

SEPSİSTE ANTİBİYOTİK VE İMMÜNOLOJİK AJANLAR DIŞI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Emin KANSU

Sepsis ve septik şok infeksiyonlara karşı oluşan sistemik inflamatuvar cevabın organizmaya zarar veren çok önemli bir yan etkisi olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalara göre sepsis ve septik şok tablosu koroner-bakım üniteleri dışındaki en sık ölüm nedeni ve A.B.D'deki ölüm nedenleri arasında 13. sırayı almaktadır. Yapılan çalışmalarda A.B.D'nde yılda 750,000 sepsis olgusunun görüldüğü ve bunlardan 225,000'inin ölümle sonlandığı rapor edilmektedir (1,4).

Ağır sepsis ve septik şok infeksiyöz ajana karşı konağın inflamatuvar ve prokoagülan türde yanıtını gösteren bir tablodur (4,5). Viral, bakteriyel, fungal veya parazitik infeksiyonlar sonrasında salınan TNF-alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 türündeki pro-inflamatuvar sitokinler koagülasyon sistemini aktive etmekte ve fibrinolizi inhibe etmektedir. Bu reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan trombin prokoagülan özelliği nedeniyle birçok inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Sonuçta damar yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinde zedelenmeyle başlayan endovasküler disfonksiyon, multi-organ fonksiyon bozukluğu ve sonuçta ölüm olabilmektedir (4,5).

Son 15 yıl içinde sepsise bağlı ölümleri azaltmak amacıyla değişik mekanizmaları temel alan yaklaşımlar ve tedavi modelleri geliştirilmesine rağmen mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmak mümkün olmamıştır. Bunun temel nedenlerinin başında sepsisin primer tedavisinde başarısız kalındığı taktirde irreversibl organ yetmezliğinin çok hızla gelişmesi gelmektedir (3,5,8).

Sepsiste risk faktörleri

Günümüzde gittikçe artan oranlarda görülen sepsis ve septik şokun gelişiminde rol oynayan bazı risk faktörleri vardır (8). Bunlardan bazılarını maddeler halinde kısaca özetleyebiliriz:

- a. Tanının daha çabuk konulması ve şüphe edilmesi
- b. İmmün sistemi baskılayan durumların artması
 - i. AIDS
 - ii. Sitotoksik ve immünosupresif ilaç kullanımında artım
 - iii. Malnütrisyon ve vitamin eksiklikleri
 - iv. Alkolizm nedeniyle görülen infeksiyonlar
 - v. Malignansilerde gelişen hümmoral ve hücreselel immün defektler
 - vi. Diabetes mellitus
 - vii. Transplant hasta sayılarında artım
- c. Hastalıkların tanı ve tedavisinde invazif prosedürlerin daha sıklıkla uygulanması
- d. Dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığında artım.

e. Yaşlı hasta popülasyonunda artım.

Son yıllarda immün sistemi değişik nedenlerle baskılanmış hasta sayılarındaki artış, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ve antibiyotiklere dirençli suçların gelişmesi sonucu bakteriyel kaynaklı sepsis ve septik şokun görülme sıklığı artmaktadır (8). Bakteriyel infeksiyon sırasında konak cevabı infeksiyonun seyrini etkilemekte ve süreçte değişik fizyopatolojik mekanizmalar rol almaktadır. Ağır sepsis tablosunda, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler tedavi yaklaşımlarının planlanmasında önemli hedefler olarak kabul edilmektedir. İnfeksiyonlar da adeta bir "doku zedelenmesi" şeklinde etki göstermekte, konağın prokoagülan/antikoagülan dengelelerini değiştirmekte, kanama diatezlerine hatta trombotik olayların gelişimine neden olmaktadır (3,5,8).

Bu yazımızda sepsis ve septik şokun tedavisinde antibakteriyel ve immünolojik yöntemler dışındaki yaklaşımların tartışılması amaçlandığı için bakteriyel-kaynaklı infeksiyöz hastalıklarda hemostatik mekanizmalar ve koagülasyon inhibitörlerinin tedavi amacıyla kullanılması gözden geçirilecektir:

- a. Koagülasyon sistemi
- b. Bakteriyel infeksiyonlar ve ekstrinsik sistem aktivasyonu
- c. İnfeksiyonlarda fibrinolitik sistem
- d. Sepsis patogeneğinde protein-C'nin aktivasyonu
- e. Koagülasyon inhibitörlerinin tedavide kullanımı:
 - i. Doku faktörü-inhibitörü (TFPI)
 - ii. Anti-trombin-III
 - iii. C₁-inhibitör
 - iv. Aktive protein-C ve aktive protein-S

a. Koagülasyon sistemi

Koagülasyon sistemi ekstrinsik ve intrinsik yollar olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Ekstrinsik sistem doku faktörünün (tissue factor=TF) açığa çıkması ve Faktör VII ile beraber etkileşimi sonucunda başlamaktadır. Faktör-VII ile TF'nin başlattığı ekstrinsik sistem Faktör-IX ve Faktör-X'u aktive olmaktadır. Takiben protrombin trombine dönüşmekte ve sonuçta fibrinojenin parçalanması ile fibrin oluşmaktadır (7).

Intrinsik koagülasyon sistemi kontakt sisteminin aktivasyonu ile başlamaktadır. Kontakt sisteminin aktivasyonu Faktör-XII, Faktör-XI, plazma kallikrein (PK) ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HK)'in reaksiyona girmesi ile gerçekleşmektedir. Kontakt sisteminin aktivasyonu prokoagülan reaksiyonların yanı sıra proinflatuvar özellik gösteren

LINEZOLİD

Murat AKOVA

Linezolid yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonların ilk üyesidir. Bu antibiyotik 70S ribozomal başlatma kompleksi ("initiation complex") oluşumunu durdurmak suretiyle bakteriyel protein sentezini inhibe eder (6,7).

İn-vitro etkinlik: Bazı bakteri türlerine karşı (enterokoklar ve stafilokoklar) bakteriyostatik aktivite gösterirken, pnömokoklar, *Streptococcus pyogenes* ve anaerobik bakteriler gibi bazılarına karşı bakterisidal etkiye sahiptir. Linezolidin antibakteriyel spektrumu tabloda verilmiştir.

Tablodan da anlaşılabileceği üzere linezolid klinik açıdan önemli pek çok Gram pozitif bakteri için yeterli etkinlik sağlamaktadır. Bunun yanı sıra kısmen de olsa antianaerobik özelliklere de sahip görünmektedir. Linezolidin etki spektrumundaki önemli noktalardan biri, bu antibiyotik diğer sınıf antibiyotiklerle çapraz direnç göstermemesidir. Gram negatif aerobik bakteriler, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türleri linezolidle dirençlidirler.

Linezolidle karşı direnç gelişiminin güç olduğu bilinmekle birlikte, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* suşlarında klinikte tedavi sırasında direnç geliştiği bildirilmiştir (9,12,13).

Farmakolojik özellikleri: Linezolid hem oral hem de intravenöz olarak kullanılabilme özelliğine sahiptir (6,7). Oral yoldan kullanıldığında tamamı emilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 30 civarındadır. Renal yetmezliği olan hastalarda eliminasyon hızı veya plazma klerensi glomerüler filtrasyon hızı değişikliklerinden etkilenmez. Bu nedenle renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak hemodiyalize giren hastalarda klerens hızı yaklaşık % 80 oranında artmaktadır. Hepatik yetmezlik durumunda da doz ayarlanmasına gerek yoktur. Oral biyoyararlanımın tam olması, hastalarda parenteral tedaviden oral tedaviye dönmede önemli avantajlar sağlar (3). Emilim bozukluğu olmayan hastalarda tedaviye doğrudan oral yoldan başlama olanağı verir. Linezolidin dokulara dağılımı da oldukça iyidir.

Verilen dozun % 30'u değişmeden, % 50 kadari metabolitler şeklinde böbrekler yoluyla atılır. Geri kalan miktar yine metabolitler biçiminde dışkı yoluyla itra edilir. Linezolidin metabolitlerinin antibakteriyel etkinliği yoktur.

Klinik etkinliği: Yapılan klinik çalışmalarda linezolid streptokok, metisiline duyarlı ve dirençli stafilokoklara bağlı cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, hastaneye yatırılması gereken toplumda kazanılmış pnömonisi veya nozokomiyal pnömonisi olan hastalarda karşılaştırma ilaçları kadar etkili bulunmuştur (2,10,11). Bu infeksiyonların tedavisi sırasında linezolid kullanılan hastalarda gözlenen en önemli avantaj, hastanın hastaneden diğer ilaçları kullananlara kı-

yasla daha kısa sürede taburcu edilebilmesidir. Bu sayede hastanede yatmanın gerektirdiği yüksek maliyet asgari düzeye indirilmiş olmaktadır. Linezolidin önemli kullanım alanlarından biri vankomisin dirençli enterokokların (VRE) ve MRSA'nın neden olduğu çeşitli nozokomiyal infeksiyonların tedavisidir (4,5).

Kısıtlı ilaç kullanım programı ("compassionate use") çerçevesinde linezolid çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif bakterilerin etken olduğu pek çok infeksiyonun tedavisinde kullanılmıştır (1). 796 hastalık bir seride hastaların % 46'sında bakteremi, % 10.6'sında endokardit ve % 31.1'inde intravenöz kateterle ilişkili infeksiyon saptanmıştır. Diğer tedavi edilen infeksiyonlar içinde intraabdominal infeksiyonlar (% 15.1), komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları (% 13.3) ve osteomyelitler (% 10.7) yer almaktadır. Etken bakteriler arasında VRE (% 66.3) ve MRSA (% 22.1) en sık rastlananlardır. Bu çalışmada hastalarda elde edilen klinik kür % 73.3, mikrobiyolojik kür ise % 82.4 olarak saptanmıştır.

Dozaj ve tedavi süreleri: Linezolid günde iki kez 600 mg dozunda uygulanır. Oral ve parenteral doz arasında farklılık yoktur. Çalışmalarda antibiyotik uygulama süresi 10-14 gündür. Ancak vankomisin dirençli *E.faecium* infeksiyonlarında tedavi süresi 14-28 gün olarak belirlenmiştir.

Yan etkiler: Yapılan çalışmalarda bildirilen en sık yan etki diareidir. Çalışmalara katılan hastaların yaklaşık % 8'inde görülen diare sıklığı, karşılaştırma ilacını alanlarda % 6.3 oranında rastlanmıştır. Daha az görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk, kabızlık, döküntü ve ateş sayılabilir (6,7). Uzun süreli kullanımda trombositopeni görülmesi yan etki olarak bildirilmiştir (8).

Linezolid zayıf, geri dönüşümlü bir monoaminoksidaz (MAO) inhibitörüdür. Ancak yapılan çalışmalarda adrenerjik ve serotoninerjik yan etkiler nadiren bildirilmiştir. Bununla birlikte yüksek miktarda tiramin içeren yiyeceklerle birlikte kullanılmaması önerilmektedir (7). Benzeri şekilde psödoefedrin veya fenilpropanolamine içeren dekonjestanlar veya serotonin re-uptake inhibitörleri ile birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir.

Sonuç olarak linezolid klinik kullanımda olan antibiyotikler içinde yeni bir sınıf, etkin anti-Gram pozitif bir antibiyotik olarak karşımıza çıkmaktadır. İlacın uluslararası alanda ruhsatlandırıldığı indikasyonlar, nozokomiyal veya toplumdan kazanılmış pnömoni, komplike olan veya olmayan cilt ve yumuşak doku infeksiyonları ve vankomisine dirençli *E.faecium* ve *E.faecalis* infeksiyonlarıdır. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, linezolidin de uygun biçimde kullanılması bu antibiyotiğe karşı direnç gelişimini geciktirecektir.

Tablo. Linezolidin in-vitro aktivitesi (7).

Bakteri	MIC ₉₀ (mg/L)
Bacteroides fragilis	4
Clostridium difficile	8
Corynebacterium jeikeium	2
Enterococcus faecalis	1-2
E. faecalis, vankomisin dirençli	1-4
E. faecium	2
E. faecium, vankomisin dirençli	2-4
MSSA	1-4
MRSA	1-4
Streptococcus pneumoniae	1-2
S. pneumoniae, pensillin dirençli	1
S. pyogenes	1-4
Mycobacterium tuberculosis	0.5-2

KAYNAKLAR

- 1- Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program, *Clin Infect Dis* 36:159 (2003).
- 2- Bolmstrom A, Ballow CH, Qvarnstrom A, Biedenbach DJ, Jones RN: Multicentre assessment of linezolid antimicrobial activity and spectrum in Europe: report from the Zyvox antimicrobial potency study (ZAPS-Europe), *Clin Microbiol Infect* 8:791 (2002).
- 3- Eliopoulos GM: Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion, *Clin Infect Dis* 36:473 (2003).
- 4- Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid, *Lancet* 357:1179 (2001).
- 5- Johnson JR: Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Clin Infect Dis* 36:236 (2003).
- 6- Moellering RC: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, *Ann Intern Med* 138:135 (2003).
- 7- Norrby R: Linezolid- a review of the first oxazolidinone, *Exp Opin Pharmacother* 2:293 (2001).
- 8- Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R: Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 35:348 (2002).
- 9- Potoski BA, Mangino JE, Goff DA: Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratory, *Emerg Infect Dis* 8:1519 (2002).
- 10- Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R: Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study, *Clin Infect Dis* 32:402 (2001).
- 11- Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B: Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections, *Antimicrob Agents Chemother* 44:3408 (2000).
- 12- Tsiodras S, Gold SH, Sakoulas G, Eliopoulos G, Wennersten C, Venkatarman L, Moellering RC, Ferraro M: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 358:207 (2001).
- 13- Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R, Walesby R, Singer M, Farrell DJ, Robbins M: Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 51:186 (2003).