

GRAM OLUMLU BAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA FLOROKİNOLON VE GLİKOPEPTİDLER.

Mehmet Ali ÖZİNEL

Fluoroquinolones and glycopeptides in Gram-positive bacterial infections.

Gram olumlu bakteriler ile oluşan infeksiyonlar son yıllarda yeniden önem kazanmış, özellikle hastane infeksiyonu etkeni olarak bu bakteriler giderek artan oranlarda görülmeye başlanmıştır (17). Çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada kan kültürlerinden soyutlanan mikroorganizmaların %59.6'sını Gram olumlu bakterilerin oluşturduğu görülmüştür. Tüm kan kültürü izolatlarının %38.6'sı stafilokoklar, %12.7'si streptokoklar ve %8.3'ü enterokoklardır (10). Bir başka araştırmada Avrupa ülkelerinde yoğun bakım infeksiyonlarında etken olan bakterilerin %30'u *Staphylococcus aureus*, %19'u koagulaz negatif stafilokok (KNS) olarak bulunmuştur (21). Örneklenenlere benzer şekilde birçok hastanede nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıraları stafilokoklar ve enterokoklar oluşturmaktadır.

İnfeksiyon etkeni olarak sık görülmelerinin yanında Gram olumlu kokların önemli bir özelliği antibiyotiklere dirençli olmalarıdır. Stafilokoklarda metisilin direnci, enterokok kökenlerinde yüksek düzey aminoglikozid direnci (YDAD) ve pnömokoklarda çoklu antibiyotik direnci klinik mikrobiyolojide üzerinde en çok durulan konular arasındadır. Anaerob Gram olumlu koklar, *Clostridium* türleri, *Bacillus* cinsi, viridan streptokoklar ve enterokok dışındaki beta-hemolitik streptokoklarda bugün için önemli bir direnç sorunu yoktur. Bir grup Gram olumlu bakteride başta beta-laktamlar olmak üzere birçok antimikrobiyale değişik mekanizmalar ile direnç gelişmiş, giderek yaygınlaşmıştır. Bu bakteriler günümüzde "sorun Gram olumlu bakteriler" olarak anılır duruma gelmiştir (19).

Dirençli Gram olumlu bakteri infeksiyonlarında birinci seçenek ya da alternatif tedavide glikopeptidler ve florokinolonlar yer almaktadır. Bazı infeksiyonlarda glikopeptidler tek seçenek olarak kabul edilmektedir (16) (Tablo 1).

Tablo 1. Dirençli Gram olumlu bakteri infeksiyonlarında tedavi seçenekleri.

	İlk seçenek	Alternatif
C.difficile	Metronidazol	Glikopeptid
C.jejikium	Glikopeptid	Florokinolon
Metisiline duyarlı staf.	Sefalosporin	Glikopeptid/Florokinolon
Metisiline dirençli staf.	Glikopeptid	?
Enterokok	Pen/Amp+Aminoglikozid	Glikopeptid+Aminoglikozid
YDAD* enterokok	Glikopeptid	?
Pnömokok	Glikopeptid	?

*YDAD: Yüksek düzey aminoglikozid direnci.

FLOROKİNOLONLAR

Kinolon halkasının altıncı karbonuna flor eklenmesiyle elde edilen florokinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilere, *Pseudomonas aeruginosa*'ya ve stafilokoklara oldukça iyi etki gösterirler. Bu antimikrobialerin başlıca zayıf yönü enterokok ve streptokoklara etkinliklerinin yetersiz olmasıdır. Kinolon halkasının 5. ve 7. pozisyonundaki ekler Gram olumlu bakterilere karşı etkinliği belirlemektedir. Araştırma aşamasındaki birçok kinolon bileşiği arasında streptokok ve enterokoklara karşı aktivitesi güçlü olanlar vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Yeni florokinolonlar.

C-7 pirolidin	C-7 alkilasyon	C-7 azabisiklo	C-5 CH ₃
Tosufloksasin Klinafloksasin Bay Y 3118	Sparfloksasin	Travofloksasin	Grepfloksasin

Florokinolonlar bakterisidal etkileri güçlü antimikrobialerdir. MİK/MBK oranları çoğu kez sadece bir basamak kadardır. Birçok bakteriye karşı altı saate varabilen post-antibiyotik etki gösterirler. Hem per-oral hem de parenteral kullanılabilir olmaları ardışık tedavi uygulamasına olanak veren kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Kinolonlara karşı plazmid kökenli direnç gelişimi olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle Gram olumsuz bakterilerde kinolon direnci, beta-laktam direnci gibi hızla yayılma göstermez. Kinolonlar ile hiçbir antimikrobiyal ilaç arasında antagonizm yoktur. Sinerjik etki görülmesi de aditif etki sağlayacak şekilde rahatlıkla kombinasyonlarda kullanılabilirler.

Kinolonlar genel olarak yan etkileri az olan ilaçlardır. İlacın kesilmesine neden olacak boyutta ciddi yan etkiler pek enderdir. Florokinolonların biyoyararlanımları oldukça iyidir. Yeni kinolon türevlerinde sindirim kanalından absorpsiyonun tama yakın olduğu görülmüştür. Vücut boşluklarına ve dokulara çok iyi dağılırlar; birçok dokuda oluşan ilaç düzeyi serum düzeyinin birkaç kat üzerindedir. Hücre içine kolaylıkla girerler.

GLİKOPEPTİDLER

Glikopeptidler sadece Gram olumlu bakterilere etkinliği olan antimikrobialerdir. Metisiline dirençli stafilokoklar, aminoglikozidlere yüksek düzey dirençli enterokoklar ve *Corynebacterium jeikeum*'un etken olduğu infeksiyonlarda alternatifi olmayan ilaçlardır. Psödomembranöz enterokolit olguları glikopeptid kullanım endikasyonları arasındadır. Nötropenik hastalardaki infeksiyonlarda empirik tedaviye ikinci basamakta glikopeptid eklenmesi önerilmektedir. Metisiline direnç oranlarının yüksek olduğu hastanelerde febril nötropenide infeksiyonun kateter kaynaklı olması halinde başlangıç tedavisinde glikopeptid bulunmalıdır. Beta-laktam allerjisi olan hastalarda Gram olumlu bakteri infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi amacıyla glikopeptidler kullanılabilir.

İnfeksiyon etkeni olarak görülme sıklığı ve direnç gelişimi açısından tedavileri sorun olan Gram olumlu bakteriler pnömokoklar, enterokoklar ve stafilokoklardır.

Pnömokoklarda penisiline dirençli kökenler dünyanın her yerinde görülmeye başlanmıştır. Bazı bölgelerde penisilin direnci %50-60 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır (2,6,14,18). Penisilin direncinin ortaya çıkması penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) meydana gelen değişiklik sonucu olmaktadır. PBP değişikliğine paralel olarak minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri yükselmekte, bakteriler orta ya da yüksek düzey dirençli olabilmektedir (11,18,19).

Meninjit dışındaki basit pnömokok infeksiyonlarında sadece yüksek düzey penisilin direnci önem taşımaktadır. Penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu meninjit olgularının ve meninjit dışındaki ağır infeksiyonların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler önerilmektedir (11,18). Ancak 1992 yılından bu yana sefalosporinlere dirençli klinik izolatlar da bildirilmiştir (9). Penisiline dirençli pnömokok kökenlerinde makrolidler, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazole de direnç görülmektedir. Multipl direnç oranları bazı bölgelerde azımsanmayacak oranlardadır (2).

Pnömokoklarda bugüne kadar glikopeptid direnci bildirilmemiştir. Glikopeptidlerin pnömokok infeksiyonlarında yerini belirleyen faktör, ilacın farmakokinetik özellikleridir. Beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişin kısıtlı olması nedeniyle meninjit tedavisinde glikopeptidler ile monoterapi başarısızdır (20).

Halen kullanımda olan kinolonlar pratik olarak pnömokoklara etkili değildir. Yeni türevler arasında pnömokoklara etkinliği daha iyi olan kinolon bileşiklerinin BOS'na geçiş özellikleri araştırılmaktadır. Meninjit dışındaki pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde yeni florokinolon türevleri yeni bir seçenek gibi görünmektedir (2,12).

Enterokoklar birçok antimikrobiyale karşı intrensek olarak dirençlidir. Penisilin, ampicilin, glikopeptidler gibi hücre duvarına etkili ilaçlar, aminoglikozidler ile kombine edildiğinde bakterisidal etki elde edilebilir. Yüksek düzey aminoglikozid direnci gelişen enterokoklarda beta-laktam+aminoglikozid kombinasyonunun sinerjik etkisi kaybolur. Enterokoklarda PBP'lerde değişiklik veya ender olarak beta-laktamaz salgılama mekanizmaları ile penisilinlere direnç gelişebilir. Beta-laktam direnci ya da YDAD görülen enterokoklarda bugün için tek alternatif glikopeptidlerdir (13,16). Son yıllarda enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere de direnç gelişmiştir (22). Kullanımda olan glikopeptidlerin her ikisine (tip A) ya da sadece vankomisine (tip B) direnç şeklinde iki ayrı fenotipte olabilir. *Enterococcus faecium* kökenlerinde daha yüksek oranlardadır ve daha çok tip A şeklindedir. Bu bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisi klinikte önemli bir problemdir (4,7,19). ABD'de yoğun bakım infeksiyonlarından soyutlanan enterokoklarda vankomisin direnci %13.6 oranındadır (13).

Florokinolonlar ile beta-laktam ve glikopeptidlerin kombine kullanımında enterokoklara karşı sinerjik etki gösterilememiştir. Yeni kinolon türevlerinde istenen özelliklerden biri de dirençli enterokoklara etkinliktir. Klinik kullanıma yeni girmekte olan trovafloksasinin MİK₉₀ değerleri *E.faecalis* için 0.25 mg/L, *E.faecium* için 1.0 mg/L düzeyindedir (8).

Metisiline dirençli stafilokoklar beta-laktam antibiyotiklere dirençli olmalarının yanı sıra birçok değişik gruptan antimikrobiyale yüksek oranlarda dirençli bulunur. Florokinolonlar başlangıçta stafilokoklara çok etkili iken, metisiline dirençli

kökenlerde bu ajanlara karşı çok hızlı direnç geliştiği görülmüştür. ABD'de bir hastanede metisiline dirençli stafilocok kökenlerinde siprofloksasine karşı kullanılmaya başladığı sırada hiç direnç yok iken, 18 aylık süre sonunda bakterilerin %78'i dirençli hale gelmiştir (1,5).

S.aureus' ta vankomisin direnci bugüne kadar sadece deneysel olarak gösterilmiş iken, ilk duyarlılığı azalmış klinik izolat Japonya'dan bildirilmiştir. Teikoplanine karşı duyarlılığı azalmış *S.aureus* kökenleri değişik bölgelerde görülmektedir, dirençli kökenler de saptanmıştır (15,22). KNS'lardan *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.xyloso*, *S.warneri* türlerinde teikoplanine direnç görülmüştür. Bir araştırmada *S.epidermidis*' de %7, *S.haemolyticus*' da %21 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık, sırasıyla %1.7 ve 3.2 oranında direnç bulunmuştur. Vankomisin duyarlılığı azalmış olan KNS kökenleri bulunabilmektedir. Vankomisin direnci enderdir (7,22).

Günümüzde elde bulunan antimikrobiklerin hiçbiri dirençli Gram olumlu bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisinde soruna çözüm olabilecek boyutta etkinlik gösterememektedir. Araştırılan yeni florokinolonlar ve yeni glikopeptidler ile bu alanda gelişmeler beklenmektedir.

Bugün için bu bakteriler ile oluşan infeksiyonların azaltılmasına yönelik önlemler, tedavi girişimlerinden daha ön planda önemini korumaktadır. Pnömonoklarda multipl direncin sık görüldüğü serotipleri içeren polivalan aşılar yaygınlaştırılmalıdır. Hastane infeksiyonları süreyansı titizlikle sürdürülmeli, enterokok ve stafilocok infeksiyon ataklarını erken saptamaya, görüldüğünde en agresif yöntemlerle önlemeye özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Aldridge KE, Glefand MS, Schiro DO: The rapid emergence of fluoroquinolone-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in a community hospital. An in vitro look at alternative antimicrobial agents, *Diagn Microbiol Infect Dis* 15: 601 (1992).
- 2- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview, *Clin Infect Dis* 15: 77 (1992).
- 3- Appelbaum PC: Emerging resistance to antimicrobial agents in Gram positive bacteria-pneumococci, *Drugs* 51 (Suppl 1): 1 (1996).
- 4- Babacan F: Çoğul dirençli enterokok infeksiyonları. Klinik uygulamada olanaklarımız nelerdir?, "Tümbay E, İnci R, Hilmioglu S (eds): 3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri" kitabında s.378, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.31, İzmir (1997).
- 5- Blumberg H, Rimland P, Carroll DJ: Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 163: 1279 (1991).
- 6- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC: Emergence of drug resistant pneumococcal infections in the United States, *JAMA* 271: 1831 (1994).
- 7- Cormican MG, Jones RN: Emerging resistance to antimicrobial agents in Gram positive bacteria, *Drugs* 51 (Suppl 1): 6 (1996).
- 8- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD, Sewell DL: In vitro activity and selection of disk content for disk diffusion susceptibility tests with trovofloxacin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 678 (1996).

- 9- John CC: Treatment failure with use of third generation cephalosporins for penicillin resistant pneumococcal meningitis, *Clin Infect Dis* 18: 188 (1994).
- 10- Jones RN, Kehrberg EN, Erwin ME: Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in United States. 1. Study on the threat of emerging resistances: real or perceived?, *Diagn Microbiol Infect Dis* 19: 203 (1994).
- 11- Klugman KP: Epidemiology control and treatment of multiresistant pneumococci, *Drugs* 52 (Suppl 2): 42 (1996).
- 12- Klugman KP, Wasas A: In vitro activity of the fluoroquinolone trovafloxacin against penicillin-susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 36: 873 (1995).
- 13- Leclercq R: Epidemiology and control of multiresistant enterococci, *Drugs* 52 (Suppl 2): 47 (1996).
- 14- Lee HJ, Park JY, Jang SH: High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea, *Clin Infect Dis* 20: 826 (1995).
- 15- Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 171: 1646 (1995).
- 16- Sanford JP, Gilbert DN, Sande MA: *Guide to Antimicrobial Therapy*, 26. baskı, Antimicrobial Therapy Inc, Dallas (1996).
- 17- Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection, *Am J Med* 91 (Suppl 3B): 725 (1991).
- 18- Sümerkan B: Pnömonoklarda penisilin direnci. Türkiye'deki durum, 3. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler. Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri*" kitabında s.21, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.31, İzmir (1997).
- 19- Ünal S: Sorun Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde yenilikler, *Antibiyotik Bülte* 3: 71 (1993).
- 20- Viladrich PF, Gudiol F, Linares J: Evaluation of vancomycin for the therapy of adult pneumococcal meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2467 (1991).
- 21- Vincent JL, Bilhari DS, Suter DM: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe, *JAMA* 274: 639 (1995).
- 22- Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DCE: Current perspectives on glycopeptide resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 585 (1995).