

Yeni Antibiyotiklere Gereksinim ve Yeni Antibiyotiklerin Antibakteriyel Özellikleri

Kurtuluş Töreci

Bundan tam yarım yüzyıl önce penisilin infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanması, birkaç yıl aralarla penisilin doğal olarak etkisiz olduğu bakterilere etkili olabilen streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol gibi antibiyotiklerin bulunması insanlığın kısa bir sürede bakteri infeksiyonlarından tamamen kurtulacağı ümitlerini doğurmuştur. Ancak bu ümitler gerçekleşmemiştir ve bugün elimizde çok değişik gruplardan ve farklı etki mekanizmalarına ve spektrumlarına sahip düzeylerle antibiyotik varken, bakteriler halâ çok önemli bir morbidite ve mortalite kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu durumun nedenleri arasında antibiyotiklerin sağladığı güvence nedeniyle asepsi ve antisepsi koşullarının ihmale uğratılmasından, yaşam düzeninin ve koşullarının değişmesi, infeksiyon riski yüksek yeni tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerinin uygulamaya konması, ortalama yaşam süresinin bir zamanların 40-50'lerinden 70-80'lere uzaması sonucu doğal vücut savunmaları zafiyete uğramış kişilerin oranının yükselmesine; bakterilerin bulaşma riskini çoğaltan sonda, kateeter, prostetik cihaz uygulamalarının artmasından, eskiden bilinmeyen veya patojen olarak tanımlanmayan birçok bakteri türünün önemli patojenler olarak belirmesine kadar birçok neden sayılabilir. Bu vesileyle asistanlığımın ilk yıllarında, bir Mikrobiyoloji Cemiyeti toplantısında *P. aeruginosa*'nın infeksiyon etkeni olup olamayacağı konusunda ateşli bir tartışmanın yapıldığını hatırlıyorum. Çok daha önceleri mavi cerahat etkeni olarak tarif edilmiş olsa da, bugün en önde gelen infeksiyon etkenlerinden *P. aeruginosa* 1950'lerin sonlarında çok ayrıcalıklı koşullarda ve çok seyrek olarak infeksiyon oluşturabilen bir bakteri olarak kabul ediliyordu.

Bakterilerin antibiyotiklere rağmen halâ önemli bir morbidite ve mortalite etkeni olması nedenleri arasında bence en önemlisi her antibiyotiğe, etkili olduğu bakteri cins ve türlerinde kısa bir sürede dirençli suşların belirmesi ve o antibiyotiğin kullanımı ile adeta orantılı olarak dirençli suşların artmasıdır. Örneğin penisilin başlangıçta çok etkili olduğu *S. aureus* suşlarında direnç gelişimi penisilin kullanıldığı yıl tesbit edilmiş, 1949'da hastane suşlarının % 40'ı, 1950'lerde % 75'i penisiline dirençli bulunmuştur. Diğer antibiyotikler için de aynı olay meydana gelmiştir. Doğa, türlerin varlıklarını devam ettirmesi için onlara birçok olanaklar sağlamıştır. Örneğin bakteriler hücre duvarlarında antibiyotiklerin girişini engelleyen değişikliklerle, PBP'ler, ribozom alt üniteleri gibi antibiyotiklerin hedefi olan moleküllerde farklılaşmalarla, beta-laktamaz gibi antibiyotiği hidrolize ve inaktive eden enzimler ya da aminoglikozidleri modifiye eden enzimlerle, antibiyotiğin bloke ettiği bir metabolik olayı antibiyotiğin etkisine dirençli enzimler oluşturmakla çeşitli antibiyotiklere direnç kazanabilmektedirler. Bu direnç sağlayan mekanizmanın plazmid veya transpozonda taşınan genlerle sağlanması, taksonomik olarak yakın veya uzak bakteriler arasında antibiyotik direncinin yaygınlaşmasında çok etkili bir yol oluşturmaktadır.

İşte elimizdeki antibiyotiklere dirençli suşların artması, yeni antibiyotiklere gereksinim nedenlerinden birini ve belki de birincisini oluşturmaktadır. Ne var ki, bir süre sonra bakteriler yeni antibiyotiklere de direnç mekanizmaları edinmektedirler. Örneğin 3. kuşak sefalosporinlere etkisiz olan TEM-1 beta-laktamazından bir mutasyonla meydana gelmiş olan TEM-4 beta-laktamazı sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi 3. kuşak sefalosporinleri de hidrolize ve inaktive edebilmektedir. Dolayısıyla insanların dirençli bakterilere etkili antibiyotikler arayışı ile bakterilerin, bunlara da direnç sağlayan mekanizmalar oluşturmaları amansız bir yarış halinde devam etmektedir.

Yeni antibiyotiklere gereksinim nedenleri arasında daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin bulunması ve yan etkileri daha az, yarılanma süresi daha uzun, kullanımı kolay, daha yüksek doku konsantrasyonu sağlayan, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı, abse boşluğu gibi birçok antibiyotiğin nüfuz kabiliyeti az olan vücut bölgelerine yeterli konsantrasyonda penetre olabilen, intraselüler bakterilere etkili olan, kısaca farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri daha uygun olan antibiyotikler bulunması amaçları da sayılmalıdır. Ayrıca, etyolojisi belli infeksiyonlarda kullanılmak üzere, çok dar spektrumlu antibiyotiklere de büyük gereksinim vardır. Böyle antibiyotikler, etken olan bakterinin yok edilmesini normal vücut floralarında önemli bir değişmeye neden olmadan sağlayabilecektir. Sivrisinekleri öldürürken arılara ve kelebeklere zarar vermeyecek bir insektisid doğa ekolojisi için ne denli kıymetli olursa, dar spektrumlu antibiyotikler de bizler için o kadar kıymetli olacaktır.

Yeni antibiyotiklerin aranmasında 50 yıl içinde önemli strateji değişiklikleri olmuştur. İlk zamanlar geniş çaplı taramalarla antimikrobik etkili maddeler sentezleyen mantar ve bakteriler aranıyordu. Penisilin, streptomisin, ilk sefalosporin ve birçok antibiyotiğin bulunuşu böyle olmuştur. Bunu bir antibiyotik grubunun temel çekirdeğinin belirlenip, yan dallarının ilk önceleri daha çok rastgele bir şekilde değiştirilmesi ile yarı sentetik antibiyotiklerin eldesi izlemiştir. Zamanla bakteri fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, antibiyotiklerin yapı ve etkinlikleri arasındaki ilişkilerin ortaya konması, bakterilerin direnç kazanma mekanizmalarının aydınlanması, kimyasal araştırmalardaki ilerlemeler ve çok kompleks moleküllerin sentezi imkânının doğması, artık antibiyotik çekirdeğinin belirli yerlerinde belirli değişiklikler yaparak ya da belirli yan kökleri ekleyerek antibiyotik aktivitesinde ya da farmakolojik ve farmakodinamik özelliklerinde arzu edilen yönde değişiklikler yapmayı mümkün hale getirmiştir (1).

Doğal antibiyotiklerin eldesi kolay bir iş değildir. Birçok top- rak ve deniz mikroorganizmasının fermentasyon ile üretilmesini, kromatografi, saflaştırma ve biyolojik deneyleri gerektirir. Örneğin bu amaçla yapılan bir çalışmada 21.830 mikroorganizmanın fermentasyon kültürü incelenmiş, 6.464 antibiyotik etkili madde elde edilmiş, bunların 490'ı incelenmeye uygun bulunmuş, altısı yapısının belirlenmesine değer bulunmuş, ancak ikisi daha sonraki araştırmalara aday olabilmıştır. Bu çalışmalara hayvan ve insanda zararsızlık ve etkinlik deneylerinin de katılması ile yeni bir antibiyotiğin, eğer tedavide kullanılabilecek özellikleri gösterirse, ilk elde edilmişinden ortalama 8 yıl sonra kullanıma sunulabildiği hesaplanmıştır. Bugün antibiyotik çekirdeğinde amaca yönelik değişiklikler yapmak suretiyle yeni özellikleri olan antibiyotikler,

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.

örneğin yeni sefalosporinler elde ediliyorsa da, bunlar içinde yapılan deneyler, harcanan sermaye ve zaman daha az değildir. Buna rağmen örneğin yalnız Journal of Antibiotics'de 1981-1985 arasında yılda ortalama 50 yeni antibiyotik madde bildirme değeri bulunmuştur (1). Diğer periyodikler de dikkate alınca yılda birkaç yüz yeni antibiyotik bildirildiği ve daha az, ama yine artan sayıda antibiyotik de piyasaya sürüldüğü görülmektedir.

Penisilinler

Penisilin grubundan aminopenisilinler içinde bakampisilin ve siklasidin ülkemizin yabancı olduğu iki antibiyotiktir. Ancak bunların antibakteriyel spektrumu, çok iyi bilinen ampisilin'inki gibidir (2). Gram-pozitif bakterilerden başka Gram-negatif koklara, *Enterobacteriaceae* ve *Haemophilus* gibi Gram-negatif çomaklara, anaeroplara da etkilidirler; fakat beta-laktamazlara duyarlı olduklarından ve stafilkoklarda, Gram-negatif çomaklarda ve anaeroplarda beta-laktamaz oluşturma özellikleri çok yaygın olduğundan, geniş spektrumlu oldukları fikri sözde kalmaktadır.

Karboksipenisilin'lerden tikarsilin, *P. aeruginosa* için birkaç kat daha aktif olması dışında, karbenisiline benzer antibakteriyel etkiye sahiptir. Bu gruptan temosisilin, henüz deneysel çalışmalar aşamasında bir antibiyotiktir.

Üreidopenisilin'lerden mezlosilin, azlosilin, piperasilin ülkemizde de bilinen, *Enterobacteriaceae* ailesine ve *Pseudomonas* cinsine de etkili geniş spektrumlu penisilinlerdir. Piperasilin ve azlosilin *Pseudomonas*, mezlosilin ve piperasilin *Proteus* ve *Enterobacter* suşlarına genellikle daha etkilidir.

Amdinosilin (veya mesillinam) penisilin grubunda amdinopenisilin alt grubunda yer alan yeni bir antibiyotiktir. Gram-pozitif koklara etkisiz fakat *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* cinslerine diğer geniş spektrumlu penisilinlerden daha düşük dozlarda etkili olan, henüz geniş çapta klinik kullanımı olmayan bir antibiyotiktir.

Penisilin grubunda son yılların en büyük yeniliği geniş spektrumlu fakat beta-laktamaza duyarlı beta-laktam antibiyotiklerle birlikte, klavulanik asit (1984) ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerinin kullanılmasıdır. Ampisilin ile sulbaktamın, amoksisilin ile klavulanik asit'in kombine preparasyonları herkeşçe tanınmaktadır. Tikarsilin ve klavulanik asit kombinasyonu olan timentin de, tikarsilin'in etki spektrumuna beta-laktamaz oluşturan suşları da ekleyen yeni bir kombinasyondur. Klavulanik asit ve sulbaktam Richmond-Sykes sınıflamasında tip I beta-laktamazları inhibe etmezler. Dolayısıyla beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyonları *E. coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus* ve *Bacteroides* üzerine etkinliği çok artırmakla beraber tip I beta-laktamaz oluşturan *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Morganella* ve *Serratia* suşlarına etkinlik artışı sağlamaz (2).

Beta-laktamaz inhibitörlerinden söz açılmışken beta-laktamazlara dirençli mutlak olmayan, bu nedenle birçok beta-laktamaz oluşturan Gram-negatif çomakların dirençli bulunduğu sefoperazon'un klavulanik asitle ve piperasilin'in de tazobaktam denilen yine bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombine edildiğini de burada belirtmek uygun olacaktır.

Karbapenemler

Yeni antibiyotikler arasında söz edilmesi uygun olacak bir grup karbapenemlerdir. Karbapenemlerin keşfi hemen hemen 15 yılı bulmakla beraber, ülkemizde bu gruptan hiçbir antibiyotik piyasada bulunmaması, etki spektrumları ve kendi başlarına bir antibiyotik grubu oluşturmaları dikkate değer özellikleridir.

Karbapenemler, beta-laktam antibiyotiklerdir. Bu gruba adını veren karbapenem çekirdeği penisilin çekirdeğinden, tiazolin halkasında 1. pozisyonunda S yerine C atomu içermesi ve 2. ve 3. pozisyonlardaki C atomları arasında doymamış bir bağ bulunması ile ayrılır (3). 2. ve 6. pozisyonlardaki yan zincirlerin değiştirilmesi ile farklı karbapenemler oluşturulur. Bu şekilde birçok karbapenemin doğal olarak ya da yarı sentetik elde edilmesine rağmen, klinik kullanıma sunulan karbapenem sayısı azdır. Bunlar içinde en iyi bilinenleri imipenem ve meropenem'dir.

Imipenem daha önce bilinmeyen, sonradan *Streptomyces cattleya* olarak adlandırılan bir *Streptomyces* türünden izole edilen ünaminin yarı sentetik bir türevidir (4). Daha önce çeşitli *Streptomyces* türlerinden ve bazı bakterilerden izole edilen karbapenemlerin genellikle beta-laktamaz inhibitörü etkileri varken, antibakteriyel etkisi olanlar da çok dayanıksız iken, imipenem katı halde ve konsantrasyon çözeltielerde dayanıklı olan, bu nedenle klinik kullanıma sunulabilen ilk karbapenemdir.

Imipenem bugüne kadar bilinen antibiyotikler içinde muhtemelen en geniş spektrumlu olanıdır. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards in the USA) imipenem için MIC<4 mg/L olan suşları duyarlı, MIC>16 mg/L olan suşları dirençli, MIC4-16 mg/L olan suşları orta duyarlı kabul etmektedir. Buna göre bir simpoziumda klinik izolasyonların % 90'dan fazlasının (5), başka çalışmalarda da (6,7) 1600'den fazla klinik izolasyonun % 96-98'inin 8 mg/L veya altındaki konsantrasyonlarda inhibe olduğu bildirilmiştir.

Imipenem Gram-pozitif ve Gram-negatif, aerob ve anaerob, kok ve çomak şeklinde birçok bakteri türüne etkilidir. Gram pozitif koklardan *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* suşlarının % 90'dan fazlası 0.25 mg/L'nin altındaki imipenem konsantrasyonunda inhibe olur. İmpem MRSA suşlarına da genellikle etkilidir; fakat bu suşlar imipeneme tolerans gösterebilirler (8). *E. faecalis* ve *E. faecium* da diğer Gram-pozitif koklardan daha dirençlidir. *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis* gibi Gram-negatif koklar da hemen daima duyarlıdır. *Enterobacteriaceae* ailesindeki suşların, hattâ çoğul dirençli olanların da pek büyük bir kısmı imipeneme duyarlıdır. ABD'de bir çalışmada 8228 *Enterobacteriaceae* suşunun % 99.8'i imipeneme duyarlı veya orta duyarlı bulunmuş, dirençli suş % 0.2 oranında olmuştur (9). *Proteus* ve *Providencia* suşları için MIC genellikle diğer enterik bakterilerden daha yüksektir. *P. aeruginosa* imipeneme genellikle duyarlıdır ve suşların % 90'ı 16 mg/L veya daha az imipenemle inhibe edilir. Ancak *P. aeruginosa* infeksiyonlarında imipenem tedavisi ile suşların % 25'inde direnç oluşur. *P. maltophilia*, *P. cepacia* suşları ise genellikle dirençlidir ve diğer *Pseudomonas* türlerinde de dirençli suş oldukça fazladır. İmpenem, bazı *H. influenzae* suşları dışında diğer Gram-negatif çomaklara da çok etkilidir. İmpenem *Enterobacter* ve *Citrobacter* cinsleri ve *P. aeruginosa*'da kromozal beta-laktamaz enzimleri için etkili bir indüktördür. Fakat bu indüksiyonla fazla miktarda beta-laktamaz oluşturulduğu halde, imipenem Gram-negatif hücre duvarını çok çabuk geçtiği ve beta-laktamazlara çok dayanıklı olduğu için bu suşlar da imipeneme duyarlı kavrılır. *P. maltophilia*'nın oluşturduğu bir çinkolu mitelloenzim olan indüklenebilen beta-laktamaz ise imipenemi hidrolize edebilir. İmpenem, *Fusobacterium* dışında, Gram-pozitif ve negatif anaerob bakterilere de çok etkilidir.

Çok geniş spektrumlu bir antibiyotik olmasına karşılık imipenemin böbrekteki dehidropeptidaz-I enzimi tarafından antibakteriyel etkisi olmayan nefrotoksik ürünlere parçalanması, başta idrar yolu infeksiyonlarında ve böbrekten kaynaklanan septisemilerde imipenemi etkisiz kılar. Penisilinlere ve sefalosporinlere etkisiz olduğu halde bu böbrek enzimi imipenemi beta-laktam halkasından parçalayarak imipeneme etkili bir beta-laktamaz gibi fonksiyon görür. Bu nedenle aynı miktarda silastatin ile birlikte kullanılır (parenteral). Silastatin'in antibakteriyel veya beta-laktamaz inhibitorü olarak bir etkisi yoktur. Fakat böbrek dehidropeptidaz-I enzimine imipenemden 30.000 defa fazla bağlanma etkisi vardır ve bu şekilde bu enzimi geçici olarak inaktive ederek imipenemin

etkinliğini sağlar.

İmipenemden sonra geliştirilen bir karbapenem de meropenemdir (3). Meropenem Gram-pozitif bakterilere imipenemden biraz daha az etkilidir; fakat imipeneme de dirençli olabilen enterokoklar ve MRSA suşları dışında diğer Gram-pozitif koklara etkisi yeterli düzeydedir. Buna karşılık *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* gibi suşlara imipenemden daha etkili, anaeroplara da imipenem kadar etkilidir. Beta-laktamazlara dirençliliği ve beta-laktamaz indüktörü olma özellikleri de imipeneme benzer. Meropenemin böbrek dehidropeptidaz-Te dirençli olması, silastatin gibi bir enzim inhibitörü olmadan da etkin bir şekilde kullanılmasını sağlar. Ancak meropenemle insanda tedavi deneyleri henüz yeterli değildir.

Kinolonlar

Kinolonların öncüsü, 1962'de klorokin sentezi sırasında tesadüfen bulunan nalidiksik asittir. Bir 4-kinolon olan nalidiksik asit, ancak Gram negatif aerop bakterilerle oluşan idrar yolu infeksiyonlarında kendisine bir kullanım alanı bulmuş, klinik başarısızlıklar ve çabuk direnç oluşumu kısa sürede bir kenara itilmesine yol açmıştır. 1970'lerde geliştirilen 4-kinolonlar olan oksolinik asit ve sinoksasin nalidiksik aside az üstünlüğü olmuş, bu alanda asıl gelişme kinolon çekirdeğine F atomunun sokulması ile sağlanmış ve nalidiksik asidin 6-fluorür, 7-piperazin ekleri bulunan norfloksasin *P. aeruginosa* ve *S. aureus* gibi Gram-negatif ve Gram-pozitif birçok bakteriye nalidiksik asitten çok daha etkili bulunmuştur (10). Norfloksasini siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin, pefloksasin, fleroksasin, amifloksasin, lomefloksasin, difloksasin gibi diğerleri izlemiştir. Bugün kullanılan veya deneme safhasında en az 32 kinolon vardır. Bu yeni kinolonların etki spektrumlarının çok daha geniş olması yanında bakteriyostatik olan nalidiksik aside göre bakterisit etkili olmaları da ayrı bir üstünlükleridir.

Yeni fluoru kinolonlar *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella* gibi *Enterobacteriaceae* ailesindeki cinslerden olan bakterilere çok aktiftirler ve suşların % 90'ı için MIC 1 mg/L'nin altında bulunur. *Serratia marcescens* biraz daha dirençlidir. *H. influenzae*, *Legionella* gibi bakteriler de etki spektrumu içindedir. *P. aeruginosa* suşlarına genellikle daha az etkilidirler ve siprofloksasin *P. aeruginosa*'ya en etkili kinolon olarak görülmektedir. *P. cepacia* ve *P. maltophilia* suşları kinolonlara dirençlidir. Kinolonların çoğu, enterokoklar ve *S. pneumoniae* dışında, MRSA suşları dahil, Gram-pozitif koklara da etkilidirler. Anaerop bakterilere etkileri ise oldukça azdır; suşların birçoğu için MIC dokuda erişilemeyecek düzeyi bulur. Aralarında birçok defa çapraz direnç görülse de, siprofloksasin fluoru kinolonlar içinde en etkili olarak görülmektedir ve etki spektrumu *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* ve *M. tuberculosis*'i de kapsar. Yeni kinolonlar mikobakteri infeksiyonlarında tedavi kombinasyonlarına girmeye adaydırlar. Ancak mikobakteriler özellikle ofloksasin ve siprofloksasine çabuk direnç geliştirirler. Bu direnç gelişiminin esasen mevcut dirençli mutantların seçimi ile olduğu düşünülmektedir (11). Ayrıca siprofloksasinin azlosilin veya seftizoksimele kombinasyonu *P. aeruginosa* ve *S. marcescens* suşlarının % 50'si için, amikasinle kombinasyonu *S. marcescens* ve *S. aureus* suşlarının en az % 50'si için sinerjistik etkili bulunmuştur.

Glikopeptid antibiyotikler

Glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin 1950'lerde kullanılmaya başlanmış, fakat sonra yarı sentetik penisilinlerin ve sefalosporinlerin geliştirilmesi ile kullanımı azalmıştır (12). Bugün metisilin, gentamisin gibi antibiyotiklere dirençli *S. aureus* suşları ile olan ciddi infeksiyonlarda, *C. difficile* infeksiyonlarında vankomi-

sin son çare olarak kullanılmaktadır. Vankomisinin önemli bir özelliği kendisine direnç oluşumuna çok seyrek rastlanmasıdır. Vankomisine dirençli bazı streptokok türleri, *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* suşları bildirilmişse de bugüne kadar vankomisine dirençli bir *S. aureus* suşu izolasyonu hakkında inandırıcı bir bildiri yoktur. Yenilerde 2 *E. faecium* suşunda vankomisine (ve teikoplanine) direnç sağlayan plazmidlerin bulunması ve bu plazmidlerin başka bazı Gram-pozitif bakterilere aktarılabilmesi oldukça endişe veren bir bulgu olmuştur (13).

Vankomisin herkesin bildiği, yeni olmayan bir antibiyotiktir. Fakat bu gruptan teikoplanin, daptomisin ve kumermisin daha yeni ve henüz ülkemizde bulunmayan antibiyotiklerdir. Bu 3 yeni glikopeptid antibiyotiklerin etki spektrumu vankomisin gibi Gram-pozitif kokları kapsar. Ancak teikoplaninin MRSA ve MSSA suşlarına ve streptokoklarla enterokoklara etkisi vankomisinden fazladır. Ancak teikoplanine dirençli koagülaz negatif stafilokok suşları da bildirilmiştir. Daptomisin'in *S. pneumoniae* dışında hemen bütün koklara etkisi vankomisin'inkinden fazladır. Kumermisin ise bu grupta stafilokoklara en etkili olan antibiyotiktir ve etkisini DNA giraz inhibitörü olarak gösterir. Kumarmisin ile klinik çalışmalar henüz azdır.

Makrolidler

Makrolid antibiyotiklerin ilki olan eritromisin 1952'den beri Gram-pozitif kok infeksiyonlarında ve çok defa allerjik kişilerde penisilin yerini alarak kullanılan, ancak son yıllarda difteri, eritrasma, boğmaca, yumuşak şankr, lejyoner hastalığı, *Campylobacter*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum* infeksiyonları gibi hastalıklarda ilk seçilecek ilaç, birçok diğer infeksiyonda da alternatif ilaç olarak yine ön plana çıkan bir antibiyotiktir (14,15). Makrolid grubunda eritromisin, spiramisin, oleandomisin gibi çok bilinen antibiyotikler yanında yeni kullanıma sunulan veya henüz klinik kullanımı olmayan birçok antibiyotik bulunmaktadır (16). Burada yeni makrolidlerden azitromisin, klaritromisin, roksitromisin, josamisin'in antibakteriyel aktiviteleri üzerinde durulacaktır.

Azitromisin Gram-pozitif bakterilere eritromisinden 4-8 defa daha az (17), *C. trachomatis*'e de eritromisinden az (18) etkili bulunmuştur. Buna karşılık *N. gonorrhoeae*'ye eritromisinden 8 kat (18), endokardit, barsak infeksiyonu etkeni olan çeşitli Gram-negatif çomaklara ve nonfermantatif Gram-negatif çomaklara eritromisinden 8 defaya kadar (19), *H. influenzae*'ye eritromisinden 4-8 defa (20) daha fazla etkili bulunmuştur. Azitromisin ile hayvanlarda deneysel infeksiyon ve farmakokinetik çalışmalar yapılmakta, insan infeksiyonlarında deneme çalışmaları yeni başlamış bulunmaktadır.

Klaritromisin birçok bakteri için eritromisin kadar veya onun iki katı aktivite gösteren bir makroliddir (17). *T. gondii*'ye bütün diğer makrolidlerden daha etkili bulunması da ayrı bir özelliğidir. Henüz deneme safhasında kabul edilmesi gereken bir antibiyotiktir.

Roksitromisin in vitro olarak eritromisinden genellikle daha az antibakteriyel etki göstermesine rağmen, ağız yolundan alındığında emiliminin çok daha iyi olması tedavi alanına girmesini sağlamıştır (17).

Sözü edilmesi gereken bir diğer makrolid, ülkemizde bulunmayan josamisinidir. Josamisin genel olarak aktivitesi eritromisinden kıyaslanabilen, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus* cinslerinden anaerop bakterilere ise eritromisin, spiramisin ve roksitromisinden daha etkili bulunan (21) bir antibiyotiktir.

Dritromisin, fluritromisin, miokamisin, rokitamisin etki spektrumları eritromisinininkine benzeyen fakat henüz klinik kullanıma sunulmamış olan yeni makrolidlerdir.

Oral sefalosporinler

Sefalosporinler Gram-pozitif koklara karşı bir miktar etki kaybı ile beraber Gram-negatif çomaklar ve anaeroplara doğru genişleyen bir spektruma göre 3 kuşağa bölünmüş çok sayıda antibiyotik içeren, son yıllarda üzerinde en çok konuşulmuş olan bir antibiyotik grubunu oluşturur.

1. kuşak sefalosporinlerden sefaleksim, sefradin, sefadroksil ve 2. kuşak sefalosporinlerden sefaklor herhangi bir esterlemeye gerek olmadan ağız yolundan kullanılabilen ve yaygın olarak kullanılmış sefalosporinlerdir. Bunlardan 1. kuşaktan olanlar *C. freundii*, *E. cloacea*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Serratia* suşlarına genellikle etkisizdirler ($MIC_{50} > 32$ mg/L). MIC_{50} *P. mirabilis* için 16 mg/L, *E. coli*, *Salmonella* suşları için 8 mg/L, *Klebsiella*, *Shigella*, *B. catarrhalis* için 4 mg/L, *S. pneumoniae* için 2 mg/L'dir. Beta-laktamaz oluşturan *S. aureus* suşları için MIC_{50} 4 mg/L, *N. gonorrhoeae* suşları için 2 mg/L, *H. influenzae* suşları için de 8-32 mg/L arasındadır. *Pseudomonas* ve genel olarak anaeroplara için etkisizdirler. Sefaklor da 1. kuşaktan olan oral sefalosporinlerin etkisiz olduğu bakterilere etkisiz, fakat onların etkili olduğu bakterilere daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir: Bir esterlenmeye gerek kalmadan ağızdan kullanılabilen yeni sefalosporinler sefiksim, seftibuten ve henüz özgül bir ad verilmiş olan BMY 28100 ve LY 163892'dir (17). Bunlardan son ikisinin antibakteriyel spektrumu sefaklor'unkine benzer, ancak beta-laktamazlara daha dayanıklıdır ve henüz klinik denemeleri yok veya çok azdır. Sefiksim ağızdan kullanılan ilk 3. kuşak sefalosporin olarak takdim edilmektedir. Enterik bakterilere etkisi 3. kuşak sefalosporinlerinki kadarsa da stafilokoklara, birçok streptokok türüne ve *P. aeruginosa*'ya istenilen etkiyi göstermemesi bu takdimin eleştirilmesine yol açmaktadır ve biyoyararlanımı oldukça düşüktür. Sefiksimin duyarlı suşlarla olan idrar, solunum, genital sistem hastalıklarında tedaviyi sağladığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Seftibuten de *Pseudomonas*'lara, stafilokoklara, enterokoklara ve anaeroplara etkisiz, başta enterik bakteriler, *Branhamella*, *Neisseria*, *Haemophilus* cinsi bakteriler olmak üzere birçok bakteriye etkisi sefiksime benzeyen, ancak farmakokinetik özellikleri ile ona üstün olan, henüz klinik kullanıma girmemiş bir sefalosporindir.

Sefalosporinler alanında yeni bir ilerleme parenteral kullanılabilen preparatların esterlenerek ağız yolundan kullanımlarının mümkün kılmasıdır. Bu şekilde esterlenmiş sefalosporinler arasında sefuroksim, sefetamet, sefpodoksim ve henüz özgül bir adları olmayan BMY 28232 ve ME 1206 vardır. Bunlardan sefuroksim, aksetil esteri halinde kullanılır. Birçok enterik bakteriye ve gram pozitif koklara, *H. influenzae* ve *B. catarrhalis*'e etkisi yönünden 1. kuşaktaki oral sefalosporinlere ve sefaklor'a üstündür (17). Sefetamet, sefpodoksim, BMY 28232, ME 1206 henüz farmakokinetik yönden incelenen yeni esterlenmiş oral sefalosporinlerdir. Bu incelemelerin sonuçları sefalosporin konusuna birçok yenilikler getirmeye adaydır.

Kaynaklar

- Gootz TD. Discovery and development of new antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 13
- Parry ME. The penicillins. *Med Clin North Am* 1987; 71: 1003
- Moellering RC, Eliopoulos GM Jr, Sertochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl A): 1
- Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem/cilastatin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33: 183
- Neu HC. Summary of imipenem/cilastatin symposium. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl 6A): 165
- Forward KR, Harding GKM, Gray G, Urias B, Roland AR. Comparative antibacterial activity of imipenem and four third-generation cephalosporins against 736 blood culture isolates. *Curr Ther Res* 1986; 39: 987
- Staneck JL. Imipenem susceptibility testing with a commercially prepared dry-format microdilution tray. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 1134
- Witte JL, Sapico FL, Canawati HN. In vitro susceptibility of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains to N-formimidoyl thienamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 906
- Jones RN. Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl 6A): 22
- Norris S, Mandell GL. The quinolones: History and overview. In: Andriole VT (ed). *The Quinolones*, London: Academic Press 1988: 1
- Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1
- Whitby M. Development in treatment of Gram-positive infections. *Curr Opin Infect Dis* 1988; 1: 342
- Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 10
- Abramowicz M. The choice of antimicrobial drugs. *Med Lett* 1986; 28: 33
- Brittain DC. Erythromycin. *Med Clin North Am* 1987; 71: 1147
- Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: Structural modifications and in vitro activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1413
- Jones RN. New oral antimicrobial agents. *Curr Opin Infect Dis* 1989; 2: 367
- Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R. In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 1
- Kitzis MD, Goldstein FW, Miégi M, Acar JF. In-vitro activity of azithromycin against various Gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 15
- Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF. Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 25
- Derriennic M, Reynaud AE, Courtieu AL. In vitro activities of four macrolides: Josamycin, erythromycin, spiramycin and roxithromycin against anaerobic bacteria. *15th Int Cong Chemother, Istanbul: Proceedings of Josamycin Workshop, Josamycin-Book tree* 1987.S.7