

MRSA PROBLEMİ

Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Sıhhiye,
ANKARA
sunal@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Stafilokoklar sahip oldukları değişik virulan faktörlerin de yardımı ile değişik hastalıklara neden olurlar. Antibiyotiklere direnç de bir tür virulan faktör olarak değerlendirilebilir. Özellikle çok yaygın bir şekilde enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkan Staphylococcus aureus penisilinin keşfi ile kolay tedavi edilebilir bir etken iken hızla gelişen penisilin ve takiben ortaya çıkan metisilin direnci ile tedavisi zor ajanlar arasına girmiştir. Stafilocoklarda penisilin direnci beta-laktamaz salgılanması yolu ile meydana gelir. Metisilin direnci için en yaygın ve en etkili mekanizma mecA genine bağlı olarak beta-laktam afinitesi az olan PBP2a proteinini sentezlenmesidir fakat bunun yanı sıra bazı diğer mekanizmalar da etkindir. Metisilin dirençli S.aureus (MRSA) enfeksiyonları uzun yıllar glikopeptid antibiyotikler ile tedavi edilebilmiş, ancak son yıllarda öncelikle vankomisin için MİK yükselmesi ve takiben değişik mekanizmalar ile direnç oluşması nedeniyle yeni antibiyotiklere ihtiyaç oluşmuştur. Bunlar arasında linezolid, tigesiklin ve daptomisin klinik kullanımda yerini almış olup, dalbavansin, telavansin, oritavansin gibi yeni glikopeptid antibiyotikler ve seftobipiro, iklaprim, bazı diğer grup antibiyotikler ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, MRSA

SUMMARY

MRSA Problem

Staphylococci are an important pathogen capable of causing a wide range of human diseases. They have different virulence factors in the development of different infections. Resistance to different antibiotics may also be considered as an virulans factor. Almost all and majority of Staphylococcus aureus isolates are resistant to penicillin and methicillin. Methicillin-resistant S.aureus (MRSA) strains are more difficult to treat than the sensitive ones. Glicopeptide antibiotics were almost only choice for the treatment of MRSA infections. Vancomycin failure became a problem in clinical practice with an increasing prevalence. Alternative agents are now available for MRSA infections.

Keywords: antimicrobial resistance, MRSA

1970'li yılların başlarında hekimler tüm bakteriyel enfeksiyonların tedavi edilebilir olduğuna inanırlarken, günümüzde hekimler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi tedavileri son derece güç olan çoklu dirençli mikroorganizmalarla savaşmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere direncinde bu artışın ana nedeni yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, hayvan yemlerine büyümeyi artırıcı-hızlandırıcı olarak antibiyotik kullanılması, yani antibiyotik kullanımının artmasıdır^(32,33,44).

Gram-pozitif bakterilerin kazandığı ve kazanmakta olduğu antibiyotik direnci günü-

müz bilim dünyasının en çok ilgi duyduğu alanlardandır. *S.aureus*, intrinsek virülansı, yaşamı tehdit edici enfeksiyonlara neden olabilmesi ve çevresel koşullara üstün adaptasyon yeteneğiyle en çok ilgi çeken patojen olma özelliğini korumaktadır. Etkin antibiyotiklere rağmen *S.aureus* bakteremisinin mortalitesi % 20-40 arasındadır. Nozokomiyal enfeksiyonların en başta gelen sebepleri arasında yer alan *S.aureus* toplum kökenli enfeksiyonlarda da her geçen gün daha fazla yer edinmektedir⁽⁸⁾.

S.aureus'un en iyi bilinen özelliklerinden birisi klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere bile kısa sürede etkin direnç mekanizmaları

geliştirebilmesidir. *S.aureus*'un direnç geliştirme serüveni ilk olarak sülfonamidlerle başlamıştır. En son olarak da glikopeptid direnci gelişmiştir. Geliştirilen yeni ilaçlara *S.aureus*'un geliştirdiği direnç mekanizmaları insanlıkla bakteriler arasındaki savaşın en çarpıcı örneklerinden biridir^(8,9,17).

***S.aureus*'ta penisilin direnci**

Stafilokokkal hücre, peptidoglikan olarak tanımlanan, 20-40 nm kalınlığında ağısı bir yapıyla çevrilidir. Bu yapı, N-asetilmuramik asit (NAM) ve N-asetilglukozamin (NAG) rezidülerinden oluşan bir polimerdir. Her bir NAM rezidüsüne kök peptid olarak adlandırılan bir pentapeptid zinciri tutunmaktadır. Peptidoglikan tabakadaki glikan zincirleri, bir kök peptiddeki L-lizin rezidüsüne ve diğer bir kök peptiddeki D-alanin rezidüsüne tutunmuş olan pentaglisin çapraz köprüsünün son glisin rezidüsü aracılığıyla birbirine bağlanmaktadır. Glisin rezidülerini kök peptidlerin L-lizin rezidülerine bağlayan pentaglisin çapraz köprüleri sitoplazmada oluşturulur. Çapraz peptid köprülerinin oluşumu veya transpeptidasyon reaksiyonu ise sitoplazmik membranın dış yüzeyinde gerçekleşir ve penisilin bağlayan proteinler (PBP) tarafından katalize edilir. Yüksek moleküler ağırlıklı PBP'lerin, biri transpeptidasyonda (çapraz bağlanma), diğeri transglikozilasyonda (glikan zincirinin uzaması) rol oynayan iki protein "domain"i bulunmaktadır. Penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotikler, kök peptidin terminal D-alanil-D-alanin ucunun analogudur ve transpeptidazın aktif bölgesine bağlanmak üzere yarışarak PBP'lerin transpeptidasyon "domain"ini ve düşük moleküler ağırlıklı PBP'lerin karboksipeptidaz aktivitesini inhibe edip, çapraz bağlanmayı engeller. Peptidoglikan tabakada çapraz bağlanmanın gerçekleşmemesi mekanik olarak zayıf bir hücre duvarı, sitoplazmik içeriğin hücre dışına kaçışı ve hücrenin ölümü ile sonuçlanır^(5,8,10,21).

S.aureus'ta bir beta-laktamaz olan penisilinaz enzimi yapımına bağlı penisilin direnci ilk kez 1944 yılında bildirilmiştir. Beta-laktamaz, genellikle bir plazmid üzerinde taşınan indüklenbilir bir gen olan *bla* tarafından kodlanmaktadır. Penisilinaz, penisilini ve diğer penisilinaza

duyarlı bileşikleri inaktif penisiloid aside parçalayan, salınabilir bir enzimdir. *bla* geninin, *blaRI* ve *blaI* olmak üzere iki regülatör determinantı bulunmaktadır. *blaRI*, membran reseptörünü kodlarken, *blaI*, gen represörünü kodlamaktadır. Penisilin varlığında, membran *blaRI* reseptörünün ekstraselüler parçası, intrasitoplazmik parçasının otokatalitik ayrışımını tetikler. Açığa çıkan intrasitoplazmik peptid bir metalloproteinaz gibi davranır, bir represör olan *blaI*'yı ayrıştırarak gen ekspresyonu üzerindeki baskıyı kaldırır ve beta-laktamaz sentezinin gerçekleşmesiyle beta-laktam direnci gelişir. Penisiline dirençli *S.aureus* suşlarının izole edildiği olgular başlangıçta sınırlı sayıda ve sadece hastane kaynaklı iken, dirençli suşların rastlanma sıklığı zaman içinde artmış ve toplum kaynaklı infeksiyonlardan da izole edilmeye başlanmıştır. Günümüzde, hastane veya toplum kökenli *S.aureus* izolatlarının % 80'i penisilinaz üreten suşlardır⁽⁵⁾.

***S.aureus*'ta metisilin direnci**

Penisiline dirençli *S.aureus*'un neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen metisilin ve diğer penisilinaz dirençli penisilinlerin kullanıma girmesiyle başlangıçta tedavi başarısı sağlanmış olsa da, bir süre sonra metisiline dirençli *S.aureus* (methicillin-resistant *S.aureus* [MRSA]) suşları ortaya çıkmış ve önce hastane infeksiyonlarında, yakın zamanda da toplumda kazanılmış infeksiyonlarda etken olarak karşılaşılmaya başlanmıştır. Beta-laktamazlar aracılığıyla hidrolize olmayan beta-laktam antibiyotiklere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin) karşı direnç, metisilin direnci olarak tanımlanmaktadır⁽⁴⁰⁾.

MRSA'da, metisiline duyarlı *S.aureus*'ta (methicillin-sensitive *S.aureus* [MSSA]) bulunmayan ve *SCCmec* olarak isimlendirilen bir direnç adası bulunmaktadır. *SCC*, "staphylococcal cassette chromosome" için; *mec* ise, metisilin direncine neden olan genetik elemanı simgelemek için kullanılmaktadır. *SCCmec*, 15-60 kb büyüklüğünde ve kromozoma entegre olabilen, mobil bir ekzojen DNA parçasıdır. *SCCmec*'te bulunan en önemli genler *ccrA*, *ccrB* ve *mecA* genleridir. *ccrA* ve *ccrB*, *mec* genini kromozoma

entegre edebilen ve çıkarabilen rekombinaz proteinlerini kodlamaktadır. *mecA*, PBP2a olarak isimlendirilen ve metisilin ile diğer beta-laktam ilaçların çoğuna afinitesi düşük olan farklı bir PBP'yi kodlamaktadır. PBP2a, hücre membranına bağlı ve transpeptidasyon reaksiyonunu katalize eden bir enzimdir. Böylece, stafilokokkal PBP'ler beta-laktamaza dayanıklı beta-laktam antibiyotikler ile inhibe olsa da, hücre duvarı sentezi PBP2a'nın transpeptidaz aktivitesi aracılığıyla devam etmektedir. PBP2a, MRSA'nın hemen hemen tüm beta-laktamlara intrinsik (doğal) direncinden sorumludur. *ccrA*, *ccrB* ve *mecA* komplekslerinin yapısına göre SCC*mec* dört tipe ayrılmaktadır. SCC*mec* tip I, II ve III hastanede kazanılmış MRSA "hospital acquired MRSA (HA-MRSA)" klonları, SCC*mec* tip IV ise toplumda kazanılmış MRSA "community acquired MRSA (CA-MRSA)" klonları olarak tanımlanmaktadır. CA-MRSA izolatlarında bakterinin virülansında rol oynayan bir toksini kodlayan "Panton-Valentine leukocidin (PVL)" geni de bulunmaktadır^(5,19,22).

PBP2a'nın ekspresyonu *mecRI* ve *mecI* regülatör determinantları aracılığıyla düzenlenmektedir. *mecRI* ve *mecI*, penisilinaz geninin (*bla*), *blaRI* ve *blaI* regülatörlerinin homologudur. *mecRI*, membrana bağlı sinyal transdüksiyon proteinini (MecR1) kodlarken, *mecI*, gen represörünü (*mecA*'yı baskılayan protein: MecI) kodlamaktadır. Beta-laktamaz sentezinin aksine, normal regülatör genleri (*mecA* ve *mecRI-mecI*) taşıyan suşlarda PBP2a ekspresyonunun indüksiyonu daha zayıf bir şekilde ortaya çıkmakta, ayrıca indüksiyon çok daha yavaş gerçekleşmektedir (süre, beta-laktamaz ekspresyonu için 15 dakika iken, PBP2a sentezi için 48 saate kadar uzayabilmektedir). Bunun nedeni, MecI'nın *mecA* transkripsiyonunun sıkı bir regülatörü olması ve çoğu beta-laktam antibiyotiğin MecR1'i etkin bir biçimde aktive edememeleridir. Sonuç olarak, bazı suşlar *mecA* geni taşımalarına rağmen metisiline duyarlıdırlar. Bununla birlikte, antibiyotik kullanımının selektif baskısı, *mecI* veya *mecA* promoter/operatör bölgesinde mutasyon veya delesyon olan *S.aureus* suşlarında inaktif represyona ve konstitütif PBP2a ekspresyonuna neden olmaktadır. Bu mutasyonları taşıyan suşlarda homojen veya heterojen direnç

fenotipinden biri bulunmaktadır. Homojen direnç, popülasyonu oluşturan hücrelerin tümünde metisilinin yüksek konsantrasyonlarına (>128 mg/L) direnci tanımlarken; heterojen direnç, hücrelerin çok küçük bir bölümündeki yüksek düzey metisilin direncini ifade etmektedir. Heterojen popülasyonda yüksek düzey direnç gösteren bu küçük grubun, *mec* parçasının dışında gelişen ve *chr* olarak tanımlanan ek bir kromozomal mutasyona bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir^(2,5,22).

Metisilin direncinin düzenlenmesinde *mec* bölgesi dışında "factors essential for the expression of methicillin resistance" ya da kısaca "*fem*" genleri olarak tanımlanmış genler de görev almaktadır. *fem* faktörleri, metisiline duyarlı ve dirençli suşlarda bulunabilmektedir. Metisilin direnci PBP2a'nın varlığına bağımlı olarak ortaya çıktığı için, *mecA* geninin ekspresyonu veya PBP2a'nın aktivitesi ile etkileşebilecek faktörler metisilin direncini de etkilemektedir^(5,22).

***S.aureus*'ta vankomisin direnci**

Vankomisin, yıllar boyunca MRSA'nın neden olduğu infeksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmıştır. Ancak, 1997 yılında Japonya'dan vankomisine orta düzey dirençli ilk *S.aureus* suşu ("vancomycin intermediate resistant *S.aureus* [VISA]") (MİK=8 µg/mL) bildirilmiştir. Bu ilk bildirimin ardından, farklı merkezlerden de VISA olguları rapor edilmiştir. Söz konusu olgularda VISA'nın ortaya çıkışı, MRSA infeksiyonu için uzun süredir almakta oldukları vankomisin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.

VISA'da direnç gelişim mekanizmasının, bakteriyel hücre duvarında kalınlaşma, buna bağlı olarak vankomisinin hücre duvarının dış yüzeylerinde yakalanarak sitoplazmik membrandaki asıl hedeflerine ulaşamaması olduğu düşünülmektedir. VISA suşlarında hücre duvarı kalın ve irregülerdir. Peptidoglikan biyosentezinde değişiklik, çapraz bağ sayısında azalma vardır. Çapraz bağ sayısı daha az olduğundan serbest D-ala-D-ala rezidülerinin miktarı daha fazladır. Vankomisinin serbest D-ala-D-ala rezidülerine bağlanmasıyla, asıl hedeflerine ulaşmasındaki inhibisyonun orta düzey dirence neden olduğu kabul edilmektedir. VISA suşları

nın endojen mutasyon veya antibiyotik baskısına bağlı seleksiyon sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Vankomisine dirençli ilk *S.aureus* ("vancomycin resistant *S.aureus* [VRSA]") (MİK=64 µg/mL) izolatu 2002 yılında bildirilmiş ve sonrasında farklı merkezlerden VRSA izolatları rapor edilmeye başlanmıştır. VRSA'da direncin ortaya çıkmasından sorumlu mekanizmanın, vankomisine dirençli enterokokun ("vancomycin resistant enterococci" [VRE]) *vanA* genini içeren Tn1546 transpozonunun entegre olduğu konjugatif plazmidin *S.aureus*'a transferi olduğu düşünülmektedir. Vankomisin, sentezlenmekte olan peptidoglikan zincirinin terminal D-alanin-D-alanin rezidülerine bağlanarak bakteriyel hücre duvar sentezini inhibe etmektedir. *vanA* geni varlığında D-alanin-D-alanin yerine, vankomisinin afinitesinin çok düşük olduğu D-alanin-D-laktat sentezlenmekte ve bu durumda vankomisin direnci ortaya çıkmaktadır⁽⁵⁾.

"Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından *S.aureus* için 2007 yılında belirlenen direnç sınır değerlerine göre vankomisin MİK değeri ≤2 µg/mL olan izolatlar vankomisine duyarlı; vankomisin MİK değeri 4-8 µg/mL olan izolatlar VISA; vankomisin MİK değeri ≥16 µg/mL olan izolatlar ise VRSA olarak kabul edilmektedir.

MRSA tedavi seçenekleri

Stafilokoklarda metisilin direncinin artması ile birlikte glikopeptid antibiyotikler özellikle de vankomisin çok yaygın olarak klinik kullanımda yer bulmuştur^(46,94). Vankomisin ile bakterisidal aktivitenin beta-laktam antibiyotiklere göre daha geç ve daha güç sağlandığı ve zaman zaman özellikle aminoglikozid antibiyotiklerle kombine verildiğinde ciddi nefrotoksisteye neden olduğu bilinmekte ancak başka etkin bir seçenek olmaması nedeniyle MRSA infeksiyonları tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta idi. Bütün bu faktörlere ilave olarak son yıllarda vankomisin MİK₉₀ değerlerinde yükselme ve giderek dirençli suşların ortaya çıkması ile MRSA'ya daha etkili yeni antibiyotiklerin gerekliliği ortaya çıkmış ve aşağıda belirtilen bazı antibiyotikler klinik kullanıma girmiştir⁽²⁸⁾.

Linezolid: Linezolid (Zyvox®) yeni bir sınıf olan oksazolidinon grubunun ilk ilacıdır. Mikroorganizma ve linezolid konsantrasyonuna bağlı olarak protein sentezini inhibe eden ajan bakteriyostatik veya bakterisidal etki gösterir⁽⁹¹⁾. Linezolid metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA), çoklu ilaç direnci gösteren *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* dahil olmak üzere pek çok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkindir. Linezolide karşı VRE ve MRSA'da direnç bildirilmiştir^(21,32,74,92). Ancak buna rağmen linezolidin MRSA'ya karşı etkinliği halen yüksektir (MİK₉₀ 2 mg/L)^(60,62,73,92).

Linezolid FDA tarafından 2000 yılında diyabetik ayak infeksiyonlarının da dahil olduğu komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, toplumda kazanılan ve nozokomiyal pnömonilerde, tekrarlayan bakteremilerin de dahil olduğu VRE infeksiyonlarında kullanılmak üzere onaylanmıştır⁽⁹¹⁾. *Nocardia* ve *Mycobacterium* türlerine karşı, aralarında santral sinir sistemi infeksiyonları ve infektif endokarditin dahil olduğu olgularda etkinliği bildirilmiştir^(59,60,64,83).

Yüksek biyoyararlanımı, günlük standart 600 mg iki dozda ister oral ister intravenöz verilmiş olsun, uzun süreli tedavi gerektiren infeksiyonlar için linezolidi uygun bir alternatif haline getirmiştir^(25,45). Pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid vankomisin kadar etkin hatta daha üstün bulunmuştur^(34,99,100). Ancak yakın dönemde yayınlanan meta-analizlerde linezolidin kemik-eklem infeksiyonları ve pnömonideki üstünlüğünün bazı kısıtlamaları olduğu gösterilmektedir. MRSA endokarditin de linezolide yanıt vermediği bildirilmiştir^(31,49,60,74).

Linezolid genel olarak iyi tolere edilir; en sık yan etkiler ishal, bulantı ve baş ağrısıdır. Diğer pek çok antibiyotik gibi *Clostridium difficile* artışına bağlı olarak psödomembranöz enterokolit yapabilir⁽⁷⁹⁾. Kemik iliğinin baskılanması (anemi, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni) linezolid alan hastalarda bildirilmiştir. Genellikle linezolidin kesilmesini takiben düzelir. İki haftadan fazla linezolid alacak olanlarda, öncesinde kemik iliği baskılanmış olanlarda, kemik iliğini baskılayıcı başka ilaç kullananlarda, kronik infeksiyon nedeniyle linezolid önce-

sinde veya birlikte başka antibiyotik kullanan hastalarda kan tablosu haftalık kontrol edilmelidir. Kemik iliği baskılanmış olan hastalarda ilaç kesilmelidir. Serotonerjik ajanlarla birlikte kullanımda serotonin sendromu bildirilmiştir. Kontrolsüz hipertansiyon, feokromositoma, kar-sinoid sendrom ve tedavi edilmemiş hipertiroi-dide kullanımı ile ilgili bilgi yoktur^(8,35). Laktik asidoz, periferik nöropati, optik nöropati bildirilen diğer yan etkilerdir.

Kinupristin (Quinupristin)-dalfopristin: Kinupristin-dalfopristin (Synercid®) semi sentetik streptogramin türevlerinin 30:70 oranında sabit karışımından oluşmaktadır. Bu bileşikler difüzyon yoluyla bakteri hücrelerine girip, 50S ribozom ünitesinde farklı yerlere bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşsüz olarak inhibe ederler⁽¹²⁾. İki ajanın sinerjistik etkisi nedeniyle protein sentezinin hem erken hem de geç fazları durdurulmuş olmaktadır⁽¹⁸⁾. Bu mekanizmayla kinupristin-dalfopristin *E.faecium*'a karşı bakteriyostatik, MSSA, MRSA ve *S.pyogenes*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Ancak *Enterococcus faecalis*'e karşı etkin değildir. Amerika'da FDA tarafından onaylanmış tek kullanım yeri MSSA nedeniyle ortaya çıkan komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. *S.pyogenes* ve VRE'e karşı kullanılmakla beraber *E.faecium* direnci SENTRY çalışmasında Kuzey Amerika'da % 0.6, Avrupa'da % 10 olarak bildirilmiştir^(13,20,41).

Pnömoni ve infektif endokarditte diğer antibiyotiklere göre yetersiz olmakla birlikte cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında diğer ajanlar kadar etkilidir^(50,63).

Yalnızca % 5 dekstroz içinde intravenöz olarak uygulanan ajanın venöz intolerans, artralji-miyalji sendromu gibi ciddi yan etkileri vardır. İnfüzyon yerinde ağrı ve inflamasyon hastaların % 74'ünde bildirilmiştir^(22,58,60). Hiperbilirubinemi ve karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. P450 3A4 izoenziminin ciddi inhibitörü olması nedeniyle ilaç etkileşimleri açısından (özellikle siklosporin) dikkat edilmelidir. İlacın kendisi QTc uzaması yapmazken, QTc uzaması yapan diğer ilaçların metabolizmasını etkilediğinden bu açıdan da dikkat edilmelidir^(58,84).

Kinupristin-dalfopristin ilk parenteral

streptogramin olması ve çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif enfeksiyonlar için bir alternatif olması nedeniyle umut vaat etmekle beraber geniş yan etki profili sorun oluşturacak gibi gözükmektedir.

Daptomisin: Daptomisin (Cubicin®) siklik lipopeptid olarak adlandırılan bir grubun ilk örneğidir. 1980'li yılların başında geliştirilmekle beraber kas-iskelet toksisitesi nedeniyle geri planda kalmış ancak bu etkinin düşük dozlarda ortaya çıkmaması nedeniyle 2003 Eylül ayında komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için onay almıştır. Gram pozitif bakterilerin sitoplazmik membranına yapışan ilaç içeriye potasyum girmesini, membranın depolarizasyonunu, makromoleküler sentezin disfonksiyonunu ve parçalanma olmadan organizmanın kol-lapsını sağlar. Bu mekanizma konsantrasyon, serbest kalsiyum bağımlı, hızlı ve özgün bir mekanizmadır⁽⁹³⁾. Pek çok bakterisidal antibiyotikler organizmanın parçalanmasına neden olup, bakteriyel endotoksinlerin ve diğer inflamatuvar hücre bileşenlerinin dolaşıma katılmasına, dolayısıyla sitokin kaskadlarını aktive edip, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır⁽³⁰⁾. Daptomisin mik-roorganizmayı parçalamadan yok etmesi bu açıdan avantajdır. Ciddi dolaşım ve endovasküler enfeksiyonlar için önerilen doz 6 mg/kg iken, cilt enfeksiyonlarında bu doz 4 mg/kg'dır. Daptomisin ayrıca 1.5-6 saat arasında değişen post-antibiyotik etkisi vardır⁽¹⁾.

Her ne kadar FDA daptomisini komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için onaylamışsa da, hızlı bakterisidal etkisi nedeniyle diğer enfeksiyonlar için de umut olmaktadır. İn-vitro öldürme zamanlarına bakıldığında daptomisin vankomisin, linezolid ve kinupristin-dalfopristinden üstün bulunmuştur^(14,76).

Daptomisin kemik ve eklem enfeksiyonlarında etkindir^(6,55). Bakteremi, sağ kalp endokarditinde olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte toplumda kazanılmış pnömonide etkisizdir. Bunun nedeni akciğer sürfaktanının varlığında daptomisin etkinliğinin azalmasıdır^(26,80,81,98).

Daptomisine karşı direnç nadirdir. Spontan direnç sık değildir ve in-vitro 1×10^{-10} 'dan daha düşük hızda ortaya çıkmaktadır, ancak antibiyo-

tik konsantrasyonunun arttığı seri pasajlarda direnç ortaya çıkarılabilir⁽²⁴⁾. Klinik olarak uzun süre tedavi alanlarda MRSA direnci bildirilmiştir^(54,82). Günlük tek doz kullanımı ve düşük yan etki profili nedeniyle (rabdomiyoliz ve nöropati ile ilgili endişeler dışında) Gram pozitif infeksiyonların tedavisi için çekici bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁹⁸⁾.

Tigesiklin: Tigesiklin (Tygacil®), geniş etki spektrumu olan sentetik bir antibiyotiktir. İn-vitro MRSA, çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakteriler ve anaerobların da dahil olduğu geniş bir etki spektrumuna sahiptir⁽³⁸⁾. İn-vitro geniş etki spektrumu tigesiklinin FDA tarafından cilt, yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonların tedavisinde onay almasını sağlamıştır⁽⁶⁸⁾.

Tetrasikline benzerlik gösteren tigesiklin 30S ribozomal üniteye bağlanarak, bakteride protein sentezini engeller^(70,89). İn-vitro olarak tigesiklin *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, *S.pneumoniae*, grup A, B ve *S.viridans* dahil olmak üzere pek çok Gram pozitif mikroorganizmaya, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Eikenella corrodens* gibi Gram negatif mikroorganizmalara, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* gibi anaeroblara, ilginç olarak *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium marinum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi atipik mikroorganizmalara etkilidir. Tüm hayvan çalışmalarında kemik, kemik iliği, tükrük bezi, tiroid, dalak, böbrek ve serebrospinal sıvı da dahil olmak üzere tüm dokulara geçişinin iyi olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Faz 3 randomize kontrollü çalışmalar tigesiklinin cilt infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonlarda etkinliğini göstermiştir⁽⁷⁷⁾.

Sacchidanand ve ark.⁽⁷⁷⁾ tigesiklinin aztreonam ve vankomisin kombinasyonuna kıyasla komplike cilt infeksiyonlarında daha az etkin olmadığını göstermişlerdir. İyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları tigesiklin ve diğer grup için sırasıyla % 82.9 ve % 82.3'tür⁽⁷⁷⁾. Diğer iki faz 3 çift kör çalışmaya 833 hasta dahil edilmiş, tigesiklin için yanıt oranı % 86.5 (% 95 CI 82.9-89.6), vankomisin-aztreonam için % 88.6 (% 95 CI 85.1-91.5) bulunmuştur⁽²³⁾.

İki faz 3 çalışmada imipenem-silastatin ile karşılaştırıldığında tigesiklin intrabdominal infeksiyonlarda daha az etkin bulunmamıştır. Klinik iyileşme oranları tigesiklin için % 86.1, imipenem-silastatin için % 86.2'dir (p>0.0001)⁽⁷⁾. Yine bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽⁶⁶⁾.

Ciddi organ toksisitesi hiçbir çalışmada gösterilmemiştir. Bulantı-kusma en sık görülen yan etkilerdir ve doz bağımlıdır⁽⁸⁵⁾. Direnç gelişme potansiyelinin düşük olması, geniş etki spektrumu tigesiklini çoklu direnç gösteren mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde ön sıralara taşımaktadır.

Yeni glikopeptidler: Oritavansin, telavansin ve dalbavansin uygun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle etkin, nitelikli glikopeptidler olarak klinik çalışmalarda karşımıza çıkmaktadırlar.

Oritavansin: Oritavansin (LY333328), vankomisinden 4-epi-vankosamin şekerinin eklenmesi ve vankosaminin yerini 4-epi-vankosaminin almasıyla farklılık gösterir⁽¹⁹⁾. Genel olarak vankomisine benzer etki spektrumu olmakla birlikte, özellikle streptokoklara karşı daha etkindir. Vankomisin aksine oritavansin dimerize olabilir, büyüyen peptidoglikan zincirinin iki köküyle ilişkiye girer. Lipofilik yan zinciri hidrofobik interaksiyonlarla membrana bağlanmasını sağlar ve dimeri en uygun pozisyonda sabitler. Hücre duvarı sentezinin transglikozilasyon basamağını inhibe ettiğine dair kanıtlar mevcuttur^(3,52).

Oritavansin streptokok ve stafilokokların çoğuna bunun yanında *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens* ve *Corynebacterium jeikeium*'a karşı etkilidir.

Enterokoklara karşı olan aktivitesi *vanA*-, *vanB*- ve *vanC*- ile kodlanan vankomisin veya aminoglikozid direncinden etkilenmez. Pnömonok ve viridans streptokoklara karşı olan etkinliği orta veya yüksek-düzyer penisilin direncinden bağımsızdır. Ayrıca stafilokoklara olan aktivitesi metisilin direncinden etkilenmez. Oritavansin Gram negatif aerob ve anaeroblara karşı etkisizdir^(11,34).

Oritavansinin ratlarda santral venöz kateter ilişkili infeksiyon modeli (VRE), tavşan endokardit modeli (MRSA, vankomisine duyarlı ve dirençli *E.faecalis*), nötropenik fare modeli (*S.aureus* ATCC 13709) ve tavşan menenjit modeli (penisiline duyarlı *S.pneumoniae*) gibi hayvan modellerinde etkinliği gösterilmiştir^(10,29,43,48,75,78).

Komplike cilt infeksiyonlarının dahil edildiği bir faz 2 çalışmada, oritavansin vankomisin ve sefalekssin kadar etkin bulunmuştur⁽⁵⁷⁾. *S.aureus* ilişkili bakteremide 10-14 gün 5-10 mg/kg dozunda oritavansinin vankomisin kadar etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Sıra dışı uzunluktaki yarı ömrü organizma içinde depolandığını düşündürmektedir. İn-vitro çalışmalarda lizozomlarda yavaş biriktiğini ve çok yavaş olarak dışarı salındığını ortaya koymuştur⁽⁹⁵⁾. Bu özelliğin klinik önemi bilinmemektedir.

Telavansin: Telavansin (TD-6424) desilaminopropil derivatı ile vankosaminin alkilenmesi ile oluşur^(27,42). Farmakolojik çalışmalar telavansinin *S.pneumoniae* ve stafilokoklara karşı lipid sentezinin bozulması ve membran hasarı yoluyla daha etkin olduğunu göstermektedir⁽⁹⁶⁾. *VanA*-pozitif enterokoklar da dahil olmak üzere telavansin tüm Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Oritavansin gibi, *S.pneumoniae*'ye karşı oldukça etkilidir⁽⁶⁷⁾. Vankomisinin aksine biofilm modellerinde etkindir⁽²⁶⁾. Hayvan modellerinde etkili olduğu gibi sağlıklı gönüllülerde doku geçişi yüksektir^(51,72,88,90). Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında % 96'lara varan başarı oranları bildirilirken, QTc uzaması ile ilgili şüpheler daha kapsamlı çalışmalarda netleştirilecektir^(86,87).

Dalbavansin: Dalbavansin teikoplanin benzeri glikopeptid A40926'nın modifikasyonu ile elde edilir. Teikoplanin gibi dalbavansin *vanB*-pozitif enterokoklara ve stafilokoklara

karşı etkilidir⁽⁹¹⁾. Farmakokinetik profili yaklaşık 7 gündür; bu nedenle Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde haftalık uygulamayı mümkün hale getirmektedir⁽⁸⁶⁾. Pek çok anti-Gram pozitif ajandan daha etkin olduğu, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid kadar etkin olduğu ortaya konmuştur^(39,47,53).

Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının dışında dalbavansin kateter ilişkili infeksiyonlarda kullanılmış, belli kısıtlamalar olmakla beraber sonuçlar kuvvetle dalbavansin lehinde çıkmıştır⁽⁷¹⁾. Baş ağrısı, bulantı, ateş, oral kandida, diare ve konstipasyon gibi ciddi olmayan yan etkiler dışında emin gözükten bu ajan diğer yeni glikopeptitlerle birlikte yakın gelecekte daha sık kullanılmaya başlanacaktır.

Seftobipirole: Geniş spektrumlu betalaktamaz dirençli parenteral bir sefalosporin olan bu ajan, penisilin bağlayıcı proteinler PBP2a ve PBP2x'e karşı yüksek afinite göstermektedir. Stafilokok ve pnömonoklardaki dirençten sorumlu bu proteinlere bağlanması direnç açısından seftobipirole önemli hale getirmektedir. Gram pozitif ve negatif pek çok mikroorganizmaya karşı etkili olan bu ajan, hayvan modellerindeki etkinliğiyle klinik infeksiyonlarda da umut verici bir tablo çizmektedir^(15,37,97).

Yapılan faz 3 çalışmalarda, intravenöz seftobipirole (50 mg 12 saatte bir) intravenöz vankomisinle karşılaştırılmış, MRSA'nın mikroorganizmaların % 25'ini oluşturduğu komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisinle karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Geniş spektrumu nedeniyle monoterapi olarak kullanılabilecek seftobipirole ile yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir^(16,65).

Sonuç

Stafilokolar değişik infeksiyon hastalıklarında çok yaygın etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle MRSA çok yaygın bir etken olmasının yanı sıra metisiline direnç yanında son yıllarda tek tedavi seçeneği gibi gözükten glikopeptid antibiyotikler için MİK yükselmesi ve giderek direnç gelişiyor olması gibi nedenlerle klinik başarısızlıkların ortaya çıkması, yeni antibiyotik arayışlarına sebep olmuş ve bazı yeni antibiyotikler bu amaçla klinik kullanıma

girmiştir. Yukarıda özetlenenlere ek olarak dori-penem, iklaprim, renbezolid ve seftarolin Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek diğer ajanlardır^(36,56,61,69). Değişen antibiyotik direnç profili yeni antibiyotiklerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Her biri kendine özgü etki ve yan etki profili olan bu ajanlar ancak klasik tedaviler yetersiz olduğunda kullanılmalı, uygun ve maliyet-etkin antibiyotik kullanımının Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde de tek geçerli kural olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akins RL, Rybak MJ: Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):454-9.
2. Aksoy DY, Tanriover MD, Unal S: Antimicrobial resistance: preventable or inevitable. Problem of the era from two perspectives, "Gould and van der Meer (eds): Antibiotic Policies: Fighting Resistance" kitabında, Springer, Berlin (2007) (in press).
3. Allen NE, Nicas TI: Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics, *FEMS Microbiol Rev* 2003;26(5):511-32.
4. Al-Tatari H, Abdel-Haq N, Chearskul P, Asmar B: Antibiotics for treatment of resistant Gram-positive cocci infections, *Ind J Pediat* 2006;73(4):323-34.
5. Appelbaum PC: MRSA-the tip of the iceberg, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 2):3-10.
6. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campaoro E, Eisenstein BI: Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections, *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1673-81.
7. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 Study Group, Tigecycline 306 Study Group: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5): S354-67.
8. Barton M, Hawkes M, Moore D et al: Guidelines for the prevention and management of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a prespective for Canadian health care practitioners, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17(Suppl C):4-24CB.
9. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML: Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1599-602.
10. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC: Antistaphylococcal activity of ceftobiprole: a new broad spectrum cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4210-9.
11. Boylan CJ, Campanale K, Iverson PW, Phillips DL, Zeckel ML, Parr TR Jr: Pharmacodynamics of oritavancin (LY333328) in an neutropenic-mouse thigh model of *Staphylococcus aureus* infection, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1700-6.
12. Bryson HM, Spencer CM: Quinupristin-dalfopristin: antibacterial activity, pharmacokinetic profile, therapeutic trials and tolerability and current status, *Drugs* 1996;52(3):406-15.
13. CDC: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999, *Am J Infect Control* 1999;27(6):520-32.
14. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ: Daptomycin dose-effect relationship against resistant Gram-positive organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1598-603.
15. Chambers HF: Ceftobiprole: in vivo profile of a bactericidal cephalosporins, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 2):17-22.
16. Chambers HF: Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*, *Antimicrobial Agents Chemother* 2005;49(3):884-8.
17. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR et al: Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy, *J Formos Med Assoc* 2004;103(7):526-32.
18. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P: Inhibitor of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics, *J Antimicrobiol Chemother* 1997;39(Suppl A):7-13.
19. Cooper RD, Snyder NJ, Zweifel MJ et al: Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity, *J Antibiot (Tokyo)* 1996;49(6):575-81.

20. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN: Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163-70.
21. Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M et al : Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Supp 2):25-30.
22. Eliopoulos G: Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant *Staphylococcus aureus* and enterococci, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(12):826-31.
23. Ellis-Grosse EJ, Babichak T, Dartois N, Rose G, Loh E, Tigecycline 300 cSSSI Study Group, Tigecycline 305 cSSTI Study Group: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam, *Clin Infect Dis* 2005;41(Supp 5):S341-53.
24. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ: Daptomycin for endocarditis and/or bacteremia: a systematic review of the experimental and clinical evidence, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):7-19.
25. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ: Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):233-9.
26. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al and S.aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65.
27. Gander S, Kinnaird A, Finch R: Telavancin: in vitro activity against in staphylococci in a biofilm model, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):337-43.
28. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S: Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Clin Microbiol Infect* 2009;15(2):125-36.
29. Gerber J, Smirnov A, Wellmer A et al: Activity of LY333328 in experimental meningitis caused by a *Streptococcus pneumoniae* strain susceptible to penicillin, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(7):2169-72.
30. Ginsburg I: The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post infectious sequelae, *APMIS* 2002;110(11):753-70.
31. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid, *Lancet* 2001;357(9263):1179.
32. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR et al: On behalf of the MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom, *J Antimicrob Chemother* 2009 Mar 12.
33. Grundmann H, de-Soussa MA, Boyce J, Tiemersma E: Emergence and resurgence of methicillin-resistant *S.aureus* as a public threat, *Lancet* 2006; 368: 874-885A
34. Guay DR: Oritavancin and tigecycline: Investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria, *Pharmacotherapy* 2004;24(1):58-68.
35. Hau T: Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(7):491-8.
36. Hawser S, Lociuo S, Islam K: Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents, *Biochem Pharmacol* 2006;71(7):941-8.
37. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P et al: In vitro and in vivo properties of Ro-63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):825-36.
38. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program Group): In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):215-27.
39. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E et al: Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1407-15.
40. Johnson AP, Livermore DM: Quinupritin/dalfopristin: a new addition to antimicrobial arsenal, *Lancet* 1999;354(9195):2012-3.
41. Johnson AP, Livermore DM, Tillotson GS: Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: What's current, what's anticipated? *J Hosp Infect* 2001;49(Supp A):S3-11.
42. Judice JK, Pace JL: Semi-synthetic glycopeptide antibacterials, *Bioorg Med Chem Lett*

- 2003;13(23):4165-8.
43. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ: Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):981-3.
44. Kobayashi K, Rao M, Keis S, Reiney FA, Smith JM, Cook GM: Enterococci with reduced susceptibility to vancomycin in New Zealand, *J Antimicrob Chemother* 2000;46(3):405-10.
45. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M: Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(12):3964-6.
46. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N Engl J Med* 1988;319(3):157-61.
47. Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin B: Activities of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):1061-4.
48. Lefort A, Saleh-Mghir A, Garry L, Carbon C, Fantin B: Activity of LY333328 combined with gentamicin in vitro and in rabbit experimental endocarditis due to vancomycin-susceptible or -resistant *Enterococcus faecalis*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3017-21.
49. Loutit JS, O-Riordan W, San Juan J et al: Phase 2 trial comparing four regimens of oritavancin vs. comparator in the treatment of patients with *S. aureus* bacteremia (abstract), *Clin Microbiol Infect* 2004;10:451.
50. Maclayton DO, Hall RG 2nd: Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Ann Pharmacother* 2007;41(2):235-44.
51. Madrigal AG, Basuino L, Chambers HF: Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, *Antimicrobial Agents Chemother* 2005;49(8):3163-5.
52. Malabarba A, Ciabatti R: Glycopeptide derivatives, *Curr Med Chem* 2001;8(14):1759-73.
53. Malabarba A, Goldstein BP: Origin, structure and activity in vitro and in vivo of dalbavancin, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Suppl 2):S15-20.
54. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH: Daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis* 2005;40(7):1058-60.
55. Martone WJ, Lamp KC: Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* results from the CORE Registry, *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2337-43.
56. Mathur T, Bhateja P, Pandya M, Fatma T, Rattan A: In vitro activity of RBx 7644 (ranbezolid) on bio-film producing bacteria, *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(4):369-73.
57. Mercier RC, Hrebickova L: Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria, *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2005;3(3):325-32.
58. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompart F, Talbot GH: The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Synercid Emergency-Use Study Group, *J Antimicrob Chemother* 1999;44(2):251-61.
59. Moitra RK, Auckland C, Cawley MI, Jones G, Cooper C: Systemic nocardiosis in a splenectomized patient with systemic lupus erythematosus. Successful treatment using linezolid, *J Clin Rheumatol* 2003;9(1):47-50.
60. Munoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, Marin M, Ramallo V, Bouza E, GAME Study Group: Linezolid therapy for infective endocarditis, *Clin Microbiol Infect* 2007;13(2):211-5.
61. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM: In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(2):300-11.
62. Mylona E, Fanourgiakis P, Vryonis E et al: Linezolid-based therapy in *Staphylococcus epidermidis* endocarditis, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(5):597-8.
63. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL et al: Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin-dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and Skin Structure Infection Group, *J Antimicrob Chemother* 1999;44(2):263-73.
64. Noel GJ: Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 2007;13(Suppl 2):25-9.
65. Ntziora F, Falagas ME: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, *Ann Pharmacother* 2007;41(2):296-308.

66. Oliva ME, Rekha A, Yellin A et al and 301 Study Group: A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections, *BMC Infect Dis* 2005;5:88.
67. Pace JL, Yang G: Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class, *Biochem Pharmacol* 2006;71(7):968-80.
68. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
69. Poulakou G, Giamarellou H: Investigational treatments for postoperative surgical site infections, *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(2):137-55.
70. Projan SJ: Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycycline antibacterial agent, *Pharmacotherapy* 2000;20(9 Pt 2):S219-23.
71. Raad I, Darouiche R, Vazquez J et al: Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infections caused by gram-positive pathogens, *Clin Infect Dis* 2005;40(3):374-80.
72. Reyes N, Skinner R, Benton BM et al: Efficacy of telavancin in a murine model of bacteraemia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 2006;58(2):462-5.
73. Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Oxazolidinone susceptibility patterns for 2005: International report from Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum study, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):295-301.
74. Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU : Endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid, *Clin Infect Dis* 2002;35(8):1018-20.
75. Rupp ME, Fey PD, Longo GM: Effect of LY333328 against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a rat central venous catheter-associated infection model, *J Antimicrob Chemother* 2001;47(5):705-7.
76. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG: In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopristin against staphylococci and enterococci including vancomycin-intermediate and resistant strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1062-6.
77. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double-blind trial, *Int J Infect Dis* 2005;9(5):251-61.
78. Saleh-Mghir A, Lefort A, Petegnief Y et al: Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):115-20.
79. Schweiger ES, Weinberg JM: Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections, *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):331-40.
80. Segreti JA, Crank CW, Finney MS: Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients, *Pharmacotherapy* 2006;26(3):347-52.
81. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact, *J Infect Dis* 2005;191(12):2149-52.
82. Skiest DJ: Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin, *J Clin Microbiol* 2006;44(2):655-6.
83. Sood R, Bhadauriya T, Rao M et al: Antimycobacterial activities of oxazolidinones: a review, *Infect Disord Drug Targets* 2006;6(4):343-54.
84. Stamatakis MK, Richards JG: Interaction between quinupristin/dalfopristin and cyclosporine, *Ann Pharmacother* 1997;31(5):576-8.
85. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: A critical analysis, *Clin Infect Dis* 2006;43(4):518-24.
86. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD et al and FAST 2 Investigator Group: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram positive bacteria; FAST 2 study, *Antimicrobiol Agents Chemother* 2006;50(3):862-7.
87. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK et al and FAST Investigator Group: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft tissue infections due to gram positive bacteria, *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1601-7.
88. Stucki A, Gerber P, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P: Efficacy of telavancin against penicillin-resistant pneumococci and *Staphylococcus aureus* in a rabbit meningitis model and determination of kinetic parameters, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):770-3.
89. Sum PE, Petersen P: Synthesis and structure-activity relationship of novel glycycline derivatives leading to the discovery of GAR-936, *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9(10):1459-62.
90. Sun HK, Duchin K, Nightingale CH, Shaw JP, Seroogy J, Nicolau DP: Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects, *Antimicrobiol Agents Chemother* 2006;50(2):788-90.

91. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee: EUCAST Technical note on linezolid, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(12):1243-5.
92. Toh SM, Xiong L, Arias CA et al: Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid, *Mol Microbiol* 2007;64(6):1506-14.
93. Torres-Viera C, Dembry LM : Approaches to vancomycin-resistant enterococci, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(6):541-7.
94. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 1988;1(8575-6):57-8.
95. Van Bambeke F: Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives, *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(5):471-8.
96. Van Bambeke F, Carryn S, Seral C et al: Cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of oritavancin (LY333328) glycopeptide in a model of J774 mouse macrophages, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):2853-60.
97. Vaudaux P, Gjinojci A, Bento M et al: Intensive therapy with ceftobiprole medocaril of experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrobial Agents Chemother* 2005;49(9):3789-93.
98. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM: Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci, *J Antimicrob Chemother* 2006;58(6):1208-14.
99. Wilson SE: Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections, *Surg Infect (Larchmt)* 2001;2(1):25-35.
100. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH: Linezolid vs vancomycin, analysis of two double blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia, *Chest* 2003;124(5):1789-97.

Genel Oturum 1 sunularından

KARBAPENEMLER 2009

Yöneten: **Halit ÖZSÜT**

- Karbapenemlerin yeni açılımları
Esin ŞENOL