

Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonu Tedavisinde Yenilikler (Yeni Antibiyotikler)

Çağrı BÜKE*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Antibiyotiklere ilişkin ilk araştırmalar 1800'lü yılların sonlarına kadar uzanmaktadır. Alexander Fleming'in 1928 yılında penisilinleri keşfi ile bu alanda önemli bir dönüm noktasına ulaşılmış ve ilk kez 1941 yılında penisilinler klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede stafilokoklara bağlı infeksiyonlarla mortalite ve morbiditede belirgin bir azalma görülmüştür. Ancak bu süreç uzun sürmemiş ve 1952 yılında penisilinaz üreten *Staphylococcus aureus* türleri ile karşılaşmıştır. 1960 yılında metisilin bulunduktan yalnızca sekiz yıl sonra metisiline dirençli ilk stafilokok infeksiyonu bildirilmiştir.

Antimikrobiallere karşı gram-pozitif mikroorganizmalarda direnç gelişimi yalnızca stafilokok türleri ile sınırlı olmayıp enterokok türlerinde ve *Streptococcus pneumoniae*'da da hızla artmaktadır. Glikopeptid grubu antibiyotikler stafilokok infeksiyonları ile bazı streptokok ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde en son seçenek olarak son yıllara kadar kullanılabilen iken, vankomisine dirençli enterokok ve vankomisine dirençli stafilokok infeksiyonlarının ortaya çıkması, alternatif tedavi seçeneklerine gereksinimi beraberinde getirmiştir.

Ancak son 40 yılda, yeni antibiyotik grupları ve antibiyotikler alanındaki gelişmelerin oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Buna karşın çok ilaca dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar ve bunların oluşturduğu infeksiyonlar giderek artan oranda önemli sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bir kısmı ülkemizde de kullanımda olan ancak çoğu henüz kullanım için onay almamış gram-pozitif bakterilere etkili antibiyotikler Tablo 1'de özetlenmiştir^[1-3].

Bu yazıda gerek toplum kökenli infeksiyonlarda, gerekse nozokomiyal infeksiyonlarda önemli sorun

Tablo 1. Gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yeni antibiyotik grupları ve etki mekanizmaları

a. Protein sentezini baskılayanlar

Oksazolidinonlar
Streptograminler
Ketolidler
Glisilsiklinler
Glikopeptidler

b. Membran fonksiyonlarında değişiklik yapanlar

Lipopeptidler
Katyonik peptidler

New Antimicrobial Agents for the Therapy of Gram-Positive Bacteria

Key Words: Gram-positive bacteria, Antibiotics, Therapy

Anahtar Kelimeler: Gram-pozitif bakteri, Antibiyotikler, Tedavi

oluşturan özellikle stafilokok ve enterokok türleri ile *S. pneumoniae* tedavisinde yeni kullanıma giren antibiyotiklerin özelliklerinden söz edilecektir.

OKSAZOLIDİNONLAR

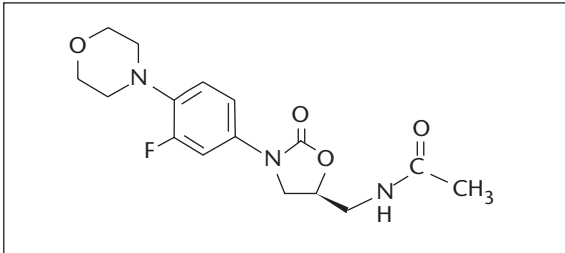
Linezolid

Oksazolidinonlar sentetik olarak elde edilen yeni bir antimikrobiyal ilaç sınıfını oluştururlar. Duyarlı oldukları bakterilerin ribozomlarına bağlanarak protein sentezini önlerler.

Protein sentezini başlatan kompleksin oluşumunu geriye dönüşümlü biçimde engellerler. Bu etkiyi 50S ribozomal alt ünitesinde bulunan 23S ribozomal RNA (rRNA)'ya bağlanarak gösterirler. Böylece bakterinin çoğalmasını engellerler^[4]. Enterokok ve stafilokok türlerine karşı bakteriyostatik etkilidirler. Streptokokların çoğuna bakterisidal etki gösterirler^[5,6].

Linezolid, kloramfenikol ve linkozamidin bağlandığı bölgenin çok yakınına bağlanmaktadır. Bu durum söz konusu antibiyotikler ile ribozomlara bağlanmada linezolidin yarışmaya girmesine neden olmaktadır. Ancak etki mekanizmalarının ve bağlanma bölgelerinin birbirlerinden farklı olması nedeniyle linezolid ile diğerleri arasında çapraz direnç gelişmez. İn vitro çalışmalarda linezolidin metisiline ve vankomisine dirençli önemli gram-pozitif bakterilere karşı oldukça etkili olduğu saptanmıştır^[7].

Farmakokinetik özelliği: Oral yoldan alındığında emilimi ortalama %100'lere kadar ulaşmaktadır. Bu durum ardışık tedavide linezolidin parenteral yoldan oral yola dönüşümünü kolaylaştırmaktadır. Linezolid sitokrom P450'ye bağımlı olmaksızın karaciğerde oksidasyon ile metabolize olmaktadır. Atılımı ise böbrek dışı, böbrek ve dışkı olmak üzere sırasıyla %65, %30 ve %5 oranlarında olmaktadır. Yarılanma ömrü beş saattir. Günde 12 saat arayla kullanılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak hemodiyaliz uygulanan olgularda hemodiyaliz sonrası ek doz gereksinimi vardır.



Şekil 1. Linezolid.

Endikasyonları: "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından linezolid aşağıdaki endikasyonlar için onay almıştır;

a. Vankomisine dirençli bakteremi ile seyreden *Enterococcus faecium* enfeksiyonları,

b. Metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus*'a bağlı gelişen nozokomiyal pnömoniler,

c. Penisiline duyarlı *S. pneumoniae*'ya bağlı gelişen pnömoni,

d. Metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*'ya bağlı gelişmiş komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,

e. Metisiline duyarlı *S. aureus* ya da *S. pyogenes*'e bağlı komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,

f. Bakteremi ile seyreden, penisiline duyarlı *S. pneumoniae* ya da metisiline duyarlı *S. aureus*'a bağlı gelişen toplum kökenli pnömoniler^[8].

Linezolidin in vitro penisiline dirençli *S. pneumoniae*'ya, vankomisine duyarlı ve dirençli *Enterococcus faecalis*'e, metisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus epidermidis*'e, *Corynebacterium* ve *Legionella* türlerine, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida* ile *Bacteroides fragilis*'e karşı etkili olduğu saptanmıştır^[9].

Gram-negatif mikroorganizma enfeksiyonlarında, ayrıca çocuklarda, hamilelerde ve emziren annelerde kullanımlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır.

Kullanım dozları: Linezolidin 12 saat arayla 400 mg ya da 600 mg dozda oral ya da intravenöz (IV) yoldan, 10-28 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. IV infüzyon 30-120 dakikada verilmelidir.

• Nozokomiyal pnömonide, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve bakteremi ile seyreden toplum kökenli pnömonilerde 2 x 600 mg IV ya da oral yoldan 10-14 gün boyunca,

• Vankomisine dirençli bakteremi ile seyreden *E. faecium* enfeksiyonlarında 2 x 600 mg IV ya da oral yoldan 14-28 gün boyunca,

• Komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 2 x 400 mg oral yoldan 10-14 gün süreyle kullanılmaktadır^[5].

Yan etkiler: Olguların %2'sinde döküntü, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma, kabızlık ve ateş görülmektedir. Olguların %2.4'ünde trombositopeni bildirilmiştir. Bu durum muhtemelen yüksek dozda ve iki

haftadan daha uzun süreli linezolid kullanımı sonucu gelişmektedir. Nadiren pansitopeni gelişebildiği de bildirilmiştir.

Kullanım sırasında amfoterisin B, seftriakson, klorpromazin, diazepam, eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol ile uyumsuzluk olabilir.

Direnç: Linezolide karşı spontan direnç gelişim oranı (1×10^{-9}) oldukça düşüktür. Bununla birlikte linezolide dirençli *S. aureus* ve *E. faecalis* mutantları in vitro koşullarda elde edilebilmiştir. Linezolide direnç gram-pozitif mikroorganizmalarda 23S rRNA'da meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu gelişmektedir.

Bugüne kadar linezolide dirençli enfeksiyonlar; prostetik alet takılan ve yoğun antibiyotik kullanan kişilerde bildirilmiştir. *E. faecium* linezolide karşı direnç geliştirebilmektedir. Diyalize bağlı metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) peritoniti gelişen ve linezolid kullanılan bir olguda da MRSA kökeninde linezolide direnç geliştiği saptanmıştır. Ayrıca, linezolide dirençli *E. faecium* karaciğer, böbrek ve pankreas transplantasyon ünitelerindeki yedi olguda bildirilmiştir^[10].

STREPTOGRAMİNLER

Kinupristin/Dalfopristin

Streptogramin grubu antibiyotikler ilk defa 1960 yılında bulunmuşlardır. Bu grubun bir üyesi olan kinupristin/dalfopristin yapısal olarak birbirinden farklı iki siklik peptid antibiyotiğin kombinasyonudur. Tip A (kinupristin) ve tip B (dalfopristin) peptidler ayrı ayrı bakteriyostatik etki gösterirlerken, uygun oranlarda (kinupristin/dalfopristin: 30/70) biraraya geldiklerinde bakterisidal etki oluştururlar. Bu etkilerini duyarlı oldukları bakterilerin ribozomlarındaki 50S ünitesin-

de protein sentezini engelleyerek gösterirler. Bakterisidal etkili oldukları mikroorganizmalar içerisinde penisiline dirençli *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma* ile *Legionella* türleri bulunmaktadır. Bunların dışında MRSA ve koagülaz-negatif stafilokokların %90'ına karşı da etkilidirler. Kinupristin/dalfopristin *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etki gösterirken, *E. faecalis*'e karşı hiç etkinliği yoktur^[11,12].

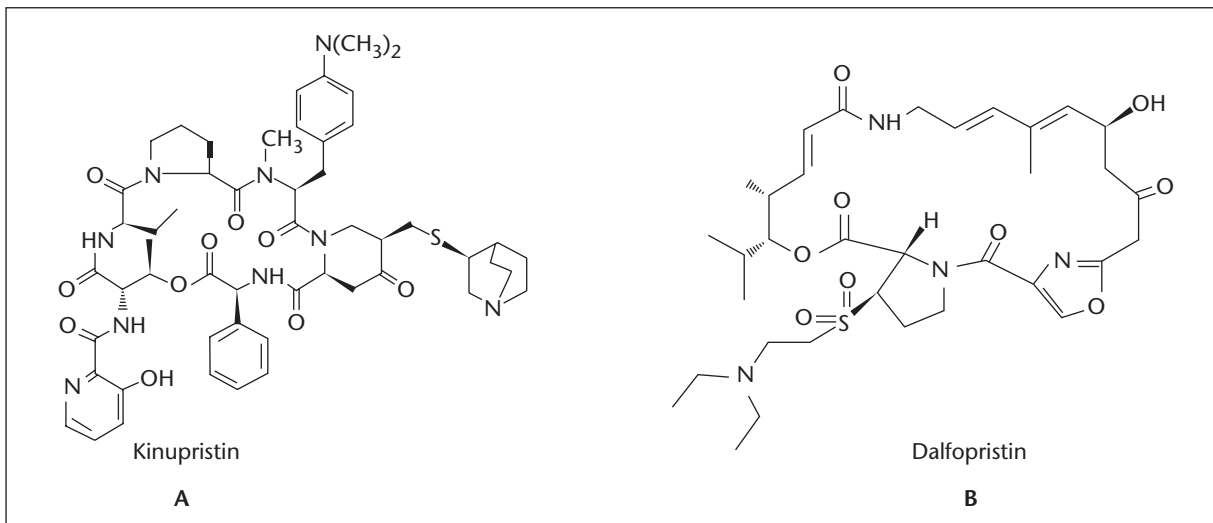
Farmakokinetik özelliği: Kinupristin ve dalfopristin plazmada aktif olarak dolaşan komponentlerdir. Her ikisi de aktif metabolitlerine dönüşerek antimikrobiyal etkinliklerini sürdürür. Kinupristin ve metabolitinin yarılanma ömrü ortalama üç saattir. Buna karşın dalfopristin ve metabolitinin ise ortalama bir saattir. Vücuttan eliminasyonun %75'i karaciğerden ve safra yolu ile olmaktadır. Geriye kalanı ise üriner sistemden atılmaktadır.

Tek doz 7.5 mg/kg IV kinupristin/dalfopristin uygulandıktan sonra serum plazma ve interstisyel sıvı düzeyleri çok yüksek olmaktadır.

Kinupristin/dalfopristin uzun süreli postantibiyotik etki oluşturmaktadır. Bu durum serum değeri minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nın altına düştüğünde bile bakteri üremesinin engellenmesine neden olmaktadır. Bu etki *S. aureus* için 10 saat, *S. pneumoniae* için dokuz saat devam edebilmektedir.

Endikasyonları: 1999 yılında FDA kinupristin/dalfopristin için onayı;

a. Vankomisine dirençli *E. faecium* bakteremisi gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisi,



Şekil 2. Kinupristin/dalfopristin.

b. Metisiline duyarlı *S. aureus* ve *S. pyogenes*'e bağlı gelişen komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için vermiştir^[11].

Yapılan çalışmalar; bir streptogramin türeviden olan kinupristin/dalfopristinin hayatı tehdit eden gram-pozitif bakterilerin neden olduğu nozokomial pnömoni ve damar içi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları için de önemli bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır.

Çok merkezli çalışmalarda in vitro antibakteriyel aktivitesine bakıldığında, MİK değeri 1 µg/mL ya da daha düşük konsantrasyonlarda çok ilaca dirençli gram-pozitif mikroorganizmalara karşı, örneğin; *E. faecium*, metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA ve *S. epidermidis*'in %90'ına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. *E. faecalis* kinupristin/dalfopristine karşı dirençli olduğundan bu mikroorganizmanın etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamaktadır.

S. pneumoniae kökenlerinin %98'inin, diğer streptokok türlerinin %97'sinin kinupristin/dalfopristine duyarlı oldukları saptanmıştır. Diğer duyarlı mikroorganizmalar arasında; *Haemophilus influenzae*, *Legionella*, *Mycoplasma* ve *Clostridium* türleri ile *C. pneumoniae* bulunmaktadır^[13].

Aerobik gram-negatif enterik basiller kinupristin/dalfopristine duyarlı değildir.

Kullanım dozları: Kinupristin/dalfopristinin IV kullanım için 250 mL'de 500 mg'lık dozu bulunmaktadır. Bu miktar 60 dakika içerisinde verilmelidir.

• Erişkinlerde vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonlarının tedavisinde 3 x 7.5 mg/kg dozda IV verilir. Tedavi süresi hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte 10-14 gündür.

• Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ise 2 x 7.5 mg/kg dozunda IV, yedi gün kullanılmaktadır.

Yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda doz değişikliğine gereksinim yoktur. Karaciğer sirozlu olgularda ise doz ayarlaması gerekmektedir. Çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği konusunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır.

Yan etkiler: İnfüzyon bölgesinde ağrı ve inflamasyon sık görülen bir yan etki olup, olguların %10'undan daha azında tedaviyi sonlandırmayı gerektirebilir. Bunun dışında olgularda artralji (%9), miyalji (%6), bulantı (%4.6), ishal (%2.7), kusma (%2.7), döküntü (%2.5), baş ağrısı (%1.6) ve kaşıntı (%1.5) gelişir. Artralji ve miyalji gelişen olguların yaklaşık yarısında tedaviyi kesmek gerekebilir. Olguların %1'in-

de hafif ve geçici karaciğer fonksiyonlarında anormallikler gelişebilir.

Kinupristin/dalfopristin sitokrom P450-3A4 enzim sistemini belirgin olarak baskıladığından anti-retroviral ilaçların (delavirdin, indinavir, nevirapin ve ritonavir), antineoplastik ilaçların, benzodiazepinlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, immünsüpresif ilaçların ve kortikosteroidlerin plazma seviyelerini artırmaktadır.

Direnç: Kinupristin/dalfopristine karşı direnç oranı sinerjistik etkili iki antimikrobiyal ilaç olması nedeniyle düşüktür. Kinupristin komponentine karşı direnç 23S rRNA'da metilasyon sonucu hedefte değişiklik oluşmasına bağlı gelişmektedir. Buradaki mutasyon aynı zamanda makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B)'ye karşı direnç gelişimine de neden olmaktadır. Dalfopristine karşı enzimatik inaktivasyona bağlı direnç gelişimi sonucunda kombine antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliği azalmaktadır. Kinupristin/dalfopristinin *E. faecalis*'e karşı etkisiz olmasının nedeni bakterinin aktif efluks mekanizması ile dalfopristini devre dışı bırakmasıdır^[14,15].

LİPOPEPTİDLER

Daptomisin

Daptomisin, lipopeptidler olarak da adlandırılan yeni bakterisidal etkili antibiyotik sınıfının bir üyesidir. *Streptomyces roseosporus*'tan fermentasyon sonucu elde edilmektedir.

Suda çözünebilen hidrofilik bir çekirdek tabaka ile lipofilik bir kuyruktan oluşmaktadır. İn vitro çalışmalarda klinik olarak önemli gram-pozitif bakterilere karşı hızlı bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır. Bu etkiyi bakteri membranındaki birçok fonksiyonları ortadan kaldırarak gösterir.

Etkili olabilmesi için bakteri sitoplazmik membranına kalsiyuma bağımlı olarak girmesi gerekmektedir.

Daptomisinin etkinliği üç aşamada gerçekleşmektedir.

Birinci aşamada; daptomisin gram-pozitif hücre sitoplazma membranına kalsiyuma bağımlı olarak tutunur ve kuyruk kısmı hücre içerisine girer.

İkinci aşamada; kanal oluşur.

Üçüncü aşamada; iyon kaybı olur ve buna bağlı olarak bakteri hücre yapıları (protein, RNA, DNA, peptidoglikan, lipoteikoik asit ve lipid biyosentezinin inhibisyonu) işlevsiz hale gelir.

Daptomisin etkisini sitoplazmik membranda kalsiyuma bağımlı olarak elektrik potansiyelinde deği-

şiklik yaratarak göstermektedir. Bakterinin canlılığını sürdürülebilmesi ve çoğalabilmesi için sitoplazmik membranda depolarizasyonun olmaması gerekmektedir^[16]. Daptomisin membran bütünlüğünü bozarak, protein, DNA ve RNA sentezlerini hızla baskılayarak ve lipoteikoik asit sentezini önleyerek birkaç basamakta etkili olabildiği düşünülmektedir. Daptomisin hücre duvarına etki eden antibiyotiklerden farklı olarak bakteri hücresinde lizise neden olmaksızın hızla bakterisidal etki göstermektedir. Lizise yol açmaksızın bakterisidal etki oluşturması daptomisine önemli bir avantaj sağlamaktadır. Sonuçta teikoik asit, lipoteikoik asit, peptidoglikan ve bakteriyel DNA gibi inflamasyona neden olan komponentlerin salınımları engellenerek sepsis oluşumunun önüne kısmen geçilebilir^[17].

Daptomisin beta-laktam antibiyotiklerden bir diğer farkı da bakterilerin logaritmik üreme dönemi dışındaki diğer dönemlerinde de etkili olmasıdır. Bu durum özellikle duyarlı bakterilerle oluşan endokardit, osteomyelit gibi enfeksiyonların tedavilerinde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Daptomisin metisiline, vankomisine ve linezolidle dirençli gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir antimikrobiyaldır.

Farmakokinetik özelliği: Plazma proteinlerine yüksek oranda (%92) bağlanır. Bundan dolayı vücutta dağılımı ve özellikle alveoler sıvıya geçişi düşük orandadır. Böbreklerden %78 oranında atılır. Serum kreatinin klerensi dakikada 30 mL'nin altına indiği durumlarda doz azaltılması (4 mg/kg IV 48 saat arayla) gerekmektedir.

Sitokrom P450 sistemini ne baskılar ne de aktive eder. Bundan dolayı belirgin ilaç etkileşimi konusu değildir.

Endikasyonlar: Duyarlı *S. aureus* (MRSA dahil), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* ve *E. faecalis* (vankomisine duyarlı) ile gelişen komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

Kullanım dozları: Yirmidört saatte bir %0.9 sodyum klorür solüsyonu içerisinde 4 mg/kg dozunda IV yoldan 30 dakikada uygulanır. Tedavi süresi olarak 7-14 gün yeterlidir.

Daptomisin dekstroz içeren solüsyonlar içerisinde çözülmemelidir.

Yan etkiler: Daptomisine bağlı gelişen yan etkiler hafif ya da orta düzeydedir. En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal (konstipasyon, bulantı, kus-

ma ve ishal), enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, deride döküntü, kaşıntı, baş ağrısı ve karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı yükselmedir. Daha nadir olarak ödem, selülit, hipoglisemi, alkalin fosfatazda yükselme, öksürük, göğüs ağrısı, boğaz ağrısı ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Hamilelikte kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Zorunlu olmadıkça kullanılmaması önerilmektedir.

Direnç: Gram-pozitif mikroorganizmalarda daptomisine karşı spontan direnç gelişimi oldukça nadirdir. Klinik faz çalışmalarında %0.2 oranında direnç geliştiği saptanmıştır. Direncin daptomisinin düşük dozlarda kullanıldığı durumlarda geliştiği belirlenmiştir^[18].

KETOLİDLER

İlk makrolid antibiyotik olan eritromisinin yarı-sentetik deriveleridirler. Ondört üyeli makrolakton halkasına sahiptirler. Üçüncü pozisyonda bir şeker olan L-cladinoz yerine keto grubu bulunmaktadır. Ayrıca, 11 ve 12. pozisyonlardaki hidroksil grupları siklik karbamat ile yer değiştirmişlerdir. Keto grubu sayesinde; ketolidler asit ortamdan etkilenmemekte, MLS_B direnci indüklenmemekte ve makrolidlere dirençli gram-pozitif mikroorganizmalara karşı etkinlik elde edilmektedir^[19].

Ketolidler bakteri ribozomunda bulunan 23S rRNA'ya etki eder. Ribozomdaki çıkış tünellerini bloke ederek sonuçta peptid sentezini sonlandırır. Eritromisin ile 50S ribozomal alt ünitesindeki aynı yere bağlanmalarına karşın ketolidlerin buraya bağlanma yeteneği çok daha yüksektir (klaritromisine göre altı- yedi kat, eritromisine göre 10 kat daha fazla)^[20].

Telitromisin ve ketromisin klinik kullanıma girmiş iki ketolid antibiyotiktir. Ketromisinin *S. pneumoniae* ribozomlarına afinitesi telitromisine göre iki kat daha fazladır.

Telitromisin makrolidlere karşı direnç geliştirmiş mikroorganizmalar da dahil olmak üzere birçok gram-pozitif mikroorganizmaya karşı etkilidir. Makrolidlere dirençli *S. pneumoniae*'ya karşı in vitro yüksek etkinliğe sahiptir. Buna karşın makrolidlere dirençli *S. aureus*'lara karşı etkili değildir.

Bazı gram-negatif ve atipik (*C. pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*) mikroorganizmalara karşı etkili olmaları nedeniyle toplum kökenli pnömoniler, kronik bronşitin akut alevlenmeleri, sinüzit ve streptokokal tonsillofarenjit gibi solunum yolları enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. MRSA ve dirençli *Enterococcus* spp. enfeksiyonlarında yerleri yoktur.

Farmakokinetik Özelliği

Günlük tek doz ve 800 mg ağız yolundan alındıktan sonra bronkopulmoner dokuya çok iyi geçmektedir. Bunun dışında orta kulak, paranazal sinüs ve tonsil dokusuna da geçişi iyidir. Ayrıca, yüksek konsantrasyonlarda alveoler makrofajlara ulaşmaktadır. Bu durum solunum yollarında hücre içine yerleşen mikroorganizmalara karşı etkili olmasına yol açmaktadır.

Primer olarak karaciğerde metabolize olduktan sonra %97 oranında böbreklerden atılmaktadır.

Endikasyonlar

- Toplum kökenli pnömoniler,
- Sinüzitler,
- Tonsillit/farenjit,
- Kronik bronşitin akut alevlenmelerinde kullanılır^[2].

Kullanım Dozları

Günde tek doz 800 mg oral yoldan toplum kökenli pnömonilerde, sinüzit ve kronik bronşitin akut alevlenmelerinde 10 gün yeterli iken, *S. pyogenes* tonsillofarenjitlerinde 800 mg tek doz oral yoldan beş gün kullanılması eradikasyon sağlamaktadır.

Yan Etkiler

Genellikle gastrointestinal sistem yan etkileri; diyare, bulantı ve kusma gelişir. Ayrıca, baş ağrısı da görülür.

Sitokrom P450'yi baskılamadıklarından makrolidlerden farklı olarak ilaç etkileşimine yol açmamaktadırlar. Ketokonazol telitromisin konsantrasyonunu 1.5 kat artırır. Telitromisinin yiyecekler ile etkileşimi olmamaktadır. Ayrıca, mide pH'sına etkili ilaçlar telitromisin emilimini etkilemez.

Direnç

Ketolidlere karşı direnç ribozomlardaki 23S rRNA'da nokta mutasyona bağlı gelişmektedir^[3].

GLİSİLSİKLİNLER

Bu grupta bulunan tigesiklin geniş spektruma sahip bir glisilsiklin olup, yapısal olarak tetrasikline benzemektedir. Gram-negatif ve anaerob mikroorganizmaların yanı sıra MRSA ve penisilinlere dirençli *S. pneumoniae*'ya karşı etkilidir^[1,3].

GLİKOPEPTİDLER

Oritavansin

Peptidoglikan sentezindeki D-Ala-D-Ala dipeptidine doğrudan etki ederek transglikozilasyon basamağını bloke eder. Böylece bakteri hücre duvar ya-

pımı önlenir. Alkil yan zinciri sayesinde duyarlı bakteri sitoplazmik membranına vankomisinden çok daha güçlü bağlanmaktadır. Bu sayede vankomisine dirençli *E. faecium* ile MRSA'ya karşı yüksek bir etkinlik elde edilmektedir^[3].

Dalbavansin

Teikoplaninin semisentetik bir türevidir. MRSA'nın yanı sıra vankomisine orta duyarlı *S. aureus* ve vankomisine dirençli *S. aureus*'a etkilidir. Uzun yarılanma ömrü (9-12 gün) sayesinde haftada bir defa kullanma kolaylığı bulunmaktadır^[3].

LİPOGLİKODEPSİPEPTİDLER

Ramoplanin

Peptidoglikan sentez basamağının geç dönemine etki ederek hücre duvar sentezini baskılar. MRSA ve VRE türlerine karşı yüksek etkinliğe sahiptir^[3].

KAYNAKLAR

1. Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious gram-positive infections. *Exp Opin Investig Drugs* 2003;12:379-99.
2. Blasi F, Tarsia P, Cosentini R, Valenti V. Newer antibiotics for the treatment of respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:189-96.
3. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 209-18.
4. Champney WS, Miller M. Linezolid is a specific inhibitor of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Curr Microbiol* 2002;44:350-6.
5. Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: Its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician* 2002;65:663-70.
6. Linden P. Use of linezolid for gram-positive infections. *Infect Med* 2002;19:25-32.
7. Rybak MJ, Herhberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinopristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1062-6.
8. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27.
9. Mutnick Ah, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Ann Pharmacother* 2003;37:769-74.
10. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, et al. Resistance to linezolid; characterization of mutations of rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 2154-6.
11. Manzella JP. Quinopristin-dalfopristin: A new antibiotic for severe gram-positive infections. *American Family Physician* 2001;64:1863-6.
12. Johnston NJ, Mukhtar TA, Wright GD. Streptogramin antibiotics: Mode of action and resistance. *Current Drug Targets* 2002;3:335-44.

13. Jones RN, Ballow CH, Biedenbach DJ, Deinhart DJ, Schentag JJ. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin tested against over 28.000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:437-51.
14. Thal LA, Zervos MJ. Occurrence and epidemiology of resistance to virginiamycin and streptogramins. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:171-6.
15. Kehoe LE, Snidwongse J, Courvalin P, Rafferty JB, Murray IA. Structural basis of Synercid (quinupristin-dalfopristin) resistance in gram-positive bacterial pathogens. *J Biol Chem* 2003;278:29963-70.
16. Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:523-6.
17. Thorne GM, Alder J. Daptomycin: A novel lipopeptide antibiotic. *Clin Microbiol Newsl* 2002;24:33-40.
18. Kaatz GW, Seo SM, Lundstrom TS. Development of daptomycin resistance (D) in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. USA: New Orleans, LA, 1993:17-20.
19. Shortridge VD, Zhong P, Cao Z, et al. Comparison of in vitro activities of ABT-773 and telithromycin against macrolide-susceptible and resistant streptococci and staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:783-6.
20. Berisio R, Harms J, Schlunzen F, et al. Structural insight into the antibiotic action of telithromycin against resistant mutants. *J Bacteriol* 2003;185:4276-9.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Çağrı BÜKE
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova-İZMİR
e- mail: cbuke@med.ege.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 01.06.2005

Kabul Tarihi: 08.06.2005