

NEDEN ESKİ ANTİBİYOTİKLERDEN VAZGEÇEMİYORUZ ?

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
sercan.ulusoym@ege.edu.tr

ÖZET

Antibiyotikler infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaklaşık 70 yıldır kullanılmaktadır. Bu süre içerisinde çok sayıda değişik antibiyotikler klinik kullanıma girmişse de, bunların birçoğunun günümüzdeki kullanım alanları azalmıştır. Ancak, daha iyi özelliklere ve yaygın kullanım alanına sahip olan birçok yeni antibiyotiğin sentezlenmesine rağmen eski antibiyotiklerden günümüzde hâlâ yararlanabilmekteyiz. Bu makalede eski antibiyotiklerin günümüzde kullanılabilmelerine olanak sağlayan faktörler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: eski antibiyotik, yeni kullanım

SUMMARY

Why We Cannot Abandon Old Antibiotics ?

Antibiotics have been used for the treatment of infectious diseases for approximately 70 years. Although during this period plenty of antibiotics have entered daily practice, at the present time consumption of many of them decreased. Despite several antibiotics with better properties and wider indications are synthesized, we still utilize old antibiotics. In this article factors associated with utilization of old antibiotics at the present time are reviewed.

Keywords: old antibiotic, new usage

Antibiyotikler, modern infeksiyon hastalıkları çağının en önemli araçlarıdır. 1936 yılında sulfonamidlerle başlayan antibiyotik çağı, 1940'lı yılların başında penisilin klinik kullanıma girmesiyle büyük bir ivme kazanmış, daha sonraki yıllarda birbiri ardına sefalosporinlerin, kloramfenikolün, tetrasiklinlerin, aminoglikozitlerin, makrolitlerin, glikopeptitlerin, kinolonların devreye girmesiyle 1970'li yıllara kadar çok dinamik bir süreç yaşanmıştır⁽⁴⁾.

Yaklaşık 30 yıllık süreçte kısa aralıklarla kullanıma giren bu antibiyotiklere dikkat edilecek olursa, hemen tümünün farklı gruplar oldukları, tamamen farklı etki mekanizmalarına sahip oldukları gözlenmektedir. Yine 1970'li yıllara kadar, bu antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları alanında hemen tüm sorunların çözümünde yeterli oldukları, bazı direnç problemleri olsa da, bir çok infeksiyonun tedavisinde başarıyla kullanıldıkları bilinmektedir. Ancak, bu yıllardan itibaren bakterilerde direnç sorunlarının artması ve bu antibiyotiklerin tedavide ye-

tersiz kalabilmelerine bağlı olarak, yeni antibiyotiklerin sentezlenmesi gerekliliği gündeme gelmiştir. Gerçekten çok sayıda antibiyotik sentezlenip kullanıma girmesine karşın, bunların da kısa sürede aynı sorunlara takıldığı gözlenmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, yeni sentezlenen antibiyotiklerin aslında yeni ve farklı grup antibiyotikler olmayıp, var olan gruplarda yapılan modifikasyonlarla aynı gruptan yeni üyeler elde edilmesidir⁽⁵⁾. Zira, temel çekirdekte yapılan modifikasyonlar yeni moleküle farklı özellikler kazandırsa da, antibiyotiğin etki mekanizması değişmediğinden, direnç mekanizmaları da değişmemekte ve bakteriler yeni ama farklı bir etki mekanizmasına sahip olmayan bu antibiyotiklere de çok çabuk direnç geliştirebilmektedirler⁽⁸⁾. Örneğin, aminopenisilinlerin, karboksipenisilinlerin ve üreidopenisilinlerin sentezlenmesi, penisilin direncinin çözümüne uzun vadede çok önemli katkılar sağlamamıştır. Benzer durum sefalosporinler için de söz konusudur. Beta-laktamazlara daha

dayanıklı olan üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerde de zaman içinde Genişlemiş Spektrumu Beta-Laktamaz (GSBL) üretiminin ortaya çıkmasıyla aynı sorun yaşanmıştır. Bu nedenle; daha sonraki yıllarda yeni sentezlenecek antibiyotiklerin mevcut grupların yeni bir üyesi olmasından ziyade, etki mekanizması farklı, gerçekten yeni grupların olması gerekliliği üzerinde hemfikir olunmuştur^(6,8). Nitekim, 1990'lı ve 2000'li yıllarda oksazolidinonlar, lipopeptitler, ketolitler ve tigesiklin gibi farklı etki mekanizmasına sahip yeni grupların sentezlendiği görülmektedir. Aslında, bu yeni olarak adlandırılan grupların bile tamamen yeni olmadıkları, mevcut gruplardan türetilmiş farklı özelliklere sahip moleküller oldukları bilimektedir. Örneğin, ketolitler; makrolitlerden, tigesiklin ise minosikliniden türetilmiş, dolayısıyla temel olarak etki mekanizması ana molekülden bazı detaylar dışında pek farklı olmayan moleküllerdir^(6,7). Yeni kinolonlar olarak adlandırılan moksifloksasin ve gatifloksasinde moleküle kazandırılan bazı özellikler bunlara karşı direnç gelişimini bir ölçüde güçleştirmekte, ama kinolon direncini engelleyememektedir.

Bakterilerdeki antibiyotiklere karşı direnç oranlarındaki artışlar ve eldeki ajanların yetersiz kalması, elbette ki yeni ajanların sentezlenmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Ancak, kesin olan bir konu daha var ki, yeni ajanların kullanıma girmeleri direnç sorununu ortadan kaldırmada etkili olamamakta ve sorun bir şekilde devam etmektedir. Öyle ki, panresistan *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında elimizdeki son derece güçlü ve yeni antipsödomonal olarak adlandırdığımız ajanlardan hiçbir yarar görmezken, bugün hiçbir kullanım alanı olmayan yılların kolisitininden medet umabiliyoruz⁽¹⁰⁾. Vankomisin dirençli, penisilin dirençli ve yüksek düzey aminoglikozit dirençli enterokok infeksiyonlarında kloramfenikol veya yüksek doz ampisilin gibi seçenekleri uygulamak durumunda kalabiliyoruz. Çok ciddi olmayan MRSA infeksiyonlarında glikopeptit kullanımından kaçınmak için duyarlı bulduğumuz kökenlere karşı TMP-SMX kullanabiliyoruz ve başarılı da olabiliyoruz. Kısacası, günümüzde çok daha geniş spektrumlu, direnç gelişimine karşı daha daya-

nıklı olduğunu bildiğimiz birçok yeni antibiyotığe dirençli olan kökenlere karşı, çok eskiden beri kullanılan bazı antibiyotiklerin etkili olabileceğini çok iyi biliyoruz^(2,8).

Bazı bakterilerin, bazı antibiyotiklere karşı zaman içerisinde yüksek oranlarda direnç kazanabilmelerine karşın, bazı antibiyotiklere karşı hiç direnç kazanamamaları veya direncin yıllar içinde çok yavaş ilerlemesi ve çok yüksek oranlara ulaşamaması da eski antibiyotiklerin kullanımından vazgeçemeyişimizin nedenleri arasındadır. A grubu beta-hemolitik streptokoklarda günümüze değin penisilin direnci görülmemesi bunun en güzel örnekleri arasındadır. *Brucella* ve riketsiya bakterilerinin eski bir grup olan tetrasiklinlere yüksek oranlarda etkili olmaları da buna örnek olarak gösterilebilir.

Ayrıca, uzun yıllar kullanılmayan bazı antibiyotiklerde direnç oranlarının geriye dönebildiğine ilişkin kesin olmasa da çok sayıda çalışma sonuçları, bu ajanların günümüzde kullanımları için geçerli bir gerekçe olabilmektedir^(4,8).

Şüphesiz ki, eski antibiyotiklerden vazgeçememizin tek nedeni direnç ile ilgili konular değildir. Yeni ve yeniden önem kazanan patojenler kavramı son yılların güncel konularından biridir. Eskiden bilinmeyen bir hastalığın tanımlanması veya bilinen ama uzun yıllardan beri gündemde olmayan bazı infeksiyonların yeniden gündeme gelmesiyle bunların tedavisinde çok etkili olabilen eski antibiyotiklerin de tekrar kullanımlarının gündeme geldiği bilinmektedir. AIDS'in tanımlanmasıyla birlikte *Pneumocystis carinii* infeksiyonlarının tedavi ve korunmasında çok etkili bir ajan olan TMP-SMX'in yeniden gündeme gelmesi buna örneklerdir⁽¹⁾.

Eski antibiyotiklerin yeniden gündeme gelmesinde bir diğer önemli faktör, bunların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde daha sonraki yıllarda farkına varılan ve kanıtlanan bazı noktalar⁽³⁾. Örneğin aminoglikozitler toksik ajanlar olmaları nedeniyle uzun yıllar kullanımından kaçınılması gereken ilaçlar olarak kabul edilmişlerdir. Oysa, bu ajanların bu avantajlarına karşın kullanımlarında hiçbir azalma olmamıştır. Çok hızlı öldürme özelliklerinin yanında, doza bağımlı öldürme ve

post-antibiyotik etkilerinin olduğunun gösterilmesiyle tek doz kullanımları gündeme gelmiş, hem birçok endikasyonda klinik başarı oranları artmış, hem de toksisitelerinde bir artış olmamıştır. Beta-laktamlarla kullanıldığında belirgin sinerjik etkiye sahip olmaları enterokok infeksiyonlarının geleneksel tedavi rejiminde mutlaka yer almalarını sağlamıştır⁽⁹⁾.

Bir diğer önemli konu da ilaç maliyetidir. Eski antibiyotiklerin patent sürelerinin dolması ve bir çok üretici tarafından çok ucuza üretilbilmeleri nedeniyle tedavi maliyetlerinde, yeni ajanlara karşı çok önemli avantajlara sahip olduklarını biliyoruz. Özellikle, kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavi yapıldığında, eski ajanlar etkili olduklarının belirlenmesi durumunda yeni ajanlara göre çok daha düşük tedavi maliyetlerine sahip olmaktadırlar⁽⁸⁾.

Görüldüğü gibi eski ajanlar, değişik gerekçelerle günümüzde belli durumlarda hâlâ kullanılabilirliklerini korumakta, hatta bazen daha yeni ajanlara göre avantajlı dahi olabilmektedirler. Bu nedenle uygun durumlarda bu ajanlardan yararlanmak akılcı antibiyotik kullanımı açısından da çok önemli bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akbulut A: Sülfonamidler, trimetoprim, trimetoprim-sülfametoksazol, "Lelebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.381-92, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
2. Akova M: Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi, "Lelebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s. 67-74, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
3. Arman D: Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği, "Lelebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.75-90, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
4. Blondeau JM: Appropriate antibiotic use-past lessons provide future directions, "Lowe DE (ed): Appropriate Antibiotic Use" kitabında s.1-10, Royal Society of Medicine Press, London (2001).
5. Schwarz S, Kehrenberg C: Old dogs that learn new tricks: Modified antimicrobial agents that escape pre-existing resistance mechanisms, *Int J Med Microbiol* 2006;296(Suppl 41):45-9.
6. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr: Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future, *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1279-86.
7. Ulusoy S: Tigesiklin, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek2):117-9.
8. Wenzel RP: The antibiotic pipeline-challenges, costs, and values, *N Engl J Med* 2004;5(6):523-6.
9. Willke A: Aminoglikozitler, "Lelebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.313-24, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
10. Wroblewska M: Novel therapies of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. infections: the state of the art, *Arch Immunol Ther Exp* 2006;54(2):113-20.