazı vak'alarda verilen bir antibiyotiğin konsantrasyonu hassas bakterileri dahi bertaraf edememektedir. Fazla miktarda antibiyotik verildiği halde muayene materyelinden infeksiyon âmili izole edilmekte ve in vitro tecrübelerde hassas bulunmaktadır. Bakteri hassas olduğu halde tesire maruz kalmaması antibiyotiğin çabuk çıkarılması ve tahribi veya lezyonun

bulunduğu yere antibiyotiğin kâfi miktarda nüfuz edememesi dolayısıyla. İntrasellüler olan parazitler de antibiyotiğin tesirinden korunabilmektedir.

Mukavim suşların seleksiyonu

Muhtelif bakteri nevelerinde mukavim suşların seleksiyonu birbirinden farklıdır. Staphylococcus aureus en fazla mukavemet kazanan bakterilerden biridir. Bu bakteriler kendilerine tesirli yeni elde edilen bir antibiyotiğe karşı denendiğinde mukavim suşlar % 5 kadardır. Zamanla bu mukavemet yüzdesi fazlaşmaktadır. Muhtelif memleketlerde yapılan çalışmalarda penicillin'e mukavim Staphylococcus aureus suşları % 70-80 civarında bulunmaktadır (14, 15, 16, 17, 18). Diğer antibiyotiklerin fazla kullanıldığı memleketlerde bunlara mukavim Staphylococcus aureus suşları da fazlaşmıştır (15, 16, 17, 18, 19). Waisbren ve Strelitzer hastanelerde antibiyotiklere mukavim Staphylococcus aureus suşlarının gittikçe fazlaşmasının antibiyotikleri kullanılmaz hale getireceğine işaret etmişlerdir (20). Mukavim Staphylococcus aureus suşları bilhassa hastane muhitlerinde fazla görülmektedir ve bunlarla epidemiler de husule gelmektedir (21). Epidemiyolojik araştırmalarda Staphylococcus aureus'un bakteriyofajlarla tip tâyininden istifade edilmektedir (22, 23). Yapılan çalışmalarda hastanelerde antibiyotikle tedavi edilen ve edilmeyen hastalarla hastane personelinin burun ve boğazlarında aynı bakteriyofaj tipine ait mukavim suşlar bulunmaktadır. Bazı hastalar hastaneye girdikleri zaman muayene edildiklerinde mukavim suşları taşımadıkları halde, hastanede buldukları müddet zarfında mukavim suşları almakta ve bunları burun ve boğazlarında taşımaktadırlar (24). Hastalarda bulunan bu mukavim suşlar mutasyon neticesi meydana çıksaydı, hastanelerde birçok değişik faj tipinde olan penicillin'e mukavim suşların bulunması icap ederdi. Halbuki her hastanede muayyen birkaç faj tipinden mukavim suşlar bulunmaktadır (25). Bu şekilde muayyen hastanelerde hep aynı bakteriyofaj tiplerinden olan mukavim suşların bulunması, bu suşların hastane personeli ve eşyaları ile hastalar arasında nakledildiğini göstermektedir. Hastanelerde burun ve boğaz portörlerinden başka mukavim Staphylococcus aureus ihtiva eden açık yaralar, idrar, balgam, dışkı ve bunlarla bulaşan hasta ve hastane eşyaları ve hastane personelinin gömlekleri ve elleri en mühim menbalar ve taşıyıcılarıdır (10, 22). Chloramphenicol, tet-

racyclin'ler ve erythromycin'e mukavim Staphylococcus aureus suşlarının yüzdesi daha azdır. Zira bu antibiyotikler penicillin kadar fazla kullanılmamaktadır. Mamafih bunlardan her hangi birinin fazla kullanıldığı muhitlerde suşların % 75 inin mukavim olduğu görülmektedir.

Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve Proteus bakterileri kullanılan antibiyotiklere gittikçe mukavemet kazanmaktadırlar. Polymyxin ilk kullanılmağa başlandığında Pseudomonas aeruginosa suşlarının hemen hepsine tesirli olduğu halde, şimdi bazı suşlar bu antibiyotiğe mukavim bulunmaktadır. Diğer taraftan Staphylococcus aureus'de olduğu gibi Pseudomonas aeruginosa, Proteus bakterileri ve Escherichia coli ile de hastane infeksiyonları ve küçük epidemiler husule gelmektedir (9, 21).

Mycobacterium tuberculosis'in bilhassa uzun süren tedavilerde streptomycin'e mukavemet kazandığı bilinmektedir. Bu bakteriler aynı şekilde tedavide kullanılan diğer 2 kemoterapötik maddeye p-amino-salicylic asid ve isoniazid'e de mukavemet kazanmaktadırlar. Mamafih streptomycin bu maddelerden biri ile müstereken kullanıldığında mukavim suşların husulü azalmaktadır (26).

Diplococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Shigella, Brucella, A grubu streptokokları ve hemofil bakterilerde mukavemete doğru karakteristik bir inkişaf görülmemiştir.

Mukavemet önce ilk ve çok kullanılan antibiyotiklere karşı husule gelmiştir. Meselâ Staphylococcus aureus suşları önce penicillin sonra chloramphenicol, streptomycin, tetracyclin'ler ve erythromycin'e mukavemet kazanmışlardır. Mukavim suşların hassas hale dönebilmeleri antibiyotiğin çeşidine göre farklıdır. Meselâ penicillin'e mukavim streptokoklar çabucak hassas hale dönmektedirler. Buna mukabil streptomycin'e mukavemet hemen bütün suşlarda çok çabuk husule gelmekte ve suşların bu mukavemeti sabit kalmaktadır.

Chloramphenicol'e mukavim Proteus suşlarının besiyerlerinde pasajlarla hassas hale döndükleri gösterilmiştir (9).

Mukavim nevilerin seleksiyonu

Normal sahta bulunan mikrop floralarının karakteri mikroorganizmaların karşılıklı münasebetlerine bağlıdır. Mikroorganizmalar arasındaki antibiosis dolayısıyla florada bazı bakteri nevelerinin miktarı fazladır, diğer bakterilerin miktarı ise azdır. Meselâ boğazda Gram pozitif koklar ve barsakta koliform bakteriler hâkim

durumdadır. Uzun müddet antibiyotik verilen şahıslarda flora değişmekte ve mukavim nevilerin seleksiyonu meydana çıkmaktadır. Burada antibiyotiğin tesirli olduğu ve florada hakim olan hassas neviler çok azalmakta, normalde çok az bulunabilen mukavim bakteriler, mayalar ve mantarlar çoğalarak yeni florayı teşkil etmektedirler. Mukavim olan bu mikroorganizmalar uygun buldukları dokulara da yerleşmekte ve yeni infeksiyonlara sebep olmaktadırlar (21). İdrar yolları, solunum yolları ve hazım sisteminde mukavim nevilerin seleksiyonu çok görülmekte ve bazı defa bunlarla sekonder infeksiyonlar husule gelmektedir.

İdrar yollarında anatomik bir bozukluk olmayan kimsede *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* veya *Enterococcus* gibi bakterilerle husule gelmiş olan infeksiyon, kullanılan tesirli bir antibiyotik ile ekseriya çok çabuk geçmektedir. İdrar yollarında yerleşme mihrakı olabilecek herhangi anatomik bozukluk varsa, yukarıda bahsedilen bakteriler kısa zamanda yerlerini antibiyotiğe mukavim *Pseudomonas*, *Proteus* ve *Alcaligenes* gibi bakterilere bırakırlar. Hastanelere yatan vücut mukavemeti kırılmış kimselerde, kateter tatbiki gibi bir müdahale sonunda ve bilhassa ameliyat edilen hastalarda antibiyotiklere mukavim *Proteus* ve *Pseudomonas* bakterileri ile idrar yolları infeksiyonları çok sık zuhur etmektedir (10). Bu, otinfeksiyon veya hastane infeksiyonu neticesi olmaktadır (9). İdrar yollarındaki bu infeksiyonların antibiyotiklerle tedavisi çok güçtür ve bazı defa mümkün değildir (9, 21).

Kokların sebep olduğu otitis media'da antibiyotik kullanılmadan sonra *Proteus* ve *Pseudomonas*'lar yerleşmekte ve infeksiyonun çok uzun sürmesine sebep olmaktadırlar.

Ağızdaki bakterileri yoketmek için antibiyotikli pastiller kullanıldığında hassas bakteriler kaybolmaktadır. Bunların yerine mukavim bakteri neveleri çoğalarak florayı teşkil etmektedir. Çok defa bu mukavim bakterilere tesirli ilâcımız yoktur. Hastanelerde, laboratuvarlarda ve ilâç fabrikalarında antibiyotik tozlarını tenefüs eden kimselerin burun ve boğazlarında da aynı şekilde mukavim suşlar yerleşmektedir (27). Bu mukavim suşlar buradan vücudun diğer kısımlarına, elbiselere, havaya, tozlara, diğer hastaların ve personelin burun ve boğazlarına muhtelif vasıtalarla taşınmakta ve oralara yerleşmektedirler. Burun ve boğazda ekseriya muhtelif antibiyotiklere mukavim *Staphylococcus aureus* suşları bulunmaktadır. Bundan başka penicillin verilen kimselerde *Haemophilus influenzae*'nin solunum yollarında çoğaldığı sık görülmektedir. Daha

ileri durumlarda ise Pseudomonas, Proteus, Alcaligenes, Klebsiella ve Moraxella lwoffii bulunmaktadır. Bazı uzun süren antibiyotik tedavilerinden sonra mayalar ağız ve boğaza yerleşmektedir. Aşağı solunum yollarında ve bilhassa akciğer hastalıklarında mukavim suşların yerleşmesi daha yavaş olmaktadır. Bazı defa Candida albicans ve Aspergillus solunum yolları ve akciğerlerde çoğalmakta ve infeksiyonlara sebep olmaktadır.

Ağızdan alınan ve barsakta absorbe olan antibiyotikler uzun zaman kullanıldığında barsak florasında hassas olan koliform bakteriler çok azalmakta ve bilhassa Staphylococcus aureus, Proteus, Clostridium gibi mukavim bakterilerle mayalar çoğalmaktadır. Çok defa bunlar doğrudan doğruya patojen olarak tesir etmemekte, barsakların çalışmamasına ve avitaminoza sebep olmaktadır. Bazan ise patojen bir nevin seleksiyonu olmakta ve ağır infeksiyonlar husule gelmektedir. Bu şekilde enterotoksin'i olan Staphylococcus aureus suşları ile ölüm vak'aları bildirilmiştir. Maamafih antibiyotik verilmesi durdurulduktan sonra normal barsak florası çok çabuk teşekkül edebilmektedir.

Enstitümüzde 1943, 1951 ve 1959 senelerinde elde edilen bakteri nevilerinin mukayesesi

Antibiyotiklerin memleketimizde son senelerde fazla kullanıldığı ve muayene materyellerinden elde edilen bakteri nevilerinin ve suşlarının miktarının eski senelerdekinden farklı olabileceği düşünülerek 1943, 1951 ve 1959 senelerinde enstitümüzde elde edilen muhtelif bakteri neveleri ve bunlara ait suşların miktarı mukayese edilmiştir (Tablo 1). Muayene materyellerinin sayısı seneden seneye değiştiğinden, neticeye tesiri olmaması için her ay gelen materyellerin durumu da nazarı itibare alınarak, tabloda her seneye ait 1412 materyelin neticesi gösterilmiştir. 1943 ve 1951 senelerinde 27 kadar Staphylococcus aureus suşu elde edildiği halde 1959 da 97 suş elde edilmiştir. Escherichia coli suşları 1943 de 30 iken 1951 de 50 ve 1959 da 55 olmuştur. Bunun gibi Pseudomonas aeruginosa ve Alcaligenes suşlarında da fazla artış vardır. Proteus suşlarının miktarındaki artış pek fazla değildir. Klebsiella ve Moraxella lwoffii suşlarının ise hemen hepsi 1959 da elde edilmiştir. Buna mukabil β hemolitik streptokoklar, hemoliz yapmayan streptokoklar ve Diplococcus pneumoniae suşlarının miktarı 1959 senesinde çok azalmıştır. Brucella ve Neisseria gonorrhoeae ise 1959 senesinde hiç elde edilmemiştir.

Enstitümüzde ve diğer laboratuvarlarda son senelerde izole

S eneler	1943	1951	1959
Staphylococcus aureus	27	26	97
Escherichia coli	30	50	55
Alcaligenes	5	12	43
Pseudomonas aeruginosa	3	7	40
Klebsiella	—	1	6
Moraxella lwoffii	—	—	6
Proteus	17	21	25
β hem. streptococcus	24	16	11
Anhemolitik streptococcus	32	30	18
Diplococcus pneumoniae	11	4	3
Neisseriae gonorrhoeae	8	—	—
Brucella	3	—	—
Bir senede elde edilen suşların miktarı	160	167	304

Tablo 1 : Enstitümüzde muhtelif senelerde izole edilen bakterî suşlarının mukayesesi

edilen suşlar arasında *Diplococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Brucella* gibi bakterilerde bir azalma görülmektedir. Buna mukabil *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Klebsiella*, *Moraxella* eskisinden daha fazla üremektedir. Bu bakterilerin çoğu eskiden saprofit telâkki edilir ve izole edildiklerinde ehemmiyet verilmezdi. Antibiyotiklerin fazla kullanılması ile bu bakteri nevilerinin seleksiyonu görülmektedir.

NETİCE

Antibiyotikler lüzumlu olduğu zaman ve uygun şekilde kullanıldığında infeksiyonlara karşı koymaktadır. Antibiyotiklerin kullanılması ile eskiden kütleler halinde ölüme sebep olan infeksiyonlar kolayca kontrol altına alınmaktadır. Evvelce medenî memleketlerde başlıca ölüm sebebi olan tüberküloz, streptomycin, PAS ve isoniazid kullanılmağa başlandıktan sonra, çok azalmıştır. Bunun gibi lohusalık humması, yilancık, dizanteri, tifo, menenjit ile ölüm vak'aları çok seyrek görülmektedir. Yine eskiden bilhassa çocuklarda ve ihtiyarlarda çok fazla ölüme sebep olan bronkopülmoner infeksiyonların mortalitesi de çok azalmıştır. Buna mukabil kanser, virus ve damar hastalıkları ile ölüm çoğalmışsa da cemiyetlerdeki ölüm nispeti eskisinden azdır. Bu şekilde antibiyotiklerle ölüm sayısı azaldığından nüfus artmakta, yaşama müddeti uzamaktadır. Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine gösterdikleri bu fevkalâde tesirler karşısında birçok mikroorganizmaların ve infeksiyöz hastalıkların ortadan kalkacağı düşünülmüştür.

Fakat her memlekette kullanılan antibiyotik miktarı seneden seneye artmış ve arzu edilmeyen neticeler ortaya çıkmıştır. En ufak infeksiyon ihtimali karşısında, bakterinin nevi ve antibiyotiğin geçidi düşünülmeden, rastgele antibiyotik kullanılmağa başlanılmıştır. Bazen antibiyotikler profilâktik olarak kullanılmışlardır. Halk da ismini çok iyi tanıdığı bu ilâçları doktora sormağa dahi lüzum görmeden yerli yersiz kullanmağa başlamıştır. Bilhassa en çok tanınan antibiyotikler fazla miktarda fakat çok defa kâfi olmayan dozda ve uygun olmayan yerlerde kullanılmışlardır. Bu suretle de organizmalarda antibiyotiklere mukavim bakteri suşları husule gelmiştir. Hastane ve lâboratuvarlarda antibiyotiklerle fazla temas neticesi ve antibiyotiklerin diğer maksatlarla kullanılması dolayısıyla de, mukavim bakteri suşlarının miktarı gittikçe çoğalmıştır.

Mukavim suşları taşıyan portörler ise bunlarla diğer şahısları infekte etmiş ve muhitlerinde bazen küçük epidemilere dahi sebep olmuşlardır. Mukavim bakterilerle husule gelen infeksiyonlar suşun mukavim olduğu antibiyotikle tedavi edilememektedir.

Antibiyotiklerin tesiri ile eskiden salgınlar yapabilen bakteri neveleri ile infeksiyonlar çok azalmış ve lâboratuvarlarda bunların bir kısmı artık bulunamaz hale gelmiştir. Buna mukabil antibiyotiklere mukavim bakterilerle olan infeksiyonlar çoğalmıştır ve halen lâboratuvarlarda bu neveler fazla miktarda elde edilmektedir. Tablo 1 de görüleceği üzere antibiyotikler infeksiyonlardan elde edilen patojen bakterilerin umumî sayısını azaltmamıştır. 1943 de 160 suş izole edilmişken 1959 da 304 suş izole edilmiştir. Yalnız eskiden ölüm nispeti fazla olan infeksiyonları husule getiren bakteri neveleri azalmıştır. Mamafih bu bakteri nevelerinin tamamen kayboldukları düşünülmemelidir. Demek ki antibiyotikler infeksiyonların umumî miktarını azaltmamış belki infeksiyonları eskisinden selim hale getirmişlerdir.

Bakterilerin mukavemet kazanmaları antibiyotiklerin kullanılmasını tamamen tahdit etmemiştir. Bir antibiyotiğin münhasıran kullanılmaması ve uygun antibiyotiklerin müşterek kullanılması çok defa mukavemet husulünü önleyebilmektedir. Yeni antibiyotiklerin bulunması ise en güç vak'alarda bile tedavi imkânı sağlayabilmektedir. Bundan dolayı mukavim bakterilere tesirli olabilecek yeni antibiyotikleri daima araştırmak icap etmektedir. Zira bir antibiyotik ilk elde edildiğinde, tesirli olduğu bakteri nevelerinde, buna mukavim suşların miktarı çok azdır. Mukavim suşların miktarı zamanla artmaktadır. Bundan dolayı halen mevcut ve bir kısmı yeni elde edilmiş antibiyotiklerle birçok infeksiyonlara karşı koyacak durumdayız. Fakat bu antibiyotikleri, eskiden yapılan hatalardan sakınarak, dikkatli ve yerinde kullanmağa gayret etmelidir. Antibiyotikleri yerinde kullanmak: infeksiyon âmiline tesirli antibiyotiği lâboratuvarlarda yapılacak hassasiyet tecrübelerine göre seçmek, bazı hallerde ise bakteri nevelerine ve bir veya birkaç antibiyotiğe mukavim suşlara tesirli olabilecek antibiyotiği ve müşterek kullanılacak antibiyotikleri evvelce yapılmış tecrübelerin neticelerine göre seçmek suretiyle mümkündür (14). Bu suretle daha uzun seneler elimizde infeksiyonlara karşı kullanılacak ilâçlarımız mevcut olacaktır. Antibiyotik, mikroorganizma ve organizma arasındaki münasebetlerin istikbaldeki durumu o zaman yapılacak tecrübelerle aydınlanacaktır.

RESUME

Les antibiotiques sont efficaces contre les infections en cas d'administration à propos. Grâce à leur administration, il est actuellement possible de restreindre le taux de mortalité dû aux infections qui causaient des ravages, dans le passé. La tuberculose qui était une des plus importantes causes de mortalité dans les pays civilisés se trouve réduite à la plus simple expression depuis l'avènement de la streptomycine, du PAS et de l'INH. De même, la mortalité due à la fièvre typhoïde, à la dysentérie, à l'infection puerpérale, à l'erysipèle, à la méningite méningococcique présente actuellement un taux négligeable. La mortalité en conséquence des infections broncho-pulmonaires observées notamment chez les enfants et les vieillards, se trouve considérablement diminuée. Par contre, bien que la mortalité due au cancer, aux infections virales et aux maladies artérielles soit accrue, le taux de mortalité, à l'échelle sociale, est moindre par rapport au passé. Ainsi, la population croît de jour en jour, grâce, en partie, aux antibiotiques et la durée de la vie se trouve prolongée. En présence de cette action extraordinaire des antibiotiques à l'égard des microorganismes les médecins ont été amenés à penser que la plupart des microorganismes étaient condamnée à périr et que par conséquent la plupart des maladies infectieuses disparaîtrait.

Néanmoins, dans tous les pays, l'emploi des antibiotiques s'est trouvé accru, d'année en année, et des résultats négatifs ont été notés. Les médecins, par routine, ont prescrit, arbitrairement, des antibiotiques sans spécifier l'espèce de la bactérie en question et de l'antibiotique approprié. Parfois même, des antibiotiques ont été administrés au point de vue prophylactique. Voire même, le peuple, sans prendre en considération la portée de ces médications, a commencé à en faire usage à tort et à travers. Surtout, les antibiotiques les plus connus ont été administrés à des doses trop élevées ou insuffisantes. En conséquence, des souches résistantes aux antibiotiques se sont développées dans les organismes. Diverses manipulations des antibiotiques dans les hôpitaux et les laboratoires, de même que l'emploi des antibiotiques dans différents domaines ont causé la croissance en quantité considérable des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Les porteurs de souches résistantes ont pu infecter des individus en contact avec eux et même ils ont pu donner lieu à des épidémies limitées à leur milieux. Les

infections résultants des bactéries résistantes ne peuvent être traitées par les antibiotiques inefficaces contre ces souches.

Les infections dues aux espèces des bactéries capables de causer, autrefois, des épidémies ont perdu leur importance et même certaines bactéries sont presque introuvables. Par contre, les infections résultant des bactéries résistantes aux antibiotiques augmentent de jour en jour et pullulent dans les laboratoires. Le tableau 1 montre clairement que les antibiotiques n'ont pas diminué le nombre des bactéries pathogènes causant des infections. En effet, alors que, en 1943, 160 souches bactériennes ont pu être isolées, en 1959 ce nombre est de 304. Toutefois, les espèces de bactéries causant, dans le temps, des infections fatales diminuent. Il ne faut, néanmoins, pas penser que ces espèces de bactéries sont complètement anéanties. On peut en conclure que vraisemblablement les antibiotiques n'ont pas diminué la quantité des infections mais qu'elles ont rendu les infections plus bénignes.

Le fait que les bactéries aient acquis une certaine résistance n'a pu complètement limiter l'administration des antibiotiques. L'emploi, en commun, de plusieurs antibiotiques appropriés de même que l'abstention de l'administration exclusive d'un seul antibiotique ont pu souvent prévenir la production de cette résistance. Grâce à la découverte de nouveaux antibiotiques, la possibilité de thérapie même dans les cas les plus graves, est assurée. Par conséquent, il y a toujours lieu de pousser les recherches dans le sens de la découverte des antibiotiques nouveaux capables d'agir efficacement contre les bactéries résistantes. Car, en effet, un antibiotique nouvellement découvert prouve sa potentialité et le nombre de souches résistantes des espèces sensibles à l'antibiotique correspondant est en nombre peu considérable. Par le temps, ce nombre s'accroît. Devant cet état de choses, nous sommes en mesure de lutter contre nombre d'infections au moyen des antibiotiques à notre disposition dont certains sont nouvellement découverts. Cependant, l'administration de ces antibiotiques doit être faite avec beaucoup de précautions et à propos. Afin d'administrer les antibiotiques de la manière la plus souhaitable, il y a lieu de choisir l'antibiotique agissant sur l'agent pathogène d'après les tests de sensibilité, de préférer l'antibiotique agissant sur les espèces de bactérie et celui capable d'agir sur les souches résistantes contre un ou plusieurs autres antibiotiques de même que les antibiotiques à administrer en commun, selon les résultats des expériences préalables. Ainsi,

nous pourrons disposer pour de longues années, des moyens puissants contre les infections. L'état des interrelations des antibiotiques, des microorganismes et des organismes sera élucidé, dans l'avenir, sur base de futures investigations.

SUMMARY

Antibiotics are active against infections in general, if appropriately administered. As a result of such an administration, it is presently possible to decrease the mortality rate due to infections which once caused everywhere calamities and troubles. Tuberculosis once, one of the commonest causes of mortality in civilised countries is presently exceedingly reduced thanks to streptomycin, PAS and isoniazid. In the same way, the mortality rate resulting from typhoid fever, dysentery, puerperal infection, erysipelas, meningococcal meningitis has considerably decreased. Mortality, in consequence of bronchopulmonary infections, observed specially in the child and the elderly, is decreased too. On the other hand, though the rate of mortality has increased in cancer, viral infections and arterial diseases, it is less important on a social scale, as compared to the past. Thus, the population increases the more and more, partly due to the activity of the antibiotics and life becomes long lasting. In presence of such a wonderful effect of the antibiotics against the microorganisms, physicians have thought that most of the latters were condemned to perish and consequently most of the infectious diseases would disappear.

Nevertheless, in every country, the administration of the antibiotics has been the up-to-date problem and negative results have been noted everywhere. Physicians, routinely, have prescribed, arbitrarily, antibiotics without specifying the species of the bacterium in question and the appropriate antibiotic. Even, sometimes antibiotics have been administered for prophylactic purposes. In some instances, the common people, without taking into consideration the potentiality of these drugs, has unwisely and at random used them. Particularly, the most common antibiotics have been administered in excessive or inadequate doses. Therefore, strains resistant to antibiotics, have grown in the body. Manipulations of the antibiotics in hospitals and laboratories as well as antibiotics used in different areas have considerably increased the growth of bacterial strains resistant to antibiotics. Carriers of resistant strains have infected

their environment and even given rise to epidemics on a small scale. Infections due to resistant bacteria may not be treated by antibiotics which are inactive against such strains.

Infections due to bacterial species able to produce, once, epidemics have lost their importance and even some bacteria are almost invisible; whereas infections resulting from bacteria resistant to antibiotics increase the more and more and gain a considerable importance in laboratories. Table 1 shows that antibiotics were not successful to diminish the quantity of pathogen agents causing infections. In fact, whereas, in 1943, 160 bacterial strains were isolated, in 1959 this figure amounts to 304. Nevertheless, species of bacteria taking a part in fatal infections decrease. In spite of this fact, one must not come to the conclusion that such bacterial species have completely faded away. As a matter of fact, antibiotics have not diminished the quantity of infections but they have rendered the infections more benign.

The fact that bacteria have acquired a given resistance has not completely limited the administration of antibiotics. The use of several appropriate antibiotics, in common, as well as abstention from the exclusive use of only one antibiotic have frequently prevented the production of such a resistance. As a result of the discovery of new antibiotics, therapy has become possible even in the most severe cases. Consequently, the problem of following the researches, in order to discover new antibiotics, able to act against resistant bacteria, remains an important one. Indeed, a newly discovered antibiotic proves its potentiality and the number of resistant strains of sensitive species against the corresponding antibiotic is not considerable. This figure increases more and more. In presence of such a state of things, we are able to fight against infections by means of antibiotics, at our disposal, some of which are recently discovered. Nevertheless, such antibiotics must be administered very cautiously. In order to be successful in such an appropriate administration, it is important to select the antibiotic active against the pathogen agent depending upon sensitivity tests, to prefer the antibiotic active against bacterial species and the antibiotic active against the resistant strains towards one or several other antibiotics as well as those which are to be administered in common, according to the results of previous experiments. In this way, we shall be able to have at hand very potent means in the struggle against infections. The state of the interrelations

between antibiotics, microorganisms and organisms will be elucidated, in times to come, according to conceptions based upon future investigations.

LİTERATÜR

- 1 — CHABBERT, Y.: Evolution des populations bacteriennes résistantes sous l'influence des antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur, 97: 41, 1959.
- 2 — AKMAN, M.: Hastanemizde çocuklardan izole ettiğimiz patojen stafilokokların antibiyotiklere hassasiyet durumları. Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi, 2: 129, 1959.
- 3 — FASQUELLE, R.: L'évolution de l'aspect des infections sous l'influence des antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur, 97: 7, 1959.
- 4 — MOLLARET, P., REILLY, J., BASTIN, R., TOURNIER, P.: Accidents du traitement des fièvres typhoides et paratyphoides par le chloramphenicol (chloromycetine). Soc. Med. Hop. Paris, 66: 85, 1950.
- 5 — SEDALLIAN, P., MARAL, R., EXBRAYAT, Ch., GAILLARD, L.: Morts rapides par collapsus après l'institution de traitements à la chloromycétine. Soc. Méd. Hop. Paris, 66: 50, 1950.
- 6 — WHITEHILL, A. R., OLESON, J. J., HUTCHINGS, W.M.: Stimulating effect of aureomycin on the growth of chicks. Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 74: 11, 1950.
- 7 — WYSS O., SMITH, G. N., HOBBY, G. L., OGINSKY, E. L., PRATT, R.: Symposium on the mode of action of antibiotics, Bact. Rev. 17: 17, 1953.
- 8 — Proc. First Internat. Conf. on the use of antibiotics in Agriculture National Acad. Sci. Nat. Res. Council Publication No. 397, 1956 Deatherage; Amer. Jour. Pub. Health, 47: 594, 1957.
- 9 — ÇETİN, E. T.: İdrar yolları infeksiyonlarındaki Proteus mirabilis suşları hakkında. Tıp Fak. Mecmuası, 21: 874, 1958
- 10 — GILLESPIE, W. A.: Hospital cross-infection. Med. J. S. W., 73/269: 56, 1958.
- 11 — BANIČ, S.: The mechanism of the «Welsch phenomenon», J. Hyg., 56: 37, 1958.

- 12 — BARBER, M., CSILLAG, A., MEDWAY, A. J.: Staphylococcal infection resistant to chloramphenicol, erythromycin and novobiocin. Effect of antibiotic combinations on the emergence of resistant strains. *Brit. Med. J.* 2: 1377, 1958.
- 13 — RANTZ, L. A., RANTZ, H. H.: Sensitivity of various clinically important bacteria to seven antibiotics. *A. M. A. Arch. Inst. Med.*, 97: 604, 1956.
- 14 — ÇETİN, E.T., ANĞ Ö., TÖRECI, K.: 1958 ve 1959 senele-
rinde izole ettiğimiz 405 bakteri süşunun antibiyotiklere ve
furadantine hassasiyetlerinin denenmesi. *Tıp Fak. Mecmuası*
23: 1960.
- 15 — TERRIAL, G., CHABBERT, Y.: Evolution vers la résistance
aux antibiotiques des germes isolés à Paris chez les malades
de ville de 1949 à 1954. *Ann. Inst. Pasteur*, 88: 777, 1955.
- 16 — LUTZ, A., GROOTTEN, O., HOFFERER, M. J.: Evolution
et modifications de la résistance des Staphylocoques patho-
gènes à six antibiotiques usuels de 1950 à 1956. L'action
comparée in vitro de l'erythromycine, de la magnamycine,
de la spiramycine, de la novobiocine (albamycine) et de
l'oléandomycine. *Ann. Inst. Pasteur*, 92: 778, 1957.
- 17 — BORCHARDT, K. A.: A study of staphylococci concerning
bacteriophage typing, antibiotic sensitivity patterns, and
factors of virulence. *Antibio. Chemo.*, 11: 564, 1958.
- 18 — SATER, L. S., ULRICH, E. W.: Routine bacterial sensitivity
studies. *Antibio. Chemo.* 1: 38, 1959.
- 19 — GOSLINGS, W. R. O., BÜCHLİ, K.: Nasal carrier rate of
antibiotic resistant staphylococci. Influence of hospitaliza-
tion on carrier rate in patients, and their household contacts
A. M. A. Arch. Intern. Med. 102: 691, 1958.
- 20 — How do antibiotic - resistant staphylococci arise? *Lancet*,
2: 724, 1959.
- 21 — ÇETİN, E. T.: *Pseudomonas aeruginosa'nın patojenliği.*
Türk Tıp Cem. Mec. 1960.
- 22 — SPINK, W. W.: Staphylococcal infections and the problem
of antibiotic-resistant staphylococci, *A.M.A. Arc. Inst. Med.*,
94: 167, 1954.
- 23 — WILLIAMS, R. E. O.: Epidemic staphylococci, *Lancet*,
1/7065: 190, 1959.
- 24 — WILLIAMS, R. E. O., JEVONS, M.P., SHOOTER, R. A.,
HUNTER, C. J. W., GIRLING, J.A., GRIFFITHS, J.D.,

phylo-
mycin
the
1958.
clini-
Arch.

nele-
e ve
uasi

ance
ides
955.
ion
ho-
ion
ne,
de

ng
ad

y

f
-
s

TAYLOR, G. W.: Nasal Staphylococci and sepsis in hospi-
tal patients. *Brit. Med. J.* 10: 658, 1959.

- 25 — GOULD, J. C., ALLEN, W. S. A.: Staphylococcus pyogenes
cross - infection Prevention by treatment of carriers. *Lan-
cet*, 2: 988, 1954.
- 26 — Emergence of bacterial resistance in pulmonary tuberculo-
sis under treatment with isoniazid, streptomycin plus P.A.S.
and streptomycin plus isoniazid (M. R. C. Isoniazid Trial:
Report No. 4).
Report by the Laboratory subcommittee of the tuberculosis
chemotherapy trials committee, Medical Research Council.
Lancet, 2: 217, 1953.
- 27 — GOULD, J. C.: Environmental penicillin and penicillin - re-
sistant Staphylococcus aureus. *Lancet*, 1: 489, 1958.