

## GRAM OLUMLU BAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA STREPTOGRAMİNLER

Feriha ÖZKAN

*Streptogramins in Gram-positive bacterial infections.*

Sulfonamidlerin 60 yıl önce keşfinden bugüne dek antimikrobiyal sağaltım alanında sürekli değişim olagelmekte, tıptaki bilgi birikimi arttıkça bakteriyel patojenleri inhibe eden daha yeni, daha etkin antibakteriyel ajanlar geliştirilmektedir. Ancak tüm bu ilerlemelere karşın, bakteriler de en yeni antimikrobiyal ajanlara karşı bile direnç mekanizmaları geliştirmektedir.

Günümüzde Gram olumlu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların insidansında görülen artış gittikçe önem kazanan bir problem haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 43 merkezden elde edilen sonuçlara göre kandan izole edilen infeksiyon etkenlerinin %59'unun Gram olumlu organizmalar olduğu belirlenmiştir. Bu izolatların %38.6'sını stafilokok, %12.7'sini streptokok (pnömokoklar da dahil) ve %8.3'ünü de enterokok kökenleri oluşturmuştur (16). Benzer şekilde Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde tüm infeksiyonların %30'unun *Staphylococcus aureus*, %19'unun da koagülaz negatif stafilokok (KNS) kökenleri tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir (26). Görüldüğü gibi Gram olumlu organizmaların özellikle hastane infeksiyonları arasında bir dominansı vardır. Bu durumun nedenleri olarak:

- Hastanelerde nötroopenik ve diğer nedenlerle immün yetmezliği olan hastaların sayısında artış,
- Ciddi ve kronik hastalıkların sağaltımı sırasında gittikçe artan oranda üriner, peritoneal ya da ventriküler yabancı cisim kullanımı,
- Gram olumsuz etkenlere yönelik ajanların yaygın kullanımı sayılabilir.

Tüm bu faktörler Gram olumlu bakterilerin infeksiyon öncesi kolonizasyonu için selektif bir avantaj oluşturmaktadır.

Antibiyotik öncesi dönemde toplumsal ya da hastane kökenli Gram olumlu kok infeksiyonları günümüzde olduğu gibi hastalar için major problem oluşturmaktaydı. Örneğin 1935'de *Streptococcus pneumoniae* Boston City Hastanesindeki tüm bakteremilerin 1/3'ünden ve bakteremik ölümlerin de yarısından sorumlu tutulmaktaydı. Beta-hemolitik streptokoklar ikinci sırada önemli ve %70 mortaliteyle seyreden etkenler idi. *S.aureus* ise tüm ABD hastanelerindeki bakteremi olgularının %20-25'inden sorumlu tutulmaktaydı. Fakat bu patojenlerin çoğu penisilin, tetrasiklin ve streptomisine duyarlı idi (9).

1965'de antistafilokoksik ajanların kullanıma girmesiyle birlikte tüm dünyada başta *S.aureus* olmak üzere Gram olumlu bakteri infeksiyonlarının sıklığında azalma ve mortalitesinde düşme izlendi. Oldukça etkili antibiyotiklerin geliştirilmesiyle Gram olumlu organizma infeksiyonlarının insidansında görülen bu azalma ne yazık ki kısa sürdü ve bir süre sonra eldeki birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmış organizma infeksiyonları tekrar ön plana çıktı (9).

Günümüzde; metisiline dirençli *S.aureus* ve KNS, penisilin ve makrolidlere dirençli *S.pneumoniae* ve vankomisine dirençli enterokok kökenlerinin oluşturduğu infeksiyonların sağaltımında güçlükler yaşanmakta, daha etkin sağaltım seçeneklerinin bulunması için arayış sürmektedir.

Semisentetik streptograminler henüz araştırma aşamasında olan yeni bir antibakteriyel ajan grubudur ve bu dirençli Gram olumlu bakteri infeksiyonlarının sağaltımı için ümit vermektedir. Streptogramin antibiyotikler *Streptomyces* türlerinden elde edilen doğal siklik peptidlerdir. Bu gruptaki her bir üye yapısal olarak birbirinden farklı iki molekülün kombinasyonu ile oluşur. Bunlar A ve B grubu streptograminlerdir. A grubu streptograminler makrolakton, B grubu streptograminler ise siklik heksadepsipeptid yapıdadır. Her iki grup da 50 S ribozomal alt biriminde peptidiltransferaz enzimine etki ederek elongasyon basamağında protein sentezini inhibe eder (5). Grup A ve B molekülleri duyarlı organizmanın hemen tümüne karşı sinerjik etki ederek kombinasyonun bakterisid olmasını sağlar. Böylece geniş bir Gram olumlu spektrum yanısıra sınırlı sayıda Gram olumsuz bakterilere karşı da etkinlik elde edilir.

A grubu streptograminler arasında pristinamisin II A ve II B yer alır. B grubu streptograminleri ise pristinamisin I A ve I C (virginiamisin S1) oluşturur. *Streptomyces pristinaespiralis*'ten izole edilen doğal pristinamisin iki ana komponent taşır; %30-40 oranında pristinamisin I A ve %60-70 oranında pristinamisin II A. Virginiamisin de pristinamisine benzer doğal bir antibakteriyeldir. *Streptomyces virginie*'den elde edilir. Virginiamisin ve pristinamisin suda çözünmeyen maddelerdir. Değişik merkezlerde birçok streptogramin elde edilmiş ancak ticari olarak çok az sayıda preparat geliştirilmiştir. Yoğun çalışmalar sonucunda A ve B grubu streptograminlerin suda çözünen türevleri sentezlenmiş, enjektabl semisentetik streptogramin RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) geliştirilmiştir. Quinupristin / dalfopristin suda çözünür ve 30:70 oranında iki komponentten oluşur. Bunlar RP 57669 (quinupristin) ve RP 54476 (dalfopristin)'dir. Bu iki komponent doğal pristinamisin IA ve IIB'den elde edilmiştir. Oral kullanım için geliştirilen RPR 106972 ise RPR 112808 ve RPR 106950'nin kombinasyonu ile elde edilmiştir. Kimyasal olarak quinupristin/dalfopristine benzer yapıda olup aynı etki mekanizmasına sahiptir (24).

A ve B grubu streptograminlerin kombinasyonu ile in-vitro olarak her iki komponentin aktiviteleri toplamından 10 kat fazla antibakteriyel etkinlik elde edilir (2,22). Öte yandan, her bir komponent bakteriyostatik etkili iken kombinasyon ile bakterisid etki oluşturur (23). Bu iki komponentin kombinasyonu ile eritromisine dirençli *S.aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* gibi mikroorganizmalara karşı sinerjik etki elde edilir (22). Penisiline duyarlı ve dirençli pnömokok kökenleri ile stafilokok kökenlerine karşı hızlı bakterisid etki gözlenmiş, ancak bazı *S.epidermidis* kökenlerinde 12-24 saat sonra yeniden

üreme görülmüştür (14). *S.aureus*'a karşı belirgin bir postantibiyotik etki gözlenmiştir (12). Streptograminlerin in-vitro olarak geniş bir aerop-anaerop Gram olumlu organizma ve sınırlı sayıda Gram olumsuz bakteriye karşı inhibitör potansiyeli vardır. Sık rastlanılan patojenlerin RP 59500'e duyarlılıkları tabloda görülmektedir (8).

Tablo. Sık rastlanılan patojenlerin RP 59500 duyarlılıkları.

---

MIC <sub>90</sub> < 1 mg/L (Oldukça duyarlı)	
<i>S.aureus</i>	<i>M.catarrhalis</i>
KNS	<i>M.pneumoniae</i>
<i>S.pyogenes</i>	<i>L.pneumophila</i>
<i>S.agalactiae</i>	
<i>S.pneumoniae</i>	
MIC <sub>90</sub> : 1-8 mg/L (Genellikle duyarlı)	
<i>E.faecium</i>	<i>H.influenzae</i>
MIC <sub>90</sub> : 8-16 mg/L (Muhtemelen duyarlı)	
<i>E.faecalis</i>	
MIC <sub>90</sub> > 16 mg/L (Doğal dirençli)	
Enterobacteriaceae	
<i>P.aeruginosa</i>	
<i>Acinetobacter</i> spp.	

---

Streptograminlere karşı intrinsek veya kazanılmış direnç görülebilir (23). İntrinsek direnç hem A hem de B grubu streptograminleri etkiler. Kazanılmış direnç için 3 mekanizma bilinmektedir: İlaç hedefinin modifikasyonu, ilacın inaktivasyonu ve antibiyotiğin aktif dışarı atılması (18). Hedef modifikasyonu 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu yolu ile olur. Hedef modifikasyonu ve ilacın aktif dışarı atılması yoluyla geliştirilen direnç yalnızca B grubu streptograminleri etkiler, A grubunu etkilemez. İlacın inaktivasyonu ile ise her iki gruba karşı direnç gelişebilir (18).

### **MRSA bakteremisi:**

Günümüzde MRSA kökenlerinde %20-50'ye ulaşan oranlarda makrolid, azalid, florokinolon, aminoglikozid ve diğer ajanlara direnç bildirilmektedir (27). Glikopeptid antibiyotikler MRSA infeksiyonlarının sağaltımında geleneksel olarak seçilen ajandır. Ne yazık ki bunların yavaş öldürücü etkileri ve yüksek oranda proteinlere bağlanma özelliklerine bağlı olarak başarısızlık oranları yüksektir (25). MRSA endokarditinde vankomisin başlanmasından sonra kan kültürleri bir hafta boyunca pozitif kalmayı sürdürebilmektedir. Glikopeptidlerin diğer dezavantajları ise, diğer gruplarla birlikte sinerjik etkilerinin pek olmaması, yan etkilerinin sık olması, BOS, intrasellüler boşluk ve göz gibi kompartmanlara penetrasyonun kötü olmasıdır (11). Teikoplanin vankomisine oranla daha iyi tolere edilmekle birlikte onun da proteinlere bağlanma oranı yüksektir ve diğer ilaçlarla etkileşebilmektedir (10). Bu nedenle yeterli glikopeptid sağaltımı almasına karşın febril veya septik kalmayı sürdüren hastalar seyrek değildir (10). MRSA infeksiyonlarının artışı yanısıra sağaltım seçeneklerinin azalması sonucunda etkin sağaltım ihtiyacı aciliyet kazanmaktadır.

RP 59500'in MRSA ve streptokoklara karşı in-vitro aktivitesi oldukça iyidir. Vankomisine dirençli *E. faecium* kökenlerinin çoğu ilaca karşı duyarlı veya orta duyarlıdır. Ancak *E. faecalis* daha az duyarlıdır. RP 59500'ün enterokok dışındaki Gram olumlu bakterilere karşı hızlı bir bakterisid aktivitesi vardır. Böylece ajanın kullanımı, durumu ağır hastaların sağaltımında ve direnç gelişimini engellemede avantaj sağlayabilir. İn-vitro olarak çoklu dirençli *E. faecium* ve MRSA'ya karşı RP 59500 vankomisin ile kombine edildiğinde sinerjik etki gözlenmiştir (17,20). RP 59500'ün makrofajlara penetrasyonu iyi olup, intrasellüler *S. aureus* kökenlerini öldürebilmektedir (4). Böylece kronik stafilokoksik infeksiyonların sağaltımında etkili olabileceği kanıtlanmıştır. Birçok hayvan modelinde *S. aureus* ve *S. pneumoniae* ile oluşturulmuş infeksiyonların sağaltımında etkili olduğu gösterilmiştir (8).

Sağlıklı gönüllülerde faz I çalışmalarda ilacın iyi tolere edildiği gözlenmiştir. 4.6 mg/kg'ın üzerindeki dozlar ile stafilokok ve streptokok kökenlerinin çoğunun MIC<sub>90</sub> değerlerinin üzerinde plazma konsantrasyonları elde edilmiştir (7). Faz III çalışmalar sürmektedir.

Hastane personeline MRSA nazal kolonizasyonu, hastalarda kolonizasyon ve bunu izleyerek infeksiyon gelişiminde önemli bir basamaktır. Burundaki MRSA'nın eradikasyonu güçtür. Sistemik ajanlar genellikle etkisiz, topikal ajan mupirosinin her yerde kullanımı mümkün değildir. Üstelik mupirosine karşı direnç gelişimi de söz konusudur. Gelecekte oral streptograminler bu taşıyıcılığın önlenmesinde yararlı olabilir. Ancak bu konuda yapılacak klinik çalışmalara gerek vardır.

### **KNS infeksiyonları**

Yoğun bakım ünitelerinde, immün yetmezliklilerde ve özellikle ventriküler shunt'ı olan hastalarda prostetik araç kullanımına bağlı olarak KNS kökenleri önemli patojenler arasına girmiştir. Bu patojenlerin direnç kalıplarına bakıldığında seçilebilecek tek grup, glikopeptidler gibi görülmektedir. Ancak sağaltım her zaman başarılı değildir. Avrupa'da kökenlerin %3'ünde vankomisin MIC değerleri 32 mg/L'nin üzerinde olup, teikoplanin direncinde de artış bildirilmektedir (1). İV yolla uygulanan RP 59500'ün BOS'a penetrasyonu ve slime matriks içindeki bakterilere karşı öldürücü etkisinin iyi olması nedeniyle sağaltımın başarılı olabileceği bildirilmektedir.

### **Enterokok infeksiyonları**

Nozokomial enterokok infeksiyonlarında 1989 ile 1993 yılları arasında insidansta 20 kat artış gözlenmiş, izole edilen enterokokların %18'inde vankomisin direnci bildirilmiştir. Bu organizmalar çoğunlukla bakteremi ve intraabdominal infeksiyonlar oluşturmakta ve %60 civarında yüksek mortalite ile seyretmektedirler (6). RP 59500'ün enterokoklara karşı MIC<sub>90</sub> değerleri 1 mg/L civarında olduğundan sağaltımda yararlı olabileceği düşünülmektedir (3). Nitekim ABD'nde vankomisine dirençli *E. faecium* (VREF) infeksiyonlu 700 olguda RP 59500 uygulanmış ve çok cesaret verici sonuçlar alınmıştır (19). Linden ve ark. (19)'nın çalışmasında VREF endokarditli 9 hastada 8 saatte bir 7.5 mg/kg İV yolla uygulama ile 5 hastada düzelme ve bu 5 hastanın 4'ünde kan kültüründe negatifleşme olmuştur. Yine VREF ile oluşmuş 3 peritonit olgusunda 10-20 mg/kg/gün dozunda İV uygulama başarılı olmuştur (21).

## Pnömonokok infeksiyonları

Penisiline dirençli *S.pneumoniae*, hastane infeksiyonlarına neden olan diğer bir patojendir. Bunun yanısıra toplum kökenli infeksiyonlarla da karşımıza çıkar. Bazı ülkelerden bildirilen sonuçlara göre izolatlarda %60'a ulaşan oranlarda orta veya yüksek düzey penisilin direnci bulunmaktadır (15). AIDS'lilerde nozokomiyal infeksiyonlara ve bakım evlerindeki yaşlılarda salgınlara yol açabilmektedir (13). Ciddi sistemik infeksiyonların sağaltımı için İV yolla 3. kuşak sefalosporin veya vankomisin gerekmektedir. Oral tedavi ise sparfloksasin ile sınırlıdır. Çocuklarda kinolonların endikasyonunun olmaması nedeniyle oral streptograminler önem kazanmaktadır. Penisilin MIC değerleri 1 mg/L'den yüksek olan kökenlerin oluşturduğu sistemik infeksiyonlarda 3. kuşak sefalosporinler ile yanıt iyi değildir ve sağaltım alternatifi azdır. Yine bu durumda da enjektabl RP 59500 önem kazanacak gibi görünmektedir. Tüm bu verilere dayanarak çoklu dirençli Gram olumlu bakteri infeksiyonlarının sağaltımında semisentetik streptograminler büyük bir gelişmeye yol açacak gibi durmaktadır.

Streptograminlerin hem oral hem de enjektabl formları geliştirilmiştir. Bu durum antibakteriyel ajan değiştirilmeden İV yoldan PO yola geçerek ardışık tedaviyi olanaklı kılmakta ve glikopeptidlere başka bir üstünlük oluşturmaktadır.

Streptogramin antibiyotikler için:

- Vankomisine dirençli enterokok,
- Metisiline dirençli *S.aureus* ve
- Beta-laktam antibiyotiklere dirençli streptokok infeksiyonları potansiyel uygulama alanları gibi görünmektedir.

MRSA kökenlerinde vankomisin direncinin bildirilmeye başlanmış olması da streptograminlerin ileride öneminin daha da artacağına işaretidir. Yine çocuklardaki stafilokok infeksiyonları ile, vankomisin ve beta-laktam antibiyotikleri tolere edemeyen Gram olumlu infeksiyonu olan hastalarda bu grup ajanlar ümit vermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Archer GL, Climo MW: Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2231 (1994).
- 2- Bocuanchaud DH: In-vitro and in-vivo synergic activity and fractional inhibitory concentration (FIC) of a semisynthetic streptogramin RP 59500, *J Antimicrob Chemother* 30: 95 (1992).
- 3- Colins LA, Melanoski GJ, Eliopoulos G: Invitro activity of RP 59500, an injectable streptogramin antibiotic, against vancomycin-resistant, Gram positive organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 598 (1993).
- 4- Desnottes JF, Diallo N: Cellular uptake and intracellular bactericidal activity of RP 59500 in murine macrophages, *J Antimicrob Chemother* 30 (Suppl A): 7 (1992).
- 5- Di Giambattista M, Chinali G, Cocitoc C : The molecular basis of the inhibitory activities of type A and type B synerimycins and related antibiotics on ribosomes, *J Antimicrob Chemother* 24: 485 (1989).
- 6- Eliopoulos G: The ten most questions about resistant enterococcal infections, *Infect Dis Clin Prac* 3: 125 (1995).
- 7- Etienne D, Montay G, Le Liboux A: A phase I, double blind, placebo-controlled study of the tolerance and pharmacokinetic behaviour of RP 59500, *J Antimicrob Chemother* 30 (Suppl A): 123 (1992).

- 8- Fine NG: Antibacterial activity quinupristin/dalfopristin. Rationale for clinical use, *Drugs 51 (Suppl 1)*: 31 (1996).
- 9- Finland M: Changing etiology of bacterial infections as related to antibacterial therapy, *J Infect Dis 122*: 419 (1970).
- 10- Galankis N, Giamarellou H, Vlachogiannis N: Poor efficacy of teicoplanin in the treatment of deep-seated staphylococcal infections, *Eur J Microbiol Infect Dis 7*: 130 (1988).
- 11- Geraci JE, Hermans PE: Vancomycin, *Mayo Clin Proc 58*: 88 (1983).
- 12- Goto S, Miyazaki S, Kaneko Y: The in-vitro activity of RP 59500 against Gram-positive isolates, *J Antimicrob Chemother 30*:25 (1992).
- 13- Henderson FW, Gilligan PH, Wait K: Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci group day care, *J Infect Dis 157*: 256 (1988).
- 14- Hoban DJ, Weshnoweski B, Palatnik L: In-vitro activity of streptogramin RP 59500 against staphylococci, including bacterial kinetic studies, *J Antimicrob Chemother 30*:59 (1992).
- 15- Hofmann J, Cetron MS, Forley MM: The prevalence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta, *N Engl J Med 333*: 481 (1995).
- 16- Jones RN, Kehrberg EN, Erwin ME: Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. I. Study on the threat of emergency resistances: real or perceived?, *Diagn Microbiol Infect Dis 19*: 203 (1994).
- 17- Kang SL, Rybak MJ: In vitro bactericidal activity of RP 59500 (quinupristin/dalfopristin; RP) alone and in various combinations against resistant strains of *Enterococcus* species and *Staphylococcus aureus* (SA), 35. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract E 121, p.107, San Fransisco (1995).
- 18- Leclercq R, Nantas L, Soussy C: Activity of RP 59500, a new parenteral semisynthetic streptogramin, against staphylococci with various mechanisms of resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics, *J Antimicrob Chemother 30*:67 (1992).
- 19- Linden P, Pasculle AW, Riddler S: Quinupristin/dalfopristin (RP 59500) for the treatment of serious infection due to high level vancomycin resistant *Enterococcus faecium*, 34. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract M.68, p.261, Orlando (1994).
- 20- Lorian V, Fernandes F: Synergistic activity of injectable streptogramin RP 59500-vancomycin combination, 35. *Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract E126, p.107, San Francisco (1995).
- 21- Lynn WA, Clutterbuck E, Wants S: Treatment of CAPD peritonitis due to glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin, *Lancet 344*: 1025 (1994).
- 22- Neu HC, Chin NX, Gu JW: The invitro activity of new streptogramins RP 59500, RP 57669 and RP 54476, alone and in combination, *J Antimicrob Chemother 30*:83 (1992).
- 23- Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC: Study of comparative antipneumococcal activities of penicillin G, RP 59500, erythromycin, sparflloxacin, ciprofloxacin and vancomycin by using time-kill methodology, *Antimicrob Agents Chemother 38*: 2065 (1994).
- 24- Pechere JC: Streptogramins. A unique class of antibiotics, *Drugs 51 (Suppl 1)*: 13 (1996).
- 25- Small PM, Chambers HF: Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users, *Antimicrob Agents Chemother 34*: 1227 (1990).
- 26- Vincent JL, Bilhari DJ, Suter PM: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe, *JAMA 274*: 639 (1995).
- 27- Voss A, Doebbeling BN: The world wide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Int J Antimicrob Agents 5*: 101 (1995).