

# GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER: BUGÜNÜ, YARINI

Serhat ÜNAL

## Giriş

Dün, mucizevi ilaçlar, antibiyotiklerin infeksiyon hastalıklarında mortaliteyi nasıl azalttıklarından söz ediliyor idi. Bugün ise antibiyotik direnci ile uğraşyoruz. Yarın?

Antibiyotiklerin uygun kullanılmaması tedavi başarısızlığı (morbidite ve mortalite artışı), yan etkiler, gereksiz yere harcanan para ve belki de en önemlisi direnç gelişimi ve yeniden başa dönerek tekrar tedavi başarısızlığı, yan etki, para kısır döngüsüne neden olmaktadır.

Bugün direnç gelişmemesi için neler yapılması gerektiğini tartışmak zorundayız. Bu konuda mutlak üzerinde durulması gereken konu ise, **Akılcı Antibiyotik Kullanımı**'dir. Birkaç tane basit kural, ancak bir türlü yaygın bir şekilde uygulanamayan birkaç basit kural.

## Antibiyotik direnci

Gram pozitif kokların neden olduğu infeksiyon hastalıklarının sıklığı giderek artmaktadır. Bu artışla beraber Gram pozitif koklarda değişik antibiyotiklere direnç oranları da artmaktadır.

Pnömoni, orta kulak iltihabı, sinüzit, menenjit gibi pek çok infeksiyon hastalıklarına neden olan pnömokoklarda penisilin direnci önemli birer problem haline gelmiştir. Pnömomoklarda penisiline direnç oranları ülkelere göre değişir; İspanya ve Güney Afrika'da % 45-50 (% 35'i yüksek düzeyde direnç), Macaristan'da % 60, Amerika Birleşik Devletleri'nde değişik eyaletlerde % 25 civarında, İngiltere'de % 2 civarındadır. Ülkemizde % 2-25 arasında değişik rakamlar bildirilmiştir. Penisiline dirençli olan pnömokoklarda sıklıkla diğer bazı antibiyotiklere de direnç olduğundan (örneğin sefuroksime % 12, TMP-SMX'e % 18, kloramfenikole % 4) bu tür mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavileri zordur.

Pnömokok dışı diğer streptokoklarda da penisilin direnci bildirilmiştir. Bu grup bakteriler özellikle nötropenik hastalarda önemli infeksiyon nedeni haline gelmişlerdir.

Hastane infeksiyonları arasında enterokokal infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu infeksiyonların tedavileri, özellikle *E. faecium*'un pek çok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle, çok zordur. İntrensek direnç nedeniyle ciddi infeksiyonların tedavisinde bir hücre duvar sentezini engelleyen antibiyotik ile, bir aminoglikozid antibiyotik kombinasyonu gereklidir. Ancak kombinasyondaki antibiyotiklerin birine direnç olduğunda sinerji de kaybolur.

Enterokoklar beta-laktam antibiyotiklere afinitesi az PBP 5 varlığı nedeniyle intrensek olarak kısmen dirençlidirler. PBP'lerin beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinin daha da azalması nedeniyle bu grup antibiyotiklere direnç giderek artmaktadır. Ayrıca 1983 yılında beta-laktamaz yoluyla direnç de bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir merkez içerisinde, ampicilin dirençli enterokokların 1987 yılındaki % 0.7'den 1988 yılında % 8'e arttığı gösterilmiştir.

Stafilokoklar hem toplumdan kazanılmış, hem de hastanede gelişmiş infeksiyonlarda önemli etkenler arasındadır. Gerek *S. aureus*, gerek koagulaz negatif stafilokoklarda metisiline direnç önemli bir problemdir. Görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik gösterir (Tablo 1). Bilindiği gibi metisiline dirençli stafilokoklar değişik gruplardan daha pek çok antibiyotiğe de direnç gösterirler.

Tablo 1. Değişik ülkelerde MRSA sıklığı.

Ülke	MRSA (%)
İtalya	34.4
Fransa	33.6
İspanya	30.3
Belçika	25.1
Avusturya	21.6
Almanya	5.5
İsviçre	1.8
Hollanda	1.5
İsveç	0.3
Danimarka	0.1

Yukarıda belirtildiği şekilde pek sık karşımıza çıkan penisilin dirençli pnömokokların beta-laktam dirençli enterokokların ve metisilin dirençli stafilocokların neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavisinde glikopeptid antibiyotikler sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

### Glikopeptid antibiyotikler

Vankomisin ve teikoplanin bu gruptaki iki önemli ilaçtır. Hücre duvar sentezini bozarak etkili olurlar. Her ikisi de büyük moleküllerdir. Gram negatif bakteri dış membranından geçemezler. Bu nedenle esas olarak Gram pozitif bakterilere etkilidirler. İn-vitro aktiviteleri benzer; teikoplanin *S. aureus*, *C. difficile*, *P. melaninogenica*, enterokoklar ve *S. pneumoniae*'ye, vankomisin ise koagülaz negatif stafilocoklara daha etkilidir. Tablo 2'de iki ilacın farmakolojik özellikleri verilmiştir. İlaçların yan etki profilleri de birbirine benzer (Tablo 3).

Tablo 2. Glikopeptid antibiyotiklerin farmakolojik özellikleri.

	Vankomisin*	Teikoplanin**
Yarı ömür (h)	9.1 (5.2-15.2)	138 (68-327)
Cmax (mg/ml)	20-40	40
Cmin (mg/ml)	5-10	4
Protein bağlama (%)	40-55	90

\*15 mg/kg doz, \*\*6 mg/kg doz.

Tablo 3. Glikopeptid antibiyotiklerin yan etkileri

Yan etki	Teikoplanin (n=238) (%)	Vankomisin (n=239) (%)
Hipersensitivite	7.6	8.8
Ateş	3.4	2.5
Döküntü	4.6	3.8
Bulantı/Kusma	3.4	3.3
İşitme/Denge bozukluğu	1.3	1.3
Hepatik disfonksiyon	1.3	1.3
Nefrotoksisite	1.7	2.1
Hematolojik problemler	3.8	0.8
Trombositopeni	3.4	0.0

Glikopeptid antibiyotikler diğer birçok antibiyotiğe dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavisinde 30 yılı aşkın süredir başarıyla kullanılmış ve adeta bu grup antibiyotiklere direnç gelişmez sanılarına bile neden olmuşlardır. Ancak direnç gelişmeyecek antibiyotik yoktur. Nitekim 1985 yılından itibaren özellikle enterokok cinsi bakterilerde bu grup antibiyotiklere de direnç başlamış ve yıllar içerisinde hızla yayılmıştır.

Enterokoklarda glikopeptid antibiyotik direnci bakterinin sadece vankomisin ya da hem vankomisin, hem teikoplanine dirençli olması, direncin indüklenebilir ve diğer bakterilere geçirilebilir olup olmamasına göre 3 değişik gruptur. Bir grubunda bakteriler hem vankomisin, hem de teikoplanine dirençlidir (VANA). Diğer iki grupta direnç sadece vankomisinedir, bakteriler teikoplanine duyarlıdır (VANB, VANC). Vankomisine direncin bakterinin yeni bir D-ala-D-ala ligaz enzimi vasıtası ile vankomisinin üzerine bağlanarak etkili olduğu, D-ala-D-ala distal ucunun yapısını değiştirerek vankomisinin artık buraya bağlanamaması ile meydana geldiği sanılmaktadır. Yeni enzimin sentezini sağlayan gen bir grup bakteride plasmid (*vanA*), bir grup bakteride ise hücre kromozomları üzerinde (*vanB*, *vanC*) gösterilmiştir. Yakın zamanlarda tanımlanan VAND tipinde direnç ise yapısal olarak vankomisin ve düşük düzeylerde teikoplanin direnci şeklindedir.

Ülkemizde de ilk kez 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden glikopeptid dirençli enterokoklar bildirilmiştir.

Koagülaz negatif stafilokoklarda, teikoplanine daha ön planda olmak üzere, glikopeptid antibiyotiklere direnç uzun yıllardır mevcuttur. *S. aureus*'da direnç ise ilk kez 1996 yılında saptanmıştır. Direnç mekanizmaları henüz anlaşılammıştır.

Pnömonoklarda henüz glikopeptid antibiyotiklere direnç bildirilmemiştir.

Direnç geliştikçe yeni antibiyotiklerin arayışı ve geliştirilmesi mutlak gereklidir. Glikopeptid antibiyotikler grubundan LY 333328 bu grupta ümit verici bir gelişme içerisindedir. Bu antibiyotik glikopeptid dirençli enterokoklara, metisilin dirençli stafilokoklara ve pnömonoklara son derece etkilidir. Faz 3 araştırma basamağındaki ilacın önemli bir yan etkisi de saptanmamıştır.

### Sonuç

Dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanmakta olduğumuz ve ülkemizde önemli bir direnç problemi olmayan glikopeptid antibiyotikler, akılcı antibiyotik kullanım kuralları içerisinde kullanılmadığı takdirde ilk örnekleri görüldüğü şekilde direnç nedeniyle problemli antibiyotikler haline geleceklerdir.

### KAYNAKLAR

- 1- Dowzicky M, Nadler H L, Feger C, Talbot G, Bompart F, Pease M: Evaluation of in vitro activity of quinupristin/dalfopristin and comparator antimicrobial agents against worldwide clinical trial and other laboratory isolates, *Am J Med* 104 (Suppl 5A): S34 (1998).
- 2- Linden P K: Clinical implications of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance, *Am J Med* 104 (Suppl 5A): S24 (1998).
- 3- MacGowan A P: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides, *The Drug Monit* 20: 473 (1998).
- 4- Wilson A P: Comparative safety of teicoplanin and vancomycin, *Int J Antimicrob Agents* 10: 143 (1998).
- 5- Woodford N: Glycopeptide resistant enterococci: a decade of experience, *J Med Microbiol* 47: 849 (1998).