

OKSAZOLIDİNONLAR

Lütfiye MÜLAZIMOĞLU

Penisilin dirençli pnömokoklar; vankomisin dirençli enterokoklar ve glikopeptidlere duyarlılığı azalmış stafilocokların başını çekiği Gram pozitif mikroorganizmalardaki direnç problemi gündeme bu mikroorganizmlara etkili olabilecek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini getirmiştir.

Oksazolidinon grubu 1987'de keşfedilmiş yeni sentetik bir antibiyotik grubudur. Şu anda gündemdeki iki temsilcisi eperozolid ve linezoliddir.

Etki mekanizması

Etki mekanizması kendine özgü olup bakteriyel ribozomda 50S subünitin 23S bölümünü bağlanır. 70S başlatıcı kompleksin oluşumunu inhibe ederek protein sentezini engeller. Bu özgüllük nedeniyle diğer antimikrobiyotiklerle çapraz direnç sözkonusu değildir.

Etki spektrumu

Etki spektrumu daha çok *S.aureus*, koagulaz negatif stafilocoklar, pnömokoklar, enterokoklar, Grup A beta-hemolitik streptokoklar gibi başlica Gram pozitif mikroorganizmaları kapsamakla beraber *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'e de etki edebilir. Gram negatif anaeroblara ve mikrobakterilere de etkilidirler. Enterokok ve stafilocoklara bakteriyostatik etki gösterirken; *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens*'e ve *Peptostreptococcus* gibi bazı streptokok türlerine bakteriosidal etki gösterebilir. Gram negatif enterik bakterilere karşı etkisiz olup, mikoplazma ve klamida türlerine etkisi çok kısıtlıdır.

Stafilocoklara karşı laboratuvar şartlarında direnç geliştirmek güç olmakla birlikte klinik çalışmalarda bazı *Enterococcus faecium* izoletalarında direnç gözlenmiştir. Bazı mikroorganizmalar için in-vitro aktivite tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. In-vitro aktivite (mg/L).

Mikroorganizma	MİK ₉₀
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>	0.5-4
Metisilin duyarlı <i>S.aureus</i>	0.5-4
Koagulaz negatif metisilin dirençli stafilocok	1-2
Koagulaz negatif metisilin duyarlı stafilocok	0.5-2
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1-2
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin dirençli)	1-4
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin dirençli)	2-4
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-8
<i>Rhodococcus equi</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisilin dirençli)	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1-4
<i>Streptococcus</i> grup C,G	2
<i>Fusobacterium</i>	0.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	4

Farmokinetik / dozaj

İlaç alımından sonra yaklaşık 1 ila 2 saat içinde maksimum plasma seviyelerine ulaşır. Linezolidin oral biyoyararlanımı %100'dür. Eliminasyonu renal tubüler rezorbsiyon ile olur. Linezolid için önerilen kullanım şekli günde iki kez 400-600 mg şeklindedir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri henüz yoktur. Yaşlı hastalarda ve böbrek yetersizliğinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Ancak yine de ağır böbrek yetersizliklerinde dikkatli kullanılmalıdır. 3 saatlik bir hemodiyaliz sonrası ilaçın % 30'u temizlenir, bu nedenle doz dializ sonrası verilmelidir. Hafif ve orta karaciğer yetersizliklerinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Linezolid primer olarak oksidasyonla metabolize olur ve yine primer olarak idrarla ekskrete edilir. Farmokinetik parametreler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Farmakokinetic parametreler.

Doz	C_{max} (mg/l)	T_{max} (mg/l)	EAA(mg.h/l)	$T_{1/2}$ (h)
400 mg çd po	11.1	1.1	73	4.7
600 mg çd po	21	1.0	138	5.4
600 mg çd IV	15.1	0.5	90	4.8

çd:çoğul doz, C_{max} :maksimum plazma konsantrasyonu, T_{max} :Cmax için gerekli zaman, EEA:eğri altında kalan alan, $T_{1/2}$:plazma yarı ömrü.

Farmokodinami

S.aureus için postantibiyotik etkisi yaklaşık 2 saattir. Mikrobiyolojik testlerde duyarlılık sınırı <2 mg/L; direnç sınırı ise 8 mg/L'dir.

Yan etki

En sık görülen yan etkiler ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ve başağrısıdır. Anemi, lökopeni, hemorajik mukoza bildirilmiştir. Cilt döküntüsü yapabilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Ateş yapabilir. Oral ve vaginal kandida yol açabilir.

Klinik kullanım

Linezolidin kullanım alanı Amerika'da FDA tarafından erişkinlerde metisilin duyarlı *S.aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömoni; vankomisin dirençli enterekok infeksiyonları; komplike veya komplike olmayan cilt infeksiyonları ve penisilin duyarlı pnömokoklara bağlı veya metisiline duyarlı *S.aureus*'a bağlı toplumdan kazanılmış pnömoni olarak tanımlanmıştır. Bu indikasyonlarda yapılan çalışmalarda linezolid karşılaştırma ilaçları kadar etkili ve güvenli bulunmuştur.

Kontrindikasyonları

Linezolid allerjisi olanlarda ve monoaminoksidaz A veya B inhibitörleri ile birlikte veya son 2 hafta içinde kullanmış olanlarda kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Cercenado E, Garcia-Garrote F, Bouza E: In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates, *J Antimicrob Chemother* 47:77 (2001).
- 2- Lundstrom TS, Sobel JD: Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid (Review), *Infect Dis Clin North Am* 14:463 (2000).
- 3- Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL: In vitro activities of two novel oxazolidinones (U100592 and U100766), a new fluoroquinolone (trovafloxacin), and dalfopristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, *Antimicrob Agents Chemother* 40:2428 (1996).
- 4- Norrby R: Linezolid- a review of the first oxazolidinone, *Exp Opin Pharmacother* 2:293 (2001).
- 5- Plouffe JF: Emerging therapies for serious gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid (Review), *Clin Infect Dis* 31 (Suppl 4):S144 (2000).
- 6- Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG: 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).