

A mikroorganizmusok megkülönböztetése

Robert Koch volt a következő jelentős kutató azok sorában, akik egyengették a penicillin felfedezéséhez vezető utat. Kifejlesztett egy táptalajt agaragarbói, amely egy vörösalgából kivont tartós anyag, és amelyen a mikroorganizmusok bámulatos sebességgel szaporodnak, és így tulajdonságaik könnyen megfigyelhetők. Koch szorgalmas kísérleteinek köszönhető, hogy a baktériumokat sikerült egymástól megkülönböztetni és rendszerezni.

Ennek segítségével lehetővé vált a szövetekben, vérben, vizeletben, nyálban vagy gennyben talált baktériumok meghatározott körülmények közötti szaporítása.

Meg kell még említeni Hans Christian Gram dán kutatót is, aki 1881-ben kifejlesztett néhány módszert, amelynek segítségével a baktériumokat különböző színű festékanyagokkal meg lehet jelölni. Nem minden festékanyagot kötött meg minden baktérium, és ez a mikroorganizmusok további osztályozására adott lehetőséget. A róla elnevezett Gram-festést még mai kifinomult technikák is alkalmazzák az orvosi kutatásban, és a XX. század elején fontos segítséget nyújtott annak megállapításában, hogy melyik baktériumfajták ellen milyen antibiotikumok hatékonyak.

Újabb előrelépés: a baktériumok elpusztítása

Paul Ehrlich német kutató ezzel egy időben a párizsi Charité Intézetben kifejlesztett egy másik baktériumfestési eljárást metilénkéssel. Ez a festékanyag Hans Christian Gram találmányával szemben nem volt alkalmas tudományos kutatás céljára, mert minden baktériumot, amellyel kapcsolatba került, azonnal elpusztított. Paul Ehrlichnek azonban volt egy zseniális ötlete, amely felvillanyozta a mikrobiológusokat: olyan anyagokat kell találni, amelyek nagy affinitással kötődnek a baktériumokhoz, azokat elpusztítják, de a beteg szervezetét a lehető legnagyobb mértékben megkímélik. Számunkra ez az elképzelés már elavultnak tűnik, de abban az időben (a metilénkéssel történő kísérletek 1881-ben láttak napvilágot) ez áttörő újításnak számított. Ehrlich elsősorban vegyszerekkel és nem olyan szerves anyagokkal foglalkozott, amelyeket a penicillinhez hasonlóan élő sejtekből vontak ki, ezért számít a kemoterápia atyjának. A kemoterápia során - változó sikerrel - olyan anyagokat alkalmaznak, amelyek a rákos sejteket tönkreteszik, de egészséges sejteket nem.

Élesztőgombákkal a baktériumok ellen

15 évvel később fedezték fel először a baktériumölő hatással rendelkező penicillint. 1896-ban Ernest Duchesne francia orvostanhallgató írta le megfigye-

léseit, amely szerint úgy tűnt, hogy az élesztőgombák olyan anyagot termelnek, amely a baktériumokat elpusztítja. A megfigyeléseit nem követte további kutatás, és hamar feledésbe is merültek. A tudomány világa akkor még valószínűleg nem állt készen egy ilyen felfedezés befogadására, hiányzott még néhány felismerés és mindenekelőtt tudatos lépések azon a hosszú úton, amelynek végén az egyes mozaikdarabkákból összeáll egy következetes fertőzéselmélet, amit majd a kutatás és a terápia megfelelő pontjain alkalmazni lehet. Duchesne egyértelműen azok közé tartozott, akik lehetővé tették a penicillin 30 évvel későbbi (újra)felfedezését. Sir Alexander Fleming skót orvos sem egyedül fedezte fel az első nagy hatékonyságú antibiotikumot. Ne szaladjunk azonban ennyire előre.

Fleming az első világháború idején asszisztensként dolgozott a londoni St. Mary Kórházban Almoth Wright orvos csapatában, aki olyan módszereket próbált kidolgozni, amelyekkel megakadályozható, hogy a brit katonák sérülései elfertőződjenek, és megelőzhető az ebből eredő vérmérgezés kialakulása. A korábbi háborúkhöz hasonlóan az első világháborúban is több esetben okozta a katonák halálát a sérülés elfertőződése, mint maga a sérülés. Ezért az elfertőződött sebekből kutatási célra mintát vettek, és a Koch által kifejlesztett agar táptalajon tenyésztették őket, hogy azokat megvizsgálhassák, és mindenekelőtt olyan anyagok után kutassanak, amelyek ezeket a kórokozókat károsítják anélkül, hogy az embernek ezzel túl nagy szenvedést

okoznának. Az antiszeptikus sebészeti eljárások során Lister által kifejlesztett fertőtlenítőt nem lehetett terápiás célra felhasználni, mert mérgező volt, és a leukocitákat, a vérben található védekezősejteket gyorsabban elpusztította, mint magukat a baktériumokat, és így a szervezet védekezőrendszere nagyon gyorsan összeomlott volna. Wright az egyik első olyan kutatóorvos, aki felfedezte, hogy milyen hatalmas szerepe van a szervezet immunrendszerének a fertőzések sikeres leküzdésében.

A szervezet természetes védekezőrendszerének szerepe az idegen anyagok elleni harcban

1921-ben Fleming letette az antibiotikum-kutatás első mérföldkövét: felfedezte a lizozimet, amely a testfolyadékokban jelen lévő enzim, és át tudja törni a baktériumok sejtfalát, így elpusztítja őket. Mivel ezt az anyagot a szervezet maga termeli, a test saját sejtjeit természetesen nem károsítja. Fleming a saját orrnyálkahártyájából vett mintát egy megfázás során, és megállapította, hogy tartalmaz egy olyan anyagot, amely korlátozza a baktériumok szaporodását. Eleinte úgy gondolta, hogy makrofágok, azaz falósejtek hozzák létre ezt a hatást, azáltal, hogy feloldják a baktériumokat, de hamar rájött, hogy ez a feltételezés téves, és egy fehérjéről, pontosabban egy enzimről van szó. Ha az immunrendszer ép, akkor ez az enzim például a könnyfolyadékban és az orrgaratér nyálkahártyájában található, és meg-

akadályozza, hogy a levegőben található baktériumok megtelepedjenek a szervezetben. Az a lizozimkoncentráció azonban, amit Fleming talált, túl alacsony volt ahhoz, hogy a nagyon veszélyes, különösen aktív baktériumokkal fel tudja venni a küzdelmet, és ezért sem ő, sem a kortársai nem folytatták a kísérleteket. Annak felfedezése azonban, hogy létezik a szervezetben egy olyan anyag, amely hatékony a mikroorganizmusokkal szemben, alátámasztotta Wright elméletét az immunrendszer hatalmas jelentőségéről, és további fontos támpontokat adott arra vonatkozóan, hogy a természetben számos olyan anyag található, amelyek segítségével védelmet biztosíthatunk a fertőzésekkel szemben.

Ahogy haladunk előre az időben, egyre közelebb jutunk 1928-hoz, és egyre izgalmasabbá válik a történet. Most is az történt, mint már többször is, hogy ezt a felfedezést is a véletlennek köszönhetjük, amely egy tehetséges kutató odafigyelésével és zsenialitásával együtt hasznos ismeretekkel szolgált az életveszélyes fertőzések gyógyításához. Fleming kortársai beszámolója alapján szenvedélyes játékos volt, főleg a biliárdot és a golfot kedvelte. Emellett azt is leírták róla, hogy pusztán önmaga szórakoztatására baktériumkultúrákból és különböző festékanyagokból kisméretű élő építményeket varázsolt a Petri-csészékbe. Fleming laborjában az ésszerűség keretein belül mindig megengedhető volt „egy kis felfordulás”. Így történhetett meg az, hogy megfedkezett az egyik Petri-csészéről, amely már hasz-

nálhatatlanná vált, és egy sarokban várta, hogy valaki kiselejtezze.

A döntő pillanat

Valami ilyesmi történhetett azzal a Petri-csészével is, amely később a meghatározó felismerés forrásává vált. Fleming állítólag nem megfelelően elzárva, az asztalon felejtett egy *Staphylococcusokat* (a leggyakoribb kórokozót) tartalmazó baktériumtenyésztő csészét, mielőtt megérdemelt nyaralására utazott volna. Amikor visszatért a munkahelyére, felfedezte, hogy a csészében található baktériumtenyészetet egy másik, a levegőből odakerült mikroorganizmus beszennyezte. Ahelyett, hogy a használhatatlanná vált baktériumkultúrát kidobta volna, közelebbről is megvizsgálta, és megállapította, hogy a *Staphylococcus*-telepek a betolakodó mikroorganizmus körül egy sávban elpusztultak. A csésze többi részén azonban vígan növekedtek és szaporodtak a baktériumok. Magával a táptalajjal minden rendben volt, tehát valószínűleg az új mikroorganizmusok termeltek egy olyan anyagot, amely felszabadított számukra egy akkora területet, ami a fennmaradásukhoz és szaporodásukhoz szükséges. Fleming rájött, hogy egy penészgomba, a *Penicillium notatum*, amely például a kenyér penészedéséért is felelős, szennyezte be a tenyészetet. Ezután izolálta és penicillinnek nevezte a baktériumok elpusztításáért felelős anyagot. Fleming még kb. három évig kísér-

letezett a penicillinnel, és rájött, hogy számos baktérium ellen hatékony, de vannak olyanok, amelyek ellen teljesen hatástalan. Az is előfordult, hogy ugyanazon mikroorganizmus ellen sem mindig volt sikeres a kísérlet, mert nem mindig volt elég magas a penicillin koncentrációja. Mindenesetre Fleming nem tartotta elég megbízhatónak ezt az eljárást, és 1931-ben jelentette meg az utolsó cikkét a penicillinről. Teltek-múltak az évek, és 1939-ig nem következett be áttörés ezen a területen.

A penicillin újrafelfedezése

Ekkor Howard Florey, Ernst Chain és Norman Heatley oxfordi kutatók újra felfigyeltek Sir Alexander Fleming munkáira, és 1940 és 1941 között több eljárást is kifejlesztettek a penicillin izolálására és megfelelő koncentrációban történő előállítására. Európában eközben már javában tombolt a második világháború, és ez a kutatókat is intenzívebb munkára kényszerítette. A penicillint 1942-ben kezdték el gyártani az Egyesült Államokban, mert itt a gyárak nem lettek bombatámadás áldozatai, mint Európában.

Az emberen végzett első kutatások elvégzéséhez összesen annyi penicillin állt rendelkezésre, amennyi manapság egyetlen antibiotikum-injekcióban található!

Végül 1945-ben Fleming orvostudományi Nobel-díjat kapott Floreyval és Chainnel megosztva.

Ahogy azt láthattuk, a jelentős természettudományos felfedezések szinte mindig egy sor különböző kutatási folyamat eredményeként jönnek létre.

Alexander Fleming 1881-ben született Darvelben, Ayrshire-ben egy skót farmercsalád fiaként. Testvérével, Roberttel együtt beiratkoztak a Londoni Egyetem Orvostudományi Karára, a St. Mary Oktatókórházba. Robert szemész lett, Alexander pedig 1928-tól 1948-ig a St. Maryben dolgozott. 1938-ban a bakteriológia professzora lett, 1943-ban tagjai közé választotta a Királyi Természettudományos Társaság, és 1944-ben lovaggá ütötték. 1945-ben Sir A. Fleming orvostudományi Nobel-díjat kapott Howard Floreyval és Ernst Chainnel megosztva. Fleming 1955-ben, 74 évesen hunyt el.

Az antibiotikumok hatásmechanizmusa

Most azonban már ideje megtudnunk, hogyan is hatnak az antibiotikumok a tudomány mai állása szerint. Az eredeti görög kifejezés jelentése: „az élet ellen”. Ha a kezünkbe vesszünk egy orvosi szótárt, például Prof. W. Pschyrembel Klinikai Szótárát, a következőt olvashatjuk az *antibiotikum* címszó alatt: gyűjtőfogalom, penészgombák, *Streptomyces* vagy baktériumok anyagcseretermékei, és ezek félszintetikus származékai (...) amelyek gátolják a vírusok, baktériumok, gombák, protozoonok és esetenként a testi sejtek szaporodását, vagy ezeket el is pusztítják. Szűkebb orvosi értelemben azonban csak azokat a hatóanyagokat nevezzük antibiotikumoknak, amelyek baktériumok ellen hatnak, és amelyek vírusok és gombák ellen általában hatástalanok.

Az antibiotikumok terápiás felhasználhatóságának legfontosabb szempontja, hogy a leküzdendő mikroorganizmus anyagcsere-folyamatai a lehető legnagyobb mértékben különbözzenek a testi sejtektől, azért, hogy az emberi szervezet ne sérüljön, és minél kevesebb mellékhatás alakuljon ki.

A penicillin felfedezése óta több ezer antibiotikus hatású anyagot fedeztek fel a természetben vagy fejlesztettek ki laboratóriumokban. A hatóanyagok e hatalmas tárházából ki lehet választani

azokat, amelyek a lehető legerősebb antibiotikus hatással és minél kevesebb mellékhatással rendelkeznek. Az Egyesült Államokban 500, Németországban 200 antibiotikum-készítmény kapható, amelyek egy részének egészen speciális, szűk felhasználási köre van. Az antibiotikum-kutatóknak némiképp könnyebb dolguk van, mint a rák kezelésére szolgáló kemoterápiás gyógyszerek kutatásával foglalkozó orvosoknak, vegyészeknek és gyógyszerészeknek, mert a rákos sejteket a szervezet önmaga hozza létre, és éppen ezért ezek nagyon hasonlóak a test egészséges sejtjeihez. Éppen ezért a rák kezelésére használt úgynevezett citosztatikumoknak általában lényegesen súlyosabb mellékhatásaik vannak, mint az antibiotikumoknak. Ez azonban nem jelenti azt, hogy az antibiotikumok mellékhatásuktól teljesen mentesek lennének. Enyhe gyomorpanaszoktól kezdve a súlyos allergiás reakciókig sokféle nem kívánt kísérő tünet megjelenhet, nem is beszélve arról, hogy gyakori használat esetén a bélflóra és az immunrendszer nagymértékben károsodhat. Erről azonban kicsit később lesz szó.

Hogyan hatnak az antibiotikumok?

Az antibiotikumok három különböző, létfontosságú helyen avatkoznak be a baktériumok anyagcseréjébe.

A legtöbb kutatást a baktériumok sejtfalát károsító antibiotikumok körében végezték. Ebbe a cso-

portba tartoznak az úgynevezett béta-laktám antibiotikumok, amelyekhez a penicillinek és cefalosporinok is tartoznak. A baktériumok sejtfala nagymértékben különbözik az emberi sejteket borító sejthártyától, így ezen antibiotikumoknak viszonylag kevés közvetlen mellékhatásuk van, ha eltekin-tünk az allergiás reakcióktól és a gyógyszer hosszú távú hatásaitól. Ha a baktériumsejtfal meggyengül vagy megsérül, fontos biokémiai folyamatok egyen-súlya felborul, és a baktérium elpusztul, vagy nem képes szaporodni. Érdemes megemlíteni két kifeje-zést, amely gyakran előfordul az antibiotikumokkal kapcsolatban: a *baktericid* hatású antibiotikumok csökkentik a mikroorganizmusok sejt számát, azaz elpusztítják a baktériumokat. A *bakteriosztatikus* hatású antibiotikumok ezzel szemben a mikroorga-nizmusok szaporodását gátolják, és a már jelen lévő baktériumok vagy természetes úton pusztulnak el, vagy az immunrendszer megsemmisíti őket. Nor-mál körülmények között, ha a sejtosztódást nem gátoljuk, a baktériumok száma 20 percenként meg-duplázódhat, és a szervezet immunrendszere pusztán a mennyiségük miatt nem képes megbirkózni velük.

Más antibiotikumok lelassítják vagy gátolják a baktériumok enzimeinek működését, amelyek nél-kül a kémiai reakciók nem tudnak bennük végbe-menni. A szulfonamid például, amely egy teljes mértékben mesterségesen, laboratóriumban előállít-tott hatóanyag, azt az enzimet gátolja a baktériu-mokban, amely a baktériumok működéséhez nélkü-

lözhetetlen folsav előállításáért felel. A szintén folsavat igénylő emberi sejteket nem befolyásolja.

Az aminoglikozid antibiotikumok, mint a streptomycin, gentamycin vagy a tobramycin, befolyásolják a baktérium létfontosságú fehérjéinek felépülését. Ezek nagy hatékonyságú gyógyszerek, amelyeket injekcióként kell alkalmazni, hogy hatásukat az egész szervezetre ki tudják fejteni. Mivel nem tudnak különbséget tenni az emberi és a baktérium-sejtek között, meglehetősen súlyos mellékhatásokat okoznak. Ez az oka annak, hogy a streptomycin gyakran eredményez maradandó halláskárosodást. Emellett nagyon súlyos vesekárosodást, különféle bőrkiütéseket és csontvelő-károsodást is megfigyeltek ezeknél az antibiotikumoknál. Ezért magasabb dózisban csak nagyon súlyos fertőzések esetén, kórházi felügyelet mellett alkalmazzák őket.

A baktériumok hatékony leküzdésének másik módja, ha sejtosztódásukat, azaz a szaporodásukat gátoljuk. Számos támadáspont létezik, amelyeken a különböző antibiotikumok be tudnak avatkozni a baktériumok sejtosztódásába. A girá zgátló hatással rendelkező ciprofloxacín a DNS-girá z enzimet gátolja, amely bár hasonló formában az emberi sejtekben is megtalálható, de rendelkezik olyan megkülönböztető jegyekkel, amelyek miatt az antibiotikum nem téveszti össze a baktériumenzimmel. Más antibiotikumok teljesen más módon gátolják a baktériumok sejtosztódását. E könyv terjedelmében nem teszi lehetővé, hogy ezekről részletesebben is szót ejtsünk.

Természetesen feltehetnénk magunknak a kérdést, hogy miért fontos annyi különböző antibiotikumot kifejleszteni és alkalmazni. Ha dr. Fleming a szabadsága előtt *Enterococcusokból* álló kultúrát felejtett volna az asztalán, amely a *Staphylococcusoké*-től eltérő baktériumnemzetségbe tartozik, akkor valószínűleg semmi különös nem történt volna. Bár a penészgomba ugyanúgy rákerült volna a tenyészetekre, és megpróbált volna antibiotikus hatóanyaga segítségével helyet szorítani magának, de kétségtelenül csúfos kudarcot vallott volna. Az *Enterococcusok*at, amelyek többek között húgyúti fertőzéseket, sebfertőzéseket és néha veszélyes szívizom- vagy agyvelőgyulladást is okozhatnak, a penicillinnek ez a formája nem befolyásolja.

A különböző baktériumtörzsek felépítésükben és anyagcseréjükben olyan nagymértékben különböznek egymástól, hogy ezek leküzdésére teljesen más hatásmechanizmussal működő antibiotikumra van szükség. Számos baktérium egyik vagy másik gyógyszerre nem reagál, azaz ezekre az antibiotikumokra nem érzékeny.

Azokat a hatóanyagokat, amelyek különösen nagyszámú baktérium ellen hatékonyak, *széles spektrumú antibiotikumoknak* nevezzük. A baktériumok olyan élőlények, amelyek az évmilliók óta tartó túlélési harcuk során egész más problémákkal is megküzdöttek, mint amik elé az antibiotikumok állítják őket.

Ez az oka az úgynevezett rezisztencia kialakulásának, amelyről később részletesen lesz szó. Sok

mikroorganizmus viszonylag gyorsan érzéketlenné válik azokkal az antibiotikumokkal szemben, amelyekre eleinte minden további nélkül reagáltak. Ez a nagymértékű alkalmazkodóképesség a változó életkörülményekhez az egész emberiség számára hatalmas fenyegetést jelent, amely először az elmúlt évtizedek nagymértékű antibiotikum-felhasználása nyomán mutatkozott meg, és amely az új csodafegyver felfedezése körül kitörő eufória hatására háttérbe szorult.