

Yeni Antibiyotiklere Gerek Var mı?

Halit Özsüt

Klinik kullanımında oldukça fazla sayıda antibiyotik olmasına ve infeksiyon hastalıkları mortalitesinin önemli ölçüde azalmasına karşın yeni antibiyotiklere gereksinimimiz var mı? Bu sorunun yanıtı üç şekilde olabilir: "Evet", "Hayır", "Belki". Sorunun yanıtı büyük bir olasılıkla evettir. Bunun nedenini araştırırsak çoğu hekimin vereceği yanıt antibiyotik direnci'dir. Gerçekte pek çok haklı nedenden dolayı yeni antibiyotiklere gereksinim duymaktayız.

1- Daha geniş ve çok dar spektrumlu antibiyotiklere gereksinim

Sepsis, febril nötropeni gibi tedavinin başlangıcında etken bakterinin veya bakterilerin bilinmediği durumlarda tek ajan olarak kullanılabileceğimiz daha geniş spektrumlu antibiyotiklere gereksinimimiz var. Bilinen en geniş spektrumlu antibiyotik olan imipenem'in bile etki spektrumunda eksiklikler vardır (1,2). MRSA ve *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki *Pseudomonas* suşlarına etkisizdir. Öte yandan etkeni bilinen infeksiyonlarda ise sadece infeksiyona yol açan bakteriye etkili antibiyotiklere gereksinim vardır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı intestinal mikroflora değişiklikleri kimi kez önemli sorunlara neden olmaktadır.

2- İstenmeyen etkileri daha az olan antibiyotiklere gereksinim

Antibiyotik kullanımına bağlı, hastanın yaşamını tehdit eden anafilaksi, nefrotoksicite, aplastik anemi, psödomembranöz kolit, teratojenik etkiler gibi önemli istenmeyen etkiler henüz çözümlenememiştir.

3- Yarılanma süresi daha uzun antibiyotiklere gereksinim

Doz aralığının kısa olması, tedavinin kısa sürede kesilmesi veya düzensiz bir şekilde sürdürülmesi gibi sorunlara neden olmaktadır. Örneğin streptokoksik farengiti olan bir hastaya 10 gün süreyle 6 saatte bir eritromisin kullanılması, hele semptomlar geçtikten sonra çoğu kez mümkün olamamaktadır.

4- Kullanımı daha kolay antibiyotiklere gereksinim

Bazı önemli durumlar dışında hastanın genel durumu düzeldikten ve ateşi düştükten sonra parenteral antibiyotikler yerine aynı antibiyotik varsa oral şekliyle tedavi süresi tamamlanabilir. Bugün kullandığımız pek çok antibiyotik, örneğin üçüncü kuşak sefalosporinlerin hem oral hem de parenteral preparatları yoktur. Vankomisin'in oral olarak kul-

landığında sistemik etkili preparatı henüz hazırlanamamıştır (3).

5- Daha yüksek doku konsantrasyonları sağlayan ve doku penetrasyonu daha iyi antibiyotiklere gereksinim

Elimizdeki tüm antibiyotikleri, in vitro etkili olsalar bile menenjit, infeksiyöz artrit tedavisinde kullanamamaktayız (4). Ayrıca apse içine difüzyon pek mümkün olamamakta ve cerrahi drenaja gereksinim duyulmaktadır.

6- İntraselüler bakterilere etkili antibiyotiklere gereksinim

Bugün bruselloz tedavisinde tek ajanla tedavide nüks oranı hâlâ kabul edilemeyecek sınırlardadır (5). *Salmonella* bakterilerinin oluşturdukları infeksiyonların tedavilerinde ve taşıyıcılık durumlarının ortadan kaldırılmasında sorunlar vardır.

7- Tedavide sorun yaratan bakterilere etkili antibiyotiklere gereksinim

Elimizdeki güçlü antibiyotiklere karşın MRSA, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* gibi bakteriler tedavide sorun yaratmaya devam etmektedir.

MRSA: Mevisilin'e dirençli *Staphylococcus aureus* suşları sadece beta-laktamlara dirençli değil, % 10-90'ı aynı zamanda yakın geçmişte kullanıma giren kinolonlara da dirençlidir. Bu nedenle penisilin bağlayan protcin 2'a bağlanan yeni beta-laktamların, MRSA'ya etkili yeni makrolid ve streptogramin'lerin ve glikopeptidlerin geliştirilmesi gereklidir.

***Streptococcus pneumoniae*:** Pnömonokoldaki penisilin toleransı ve direnci, yaygın olarak kullanılan makrolidlere direnç gelişmesi ve gelişen direncin beta-laktamları da etkilemesi, pnömokok infeksiyonlarında sorun yaratmaktadır. Çözüm, yeni beta-laktamların ve makrolidlerin geliştirilmesidir.

***Enterococcus faecium*:** *E. faecium* suşlarının tümü beta-laktamlara, bazıları vankomisin ve teikoplanin'e dirençlidir ve tümü beta-laktamaz oluşturur. *E. faecium* ileride vankomisin direncini *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* ve *S. pneumoniae*'ye transfer edebilir. Çözüm, yeni glikopeptidlerin geliştirilmesidir.

***Klebsiella pneumoniae*:** *K. pneumoniae*'nin çoğu suşları tedavide yaygın olarak kullanılan sefalosporinleri hidrolize eden yeni TEM ve SHV enzimleri içerir. Çözüm, yeni TEM beta-laktamazlarına afinitesi olmayan yeni sefalosporinlerin geliştirilmesidir.

Enterobacter cloacae: Sorun yaratan bir diğer bakteri *E. cloacae*'dir. *E. cloacae*'ye beta-laktamlardan sadece imipenem ve meropenem etkilidir. Çoğu suş aminoglikozidlere dirençlidir. Beta-laktamların yaygın olarak kullanımını kinolonlara ve kotrimoksazol'e de direnç gelişimine neden olacaktır. Sefalosporinazlara bağlanmayan ve direnç gelişimini hızlandırmayan diğer beta-laktamların geliştirilmesiyle bu sorun çözümlenebilir gibi gözükmektedir.

8- Tedavideki sorunları çözmek için antibiyotiklere gereksinim

Gram-negatif çomak pnömonileri, bakteriyel menenjitler, infektif endokardit, pediatrik infeksiyonlar, kronik osteomyelit, biyofilm oluşturan bakteri infeksiyonlarının tedavisinde çözümlenememiş bazı sorunlarımız vardır.

Gram-negatif Çomak Pnömonileri: Çoğu kez hastane infeksiyonu olarak ortaya çıkan Gram-negatif çomak pnömonilerinde güçlü antibiyotiklere karşı mortalite oranı hâlâ çok yüksektir. İntübe edilen hastalarda bir pnömoninin tedavisinden kısa bir süre sonra başka bir bakterinin neden olduğu yeni bir pnömoniyle karşı karşıya kalınmaktadır. Çözüm, akciğer dokularına iyi difüze olabilen ve beta-laktamazlara dayanıklı yeni ajanların geliştirilmesidir.

Bakteriyel Menenjitler: Erişkinlerde ve çocuklarda sıkça menenjit etkeni olan meningokok, pnömokok ve *Haemophilus influenzae* gibi bakterilere etkili ve BOS'a geçişleri iyi olan beta-laktamlar ve kloramfenikol bakteri lizisine neden olarak IL-1 ve TNF'yi aktive etmekte, bunun sonucunda beyin hasarı gelişebilmektedir. Çözüm, bakterileri lizise uğratmadan ve böylece kemotaktik yanıt oluşturmada öldüren, fakat BOS'a iyi penetre olan yeni ajanların geliştirilmesidir.

İnfektif Endokardit: İnfektif endokardit tedavisi en az 4-6 hafta süreyle parenteral ajanlarla yapılmalıdır (6). Bu nedenle hastanın hastanede kalış süresi uzamakta ve ekonomik yük oldukça yüksek miktarlarda olmaktadır. Evde de parenteral tedavinin maliyeti yüksek olmaktadır. Çözüm, parenteral tedaviye eşdeğer ve oral olarak kullanılabilir yeni bakterisid ajanların geliştirilmesidir.

Pediyatrik İnfeksiyonlar: Çoğul dirençli bakterilerin oluşturduğu pediatrik infeksiyonlar önemli bir sorun yaratmaktadır. Çözüm, çocuklarda kıkırdak dokusuna zarar veremeyecek kinolonların geliştirilmesidir (7).

Kronik Osteomyelit: Gerek erişkinlerde, gerekse pediatrik yaş grubunda önemli bir sorun da kronik osteomyelit'tir (8). Duyarlı antibiyotikler yüksek dozda kullanılsalar bile etken bakteriler eradike edilememektedir. Çözüm, oldukça zor gibi gözükmektedir. Bakterileri yıllar boyunca direnç gelişmeden, hastanın yaşam kalitesini bozabilecek istenmeyen etkilere yol açmadan, kontrol altında tutabilecek antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Biyofilm Oluşturan Bakteri İnfeksiyonları: Biyofilm oluşturan bakteri infeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve hastanede kalış süresi uzun olan sondalı, IV kateteri bulunan hastalarda sorun oluşturmaktadır. Bakteriler IV kateter ve idrar sondası çevresinde biyofilm oluşturarak kendilerini antibiyotiklerden korumaktadır. Çözüm, konak hücrelerine zarar vermeyen biyosid-tip ajanların geliştirilmesidir.

Kaynaklar

1. Sobel JD. Imipenem and aztreonam. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 613-24.
2. Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1074-81.
3. Ingeman MJ, Santoro J. Vancomycin: a new old agent. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 641-51.
4. Eraksoy H. Akut bakteriyel menenjitlerde antibiyotik kullanımı: antimikrobik kemoterapinin temel ilkeleri. *Sendrom* 1991; 3 (12): 43-51.
5. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Derg* 1990; 3: 26-9.
6. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas RGJr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 670-706.
7. Özsüt H. Kinolonlar ve klinik kullanımı. *Sendrom* 1991; 3 (5): 19-23.
8. Gentry LO. Antibiotic therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 485-99.