

Süper Bakteriler İçin Antibiyotik Arayışı

Işın Akyar

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA), Vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus* (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - VRSA), Vankomisin dirençli *Enterococcus* (Vancomycin resistant *Enterococcus* - VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, çoklu ilaç dirençli *Mycobacterium tuberculosis* gibi bazı bakteriler ilaçların etkilerinden kurtulma yolları geliştirmişlerdir. Direnç mekanizmaları araştırılmakla birlikte bu dirençli mikroorganizmalar sağlık çalışanları için halen sorunlar oluşturmaktadır. Bazı yeni antibakteriyel silahlar bu tip bakterilerle başa çıkmak için kullanılabilir. Bu yazıda günümüzde karşılaşılan dirençli bakterilere karşı geliştirilen ve tedavide başarıyla kullanılan yeni antibiyotiklerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, bakteri

NOVEL ANTIBIOTIC SEARCH FOR SUPERBUGS

Abstract

Some of the bacteria like Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* have developed many different ways to escape from the drugs' effects.

The resistance mechanisms are being investigated, but meanwhile those resistant bacteria continue to be a problem for patients and health care workers. There are some new antibacterial weapons to cope with these bacteria. The aim of this manuscript is to review current resistant bacteria and the new antibiotics developed to manage them successfully.

Key words: antibiotic resistance, bacteria

Giriş

Ne zaman yeni bir antibiyotik kullanıma sunulsa ve yaygın bir şekilde kullanılsa ilacın bakterisidal etkisine karşı bazı bakteriler direnç geliştirir. İlaç varlığında yaşayabilen bu bakteriler gen mutasyonları veya direnç genleri geliştirebilecek özelliktedir. Dirençli bakteriler konjugasyon yoluyla yeni kazandıkları direnç genlerini diğer bakterilere de aktarabilirler. Bulaştırıcı ve öldürücü özelliklerinden dolayı bu antibiyotik dirençli organizmalar süper bakteriler olarak adlandırılırlar (1).

Staphylococcus aureus

MRSA: MRSA en iyi bilinen süper bakterilerden biridir. Daha önceleri hastane enfeksiyonu oluşturan bir mikroorganizma ola-

rak kabul edilen MRSA enfeksiyonu artık toplumdaki kazanılmış bir enfeksiyon haline dönüşmüştür. Toplumda gösterdiği geniş yayılım nedeniyle MRSA enfeksiyonları toplumsal-kaynaklı MRSA (TK-MRSA) ve hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) olmak üzere ikiye ayrılır: TK - MRSA enfeksiyonları HK-MRSA enfeksiyonlarına göre toplumsal olarak daha ürkütücü boyutlara varmıştır ve sayıları her geçen gün artmaktadır. Diğer taraftan, HA-MRSA sıklıkla bakteriyemi, sepsis, pnömoni, cerrahi alan ve yara enfeksiyonları, solunum aygıtı ("ventilator") ile ilişkili pnömoniyeye yol açmaktadır (2).

VRSA

Vankomisine yüksek düzeyde dirençli olan *S. aureus* suşları vankomisine-dirençli *S. aureus* (VRSA) olarak adlandırılırlar. Bu suşlar van A direnç genlerini enterokoklardan almışlardır. Bazı suşların ise vankomisine düşük düzeyde duyarlılıkları vardır ve bu nedenle vankomisine orta derecede dirençli *S. aureus* (Vancomycine

intermediate *Staphylococcus aureus* - VISA) veya glikopeptidlere orta derecede duyarlı *S. aureus* (Glycomycine intermediate *Staphylococcus aureus* GISA) olarak adlandırılırlar (3).

CLSI kriterlerine göre eğer minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ ise vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) ve eğer MIC değeri $\geq 4-8 \mu\text{g/mL}$ ise vankomisine orta derecede dirençli *S. aureus* (VISA) olarak kabul edilmektedir (4). Bununla birlikte, hem toplumsal hem de hastane kökenli olan vankomisin ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşları ortaya çıkmıştır (5). Yapılan bazı çalışmalarda, bu suşlarda rifampin, trimetoprim/sulfametoksazol, kinipristin/dalfopristin ve linezolidde karşı direnç saptanmamıştır (6).

Enterokoklar: *Enterococcus faecalis* MRSA gibi tamamen farklı bir diğer bakteriye başarılı bir şekilde direnç genlerinin geçişini sağlayabilen bir bakteridir. MRSA enfeksiyonlarında kullanılan vankomisine direnç gelişimi 1980'li yıllarda gözlenmeye başlamıştır. Bu glikopeptid antibiyotiğin hastane ortamlarında MRSA nedeni ile kullanımı ile daha fazla vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) veya glikopeptide dirençli *Enterococcus* (GRE) gözlenmektedir (7).

Streptococcus pneumoniae: Klasik olarak üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, pnömoni, otitis media, farenjit, menenjit gibi toplumsal kökenli enfeksiyonların başlıca nedeni olmuştur. 2002 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tüm *S. pneumoniae* enfeksiyonlarının % 34'ünün en az bir antibiyotiğe ve % 17'sinin de üç ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğunu bildirmiştir. **Penisilin**-dirençli *Streptococcus pneumoniae* izolatları arasında seftriakson direnci ve **penicillin**-bağlayan proteinlerde çoklu değişiklikler görülmekte ve giderek artmaktadır (8).

Acinetobacter baumannii: Solunum aygıtı ilişkili pnömoni ve bakteriyemilerin de içinde bulunduğu genel enfeksiyonların etiyolojik etkenleridir. Salgınlara yol açabilirler ve suşlar genellikle sefalosporin, aminoglikozid, florokinolon ve karbapenemler gibi sık kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlidirler. Karbapenemaz aktivitesine sahip olan *A. baumannii* türlerinin enzimleri, plazmid ya da kromozomla dizgelenmiş ve OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 ile simgelenen birbirinden bağımsız klavulanik aside-dirençli üç β -laktamazdır. *A. baumannii* karbapenem direncinde rolü olan intrinsik (kromozomda dizgelenen) karbapenemi-hidrolize eden oksasilinaza da sahiptir. β -laktamazlara ek olarak, *A. baumannii*'deki karbapenem direnci porin ya da **penisilin**-bağlayan proteinlerde oluşan değişiklikler sonucunda da gelişebilir. Bazı toplumlarda en etkili ilaçlar kolistin ve minosiklin olmasına karşın, artık bu ilaçlara karşı da direnç bildirilmeye başlanmıştır (9).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa'da MexCD-OprJ çoklu ilaca direnç efflux pompası ve metallobetalaktamazların son yıllarda dezenfektanların sık sık kullanıldığı hastanelerde artan ilaç direncinde önemli bir rol oynadığı gözlenmektedir. Solunum, sindirim, üri-

ner sistem, kemik ve eklem hastalıklarında hastane enfeksiyonlarının yüzde 10'undan sorumlu olan *Pseudomonas aeruginosa* ağır yanığı, kistik fibrozu olanlarda ve kanserli kişilerde ciddi bir yaşamsal tehdit oluşturmaktadır (10).

Streptococcus pyogenes

Son yıllarda cilt, kas veya diğer yumuşak dokuları kısa sürede harap eden *S. pyogenes* türleri ortaya çıkmıştır. Et yiyen bakteriler olarak adlandırılan bu bakterilerin bazıları makrolid antibiyotiklere karşı dirençli olmakla birlikte penisiline karşı duyarlı olabilmektedirler (11).

Clostridium difficile: 1970'li yıllarda antibiyotiğe bağlı olarak gelişen sürgün etkeni olarak saptanan bu anaerobik bakteriler hastanelerde uzun süreli bakım ünitelerinde kalan kişilerde salgınlara yol açabilmektedir. Birçok antibiyotiğe dirençli olan *C. difficile* bu antibiyotikler tedavide kullanıldığında barsak florasının baskılanmasından yararlanarak hızla çoğalmakta ve kanlı sürgüne yol açmaktadır. Bu suşlar makrolidler ve florokinolonlar ile tedavi edilebilmekte iken son yıllarda bu antibiyotiklere karşı direnç geliştiği görülmüştür (12). *C. difficile* enfeksiyonları metronidazol ve vankomisin olmak üzere yalnızca iki ilaçla tedavi edilebilmektedir (13).

Çoklu ilaç dirençli tüberküloz ("Multiple Drug Resistant - MDR-TB-): İzoniiazid ve rifampisin gibi en az iki antibiyotiğe dirençli olan *Mycobacterium tuberculosis* suşları çoklu ilaç dirençli tüberküloza yol açmaktadır. Bu hastalarda kanamisin, amikasin, sikloserin, ofloksasin gibi ikincil antitüberküloz ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda bu ilaçlara karşı da direnç kazanan genişlemiş direnç yelpazesi gösteren tüberküloz suşları (Extensively Drug Resistant - XDR-TB-) ortaya çıkmıştır. Bu suşlar aynı zamanda HIV ile de enfekte değiller ise % 65'e dek başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedirler (14).

Geniş spektrumlu beta laktamaz üreten (GSBL) E. coli: Gastroenterit, hemorajik kolit veya üriner ve genital sistem enfeksiyonlarına yol açarlar. Antimikrobiyal direnç oranları çok yüksektir ve gittikçe de artmaktadır. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada piperasilin/tazobaktam ve vankomisinle karşılaşmanın birbirinden bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (15).

Proteus: Üriner sistem ve hastane-kökenli enfeksiyonlara yol açabilmektedir. *Proteus vulgaris* suşları *Proteus mirabilis*'le kıyaslandığında ampisilin ve sefalosporinler başta olmak üzere antibiyotiklere daha fazla direnç geliştirebilmektedirler (16).

Haemophilus influenzae: Bakteriyel menenjit, otitis media, sinüzit ve bronşite yol açabilen bu bakterilerde çoklu ilaca direnci işlevsel bir çoklu ilaç efflux pompası ile oluşabilmektedir (17).

Neisseria gonorrhoeae: Üretrit etkeni olan bu bakterinin yakın zamanda penisilin, tetrasiklinler, sefalosporinler ve florokinolonlara karşı direnç kazandığı gösterilmiştir (5).

Campylobacter: Gastroenterite yol açan bu bakteriler kinolonlara karşı direnç göstermektedir (18).

Klebsiella pneumoniae, *Salmonella*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp.* türlerinden de direnç artışları son yıllarda dikkat çekmektedir.

Bu ileri derecede ilaçlara dirençli süper bakterilerle oluşan enfeksiyonlar tedavi edilememekte, hastalar çaresizlik içerisinde kaybedilmektedir. Bu nedenle, bu bakterilere etkili olabilecek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için büyük çaba sarfedilmektedir.

Süper bakterilerle savaşta yeni antimikrobiyal ajanlar

Başlıca gram-pozitif bakteriler üzerine etkili yeni antibiyotikler: kinipristin/dalfopristin, linezolid, daptomisin, dalbavansin ve telitromisinidir. MRSA'yı da içine alan geniş spektrumlu etkisi olan antibiyotikler arasında da tigesiklin, ertapenem, yeni florokinolonlar, iclaprim and ramoplanin bulunmaktadır. Henüz onay almamış ya da Faz III çalışmalarını tamamlamamış antibiyotikler arasında bulunan oritavansin, telavansin, seftobiprol ve seftarolin gibi antibiyotikler doğrudan gram-pozitif bakterilere karşı etkilidirler (19). MRSA enfeksiyonlarında vankomisine alternatif olarak linezolid, daptomisin ve tigesiklin kullanılabilir (20).

1. Yeni hibrid antibiyotikler

Hibrid bir antibiyotik iki farklı metabolitte bulunan yapısal özellikleri birlikte içerebildiği için yeni bir doğal ürün olarak kabul edilmektedir. Bu maddelerin bazıları ilaçlara karşı direnç geliştirmiş olan patojenik mikroorganizmalar üzerine etkilidirler. Hibrid antibiyotiklerin çoğu poliketid sentezi dizgeleyen genlerin toplanması ile elde edilmektedirler (21). Yeni hibrid antibiyotiklerden bazıları şunlardır: Kinalaktamlar, katekol, sefalosporinler, rifamisin/flokinolon hibridler, aminourasil/flokinolon hibridleri, okzazolidinon/makrolid hibridleri (22).

2. Nanoteknoloji ürünleri

Nanoteknoloji, geometri veya özgülükten bağımsız işlevlere sahip olarak oluşturulan nanoyapıların malzeme, aygıt ve sistemlerinin tasarım bilimi ve kullanımı olarak tanımlanabilir.

Nanobiyoteknolojide farklı antibiyotik etki mekanizmalarına sahip olan bazı yeni antibiyotikler bulunmaktadır. Bu antibiyotikler, bakteriler, zarflı virüsler, mantarlar, sporlu bakteriler ve protozoalar üzerine etkilidirler. Yüzeysel olarak nanoemülsiyon partiküllerinin uygulanması ile deri üzerindeki porlar ve kıl follikülleri aracılığı ile enfeksiyonun olduğu deri aralığına hızla geçiş gösterirler. Deri içerisinde kalmadıkları için deri hücreleri üzerine herhangi bir zarar verici etki göstermezler. Bu nanoemülsiyonlar fiziksel bir işlem aracılığı ile mikroorganizmaları parçalara ayırarak bu yolla ilaçlara karşı gelişebilecek direnç riskini azaltırlar.

Bu ilaçlarla MRSA'nın lokal tedavisinin yanısıra sürfaktan nanoemülsiyonlar ile HSV-1 lokal tedavisi, onikomikoz tedavisi yapılabilmektedir (23).

3. Glikopeptidler

Glikopeptidler duyarlı mikroorganizmaların (gram-pozitif koklar başta olmak üzere) hücre duvar yapısını peptidoglikan sentezini inhibe ederek bozarlar. Bakteriyel etkilerini bakteri hücre duvarı ve RNA'sının sentezini etkileyerek ortaya çıkarırlar. Bununla birlikte glikopeptidlere benzerliklerinden dolayı bakteriler teikoplanine karşı hızlı bir şekilde direnç geliştirirler (2).

Glikopeptidler birinci ve ikinci jenerasyon olarak iki grupta toplanabilirler:

Birinci jenerasyon glikopeptidler içerisinde vankomisin, teikoplanin ve ramoplanin bulunur. Bakteri hücre duvarı biyosentezini inhibe ederek etkilerini gösteren güçlü antibiyotiklerdir.

Ramoplanin vankomisin ve teikoplanine dirençli olan bakterilerde umut vaat eden yeni bir antibiyotiktir. Peptidoglikan zinciri oluşurken ara ürünlere bağlanarak ileri enzimatik işlemleri etkileyerek hücre duvar biyosentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Gram pozitif bakterilere karşı geniş bir etkisi vardır. VRE, *C. difficile* ve *S. aureus*'a karşı hızlı bir bakterisidal etkisi vardır (23).

İkinci jenerasyon glikopeptidler arasında dalbavansin, oritavansin ve telavansin bulunmaktadır.

Dalbavansin yarı sentetik (ikinci jenerasyon) bir lipoglikopeptiddir. Yapısal olarak teikoplanine benzemektedir. Gram-pozitif bakterilerin çoğuna belirgin etkisi olmakla birlikte Van A taşıyan VRE'lar üzerine etkisi yoktur. Van B ve Van C üzerine olan etkisi indüksiyon yeteneğine bağlıdır. Bakterisidal etkisi vardır. Kater ilişkili bakteriyemilerde dalbavansinin etkisinin vankomisin etkisine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Yapılan faz II ve III çalışmalarında linezolide eşdeğer etkisi olduğu gösterilmiştir (24). **Dalbavansin ve oritavansin'in** MRSA, VRSA, VRE ve DRSP üzerine antibakteriyel etkileri vardır. Klinik çalışmalarda geç faz çalışmaları dönemindedirler. Klinik kullanımları uygun olduğunda, bu ilaçların her ikisi de yalnızca çoklu-ilaç dirençli gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisiyle sınırlı olmalıdır (25).

Telavansin klinik olarak gram-pozitif patojenlerin çoğuna hızlı in vitro bakterisidal etkisi olan yeni bir lipoglikopeptid bir antibiyotiktir. Bakteri hücre duvarı oluşumunu inhibe eder ve bakteri hücre zarı işlevini bozar (26).

4. Sefalosporinler: Seftobiprol' un MRSA, VISA ve enterococcus'ları da içine alan geniş spektrumlu bir bakterisidal etkisi bulunmaktadır. Seftobiprol medokaril bakteri hücre duvarı üzerine verdiği hasarlar nedeniyle MRSA üzerine etkili bir sefalosporindir. Bu ilacın *Enterococcus spp.* ve *S. pneumoniae* kaynaklı cilt ve yumuşak doku nozokomiyal enfeksiyonları ile ilgili faz III klinik çalışmaları devam etmektedir. Hastane kaynaklı pulmoner enfeksiyonlarda (CHOPIN) seftobiprol kullanımı ile ilgili bir çalışma 2005 yılında başlamıştır. Solunum aygıtı ile ilişkili pnömonide daha yoğun olarak kullanılmaktadır (27).

Seftarolin'in *MRSA*, *VISA* ve *enterococcus*'ları da içine alan geniş spektrumlu bir bakterisidal etkisi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada seftarolinle klinik düzelme vankomsine göre % 97'ye karşı % 89 olarak saptanmıştır (28).

5. Kinolonlar: Florokinolonlar Topoizomeraz II (syn. DNA giraz) ve Topoizomeraz IV. enzimlerini inhibe ederek bakteri DNA metabolizmasını bozarlar.

Yeni kinolonlar içerisinde bulunan **gatifloksasin, gemifloksasin, ve moksifloksasin** solunum yolu patojenlerinin çoğu, birçok gram-negatif aerobik organizma, ve *Bacteroides fragilis* üzerine mükemmel in vitro aktivite gösterirler. Bu üç yeni florokinolonun farmakodinamisi *S. pneumoniae* için levofloksasin veya siprofloksasine göre daha uygundur. Bu ilaçların kronik bronşitin akut ataklarında ve toplumsal kaynaklı pnömonilerde kullanımları kabul edilmiştir. Ek olarak, gatifloksasin ve moksifloksasinin sinüzit tedavisinde kullanımı kabul edilmiştir.

Bu ajanlar β -laktamlara karşı alerjisi olan kişilerde bakteriyel kökenli solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabilir. Florokinolon *Pseudomonas aeruginosa*'da meropenem-seçici olan karbapenem direnci açısından mutasyon sıklığını arttırmaktadır, ancak çok güçlü bir ilaç olan doripenem mutant gelişimini engellemektedir (29).

6. Karbapenemler: Yeni karbapenemler arasında Ro4905 ve Meiji karbapenem bulunmaktadır. Bu bileşimlerin *MRSA*, *PRSP*, *enterococcus*, *influenzae* virus ve beta-laktamaz-üreten mikroplar üzerine belirgin antimikrobiyal etkileri vardır ve renal dehidropeptidaz enzim DH-1'e karşı çok dirençlidirler (30).

7. Glisiklinler: Tigesiklin minosiklinin yarısentetik bir türevidir (2). Bakteriyel ribozomlara bağlanarak protein sentezini engeller. Tigesiklinin gram-pozitif, gram-negatif, atipik, anaerobik bakteriler ve *MRSA*, *VRE* ve *PRSP* üzerine bakteriyostatik ve geniş spektrumlu bir etkisi vardır. En etkili olduğu durumlar arasında komplike cilt, yumuşak doku ve hastane ya da toplumsal kökenli batın-içi enfeksiyonlar bulunmaktadır (20).

8. Streptograminler: Kinipristin ve dalfopristinin kombinasyonları olan yeni antibiyotiklerdir. 2000 yılından itibaren *MRSA* nozokomiyal enfeksiyonlarının tercih edilen ilaçları olmuşlardır. Bakteri ribozomlarında protein sentezine etki gösterirler. Protein sentezinin erken dönemlerini **dalfopristin** geç dönemlerini de **kinipristin** etkiler. Sinerjistik etkileri ile bakterinin protein sentezini baskırlarlar.

Streptogramin A 50 S subuniti peptidil transferaz merkezine bağlanarak hem donör hem de reseptör bölgelere tutunmayı engeller. Diğer taraftan, streptogramin B peptid bağlanma sentezini farklı bir bölgeye bağlanarak engeller. Avrupa ülkelerinde streptograminin oral bir formu olan pristinamisin doksisiklinle kombinasyonu *MRSA* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (31).

9. Dihidrofolat redüktaz(DHFR) inhibitörleri: Yeni bir DHFR inhibitörü olan **İklaprim**'in

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* gibi gram-pozitif ve *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* gibi gram-negatif bakteriler üzerine güçlü bir etkisi vardır (32).

10. Lipopeptidler: Daptomisin'in bakteri stoplazmik membranı üzerine spesifik etkisi vardır ve lipoteikoik asit sentezinin baskılanması, membran potansiyel hasarı, peptidoglikan sentez inhibisyonu ile hücre işlevlerini etkiler. Konsantrasyona bağlı olarak protein, DNA ve RNA sentezinin baskılanmasıyla bakterisidal aktivite gösterir. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *enterococcus*, penisiline dirençli *S.pneumoniae* ve *S. pyogenes*'e karşı etkilidir. Daptomisin cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkilidir. Eğer *MRSA* daptomisininden daha önce vankomisine maruz kaldı ise, bu durumda hem vankomisin hem de daptomisin heterodirencine yol açabilmektedir (33).

Süper bakterilerin tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

11. Linezolid bir oksazolidon türevidir. Tek bir etki mekanizmasının olması, bilinen hiçbir çapraz reaksiyon olmaması, patojenik, çoklu dirençli gram pozitif bakterilere karşı geniş etki spektrumu olması sitokrom p 450 ile etkileşime pek fazla girmemesi, mükemmel doku girişi ve biyoyararlanımı gibi bazı avantajları olmakla birlikte bakteriyostatik olması, enterokoklarda direnç görülmesi, toksisiteye yol açması (özellikle de trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği süpresyonu), MAO inhibisyonu, periferik nöropati, laktik asidoz ve nadiren de optik nörit gelişmesi gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte, *DRSP*, gram negatif ve anaerobik bakteriyel enfeksiyonlar için bakteriyostatik olduğu kanıtlanmıştır (34).

İlaça dirençli *S. pneumoniae*'nın neden olduğu pnömoni, komplike cilt ve yumuşak doku ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında, ve *HA -MRSA* pnömonilerinde linezolid tedavisi önerilmektedir. Solunum aygıtı ilişkili pnömonilerde ve cerrahi alan enfeksiyonlarının tedavisinde linezolidin vankomisine üstünlüğü gösterilmiştir (20). *VRE* enfeksiyonlarında da kullanılabilir (2).

12. Telitromisin protein sentezini bloke eden bir ketolid antibiyotiktir. Ketolidler eritromisin tipinde yapısal olarak makroantibiyotik türevleridir. Ağızdan alınabilen bu antibiyotiklerin emilim yeteneği yüksek olup solunum dokularına çok hızlı bir şekilde penetre olurlar. Makrolid dirençli *S. pneumoniae* enfeksiyonları, kronik bronşitin akut atakları, akut bakteriyel sinüzit, toplumsal kaynaklı pnömoni ve tonsillofarenjitte etkili olduğu bulunmuştur. Telitromisin özellikle *DRSP*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* and *Moraxella catarrhalis* enfeksiyonları ile mücadele etmek için geliştirilmiş özel bir antibiyotiktir (3).

Gelecekte önem kazanacağı düşünülen antibiyotikler

Yeni bir **FabI inhibitörü** olan **API-1252**'in ciddi hastane enfeksiyonu olan *MSSA* ve *MRSA*, *MSSE*, and MRSE'li hastalarda güçlü

bir in vitro etkisi vardır (35). Yapılan bazı çalışmalarda bakteri DNA girazını ve topoizomerez IV'ün temel ATPaz etkilerini inhibe eden yeni bir aminobenzimidazol serisi denenmiştir. Bu amaçla, iki bileşim: **VRT-125853 and VRT-752586** kullanılmaktadır. VRT-75258'in *S aureus*, *S pneumoniae*, *E. faecalis* üzerine mükemmel etkisi vardır (36).

Mikzopironin (Myx): Beta alt ünitesinin değişim bölgesini hedefleyen yeni bir RNA polimeraz (RNAP) inhibitör sınıfının ilk üyesidir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifamisin de RNAP'ı hedef alır ancak farklı bölgeye etki eder. MRSA enfeksiyonlarında da yaralı olabilir (37).

Katyonik peptidler: AGG01 bir kanguru cinsinin sütünde bulunan ve şu anda deneme süresinde olan penisilinin yüz katı kadar daha güçlü olan peptid yapılı yeni bir antibiyotiktir. *MRSA*, *E. coli*, *Streptococci*, *Salmonella*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas spp.*, *P. vulgaris*, ve *S. aureus*'a karşı etkili olduğu gösterilmiştir (38).

Seratisin: Bir sinek türü olan *Lucilia sericata*'nın kurtçuklarından elde edilmiş bir antibiyotiktir. *MRSA*, *E. coli* and *C. difficile*'e karşı

etkisi vardır. Bakteri üremesini durduran antibakteriyel yapıda kimyasal maddeleri üretir (39).

Yeşil çay: Yapılan çalışmalarda yeşil çay içilmesinin dirençli süper bakteriler ile savaşmada kullanılan antibiyotiklerin etkisinin üç kat kadar artışına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yeşil çayın aynı zamanda ilaca dirençli bakterilerin % 20'sini sefalosporinlerden bir tanesine duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (40).

Marijuana içindeki bazı maddelerin gelecekte çok dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (41).

Sonuç

Süper bakteri direnci klinik ortamlarda ve toplumda hızla artmaktadır. Yeni antibiyotiklerin büyük bir çoğunluğu kullanımda olan ilaçların kimyasal modifikasyonlarıdır ve bakteriler tarafından hızla altedilmektedir. *MRSA*, *VRE* and *PRSP* için yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları gerçekten umut vericidir. Klinikte daha fazla araştırma yapılması bu antibiyotikler hakkında daha fazla bilgi edinilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Rybak, M.J. Resistance to antimicrobial agents: An update. *Pharmacotherapy*, 2004; 24:12; 203 S-215 S.
2. Capriotti T. Resistant 'Superbugs' create need for novel antibiotics. *Dermatol Nurs*. 2007;19:1; 65-70
3. Shah P.M. The need for new therapeutic agents: What is the pipeline? *Clinical Microbiological Infections* 2005; 11:Suppl. 3; 36-42.
4. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis*. 2001;32:108-115
5. Sinsimer D., Leekha S., Park S., Salvatore A. E. et al. Use of a multiplex molecular beacon platform for rapid detection of methicillin and vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43: 9; 4585-4591.
6. Jevitt L.A., Smith A.J., Williams P.P., et al. Microbial drug resistance in vitro activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against a challenge panel of *Staphylococci* and enterococci, including vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microbial Drug Resistance* 2003; 9:4; 389-393.
7. Antibiotic Resistance: Highlights of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Medscape.com*. August 7, 2007
8. Chiu C., Su L., Huang Y. et al. Increasing ceftriaxone resistance and multiple alterations of penicillin-binding proteins among penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008; 52:3; 1190-1194.
9. Hawley J.S., Murray C.K., and Jorgensen J.H. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008; 52:1; 351-352.
10. Breakthrough in fight against deadly superbug: Early detection method greatly increases chances of survival. *Science Daily*; July 21, 2008.
11. Duesberg C.B., Malhotra-Kumar S., Goossens H., et al. Interspecies recombination occurs frequently in quinolone resistance-determining regions of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52: 11; 4191-4193.
12. Tenover F.C. CDC Congressional Testimony. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, June 24, 2008. <http://www.cdc.gov/Washington/testimony/2008/t20080624.htm>
13. Science News. Waging War On the deadliest superbug. *ScienceDaily* (July 7, 2007). <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/07/070703172036.htm>
14. Sotgiu G., Ferrara G, Matteelli A., Richardson M.D., Centis R. et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, doi:10.1183/09031936.00168008
15. Bellissimo-Rodrigues F. Antimicrobial Drug Use and Antibiotic-Resistant Bacteria CDC Emerging Infectious Diseases Journal Home January 2008; 14:1.
16. Eugene W.N., et al. Antibiotic resistance. *Microbiology: A Human Perspective*, 3rd ed. Boston: McGraw Hill, 2001. <http://www.answers.com/topic/antibiotic-resistance>.
17. Sanchez L., Pan W., Vinas M. and Nikaido H. The acrAB homolog of *Haemophilus influenzae* codes for a functional multidrug efflux pump. *J. Bacteriol.*, 1997; 179 (21):6855-57.

18. Puttick H. Fears over spread of deadly E-coli superbug. The Herald. Web Issue 3303. November 12, 2008.
19. Moellering R.C., New Antibiotics: When to use and when not to use American College of physicians April 11,2002 http://www.acponline.org/ear/vas2002/new_antibiotics.htm.
20. Kollef M. H. Serious hospital infections: Key principles in antibiotic treatment . Medscape.com July 6, 2006
31. Strohl W.R. Biotechnology of Antibiotics 1997;82; 683-684.
21. Behal V. Hybrid antibiotics. Folia Microbiol. 2003. 48:1; 17-25.
22. Butler M. M., LaMarr W. A., Foster K. A. et al. Antibacterial activity and mechanism of action of a novel anilinothiazolidinone-fluoroquinolone hybrid compound. Antimicrob. Agents Chemother. 2007. 51:119-127.
23. Boger Ale L. Vancomycin, teicoplanin, and ramoplanin : Synthetic and mechanistic studies. Medicinal Research Reviews, 2001; 21: 5;131.
24. Bradley, J.S. Newer antistaphylococcal agents. Current Opinion in Pediatrics, 2005. 17:1; 71-77.
25. Higgins D.L, Chang R, Debabov D.V., Leung J., Wu T. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005; 49: 3; 1127-1134.
26. Higgins D.L., Chang R., Debabov D. Telavancin, a Multifunctional Lipoglycopeptide, Disrupts both Cell Wall Synthesis and Cell Membrane Integrity in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005; 49:3;1127-1134.
28. Saravolatz and Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: The role of newer fluoroquinolones. Clinical Infectious Diseases. Reviews of Anti-infective Agents. 2003;37 ,1210
29. Tanimoto K., Tomita H., Fujimoto S., Okuzumi K. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2008;52:10; 3795-3800.
30. Smith, K.L., McCabe, S.M., Aeschlimann, J.R. Tigecycline: A novel glycycline antibiotic 2005, <http://www.formularyjournal.com>
31. Kohlhoff, S. A Roblin P. M., Reznik T, Hawser S., Islam K. . In vitro activity of a novel diaminopyrimidine compound, iclaprim, against Chlamydia trachomatis and C. pneumoniae Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:5: 1885–1886.
32. Balitz RH. In: Strohl WR,ed.Biotechnology of Antibiotics 1997; 415-435
33. Powers J.H., David B. Ross D.B., Lin D., and Soreth J. Linezolid and vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia. Chest 2004;126:314-316.
34. Conte, J.E., Golden, J.A., & Kipps, J. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002; 46; 1475-1480.
35. Karlowsky J.A. , Laing N.M. , Baudry T. et al. In vitro activity of API-1252, a novel FabI inhibitor, against clinical isolates of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:4; 1580–1581.
36. Mani N., Gross C.H., Parsons J.D. et al. In vitro characterization of the antibacterial spectrum of novel bacterial type II topoisomerase inhibitors of the aminobenzimidazole class. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006;50:4; 1228-1237.
37. Belogurov GA; Vassilyeva M.N., Sevostyanova A. et al. "Transcription inactivation through local refolding of the RNA polymerase structure". Nature 2008; <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature07510.html>
38. «Fighting superbugs with milk». NewScientist.com 2006:04-20.
39. Harley Y. Multi-tasking maggots in superbug show. Science News. Aug.,11,2008. <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080805155624.htm>
40. Kassem M. Battling the superbugs with green tea. Medical News Today. 01.Apr.2008 <http://www.medicalnewstoday.com/articles/102312.php>
41. Appendino G., Gibbons S., Pagani A. et al. Antibacterial cannabinoids from cannabis sativa: A structure –activity study. Journal of Natural Products. Rec.May,1,2008. Published on web 08,06,2008.<http://www.sciencedaily.com/releases/2008/09/080908103045.htm>