

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LİNEZOLİD VE DİĞER BAZI ANTİBİYOTİKLERİN
ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog İpek BUDAKÇI

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ
Enstitü Bilim Dalı : MİKROBİYOLOJİ
Tez Danışmanı : Yard. Doç. Dr. Kenan TUNÇ

Haziran 2010

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LİNEZOLİD VE DİĞER BAZI ANTİBİYOTİKLERİN
ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog İpek BUDAKÇI

Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

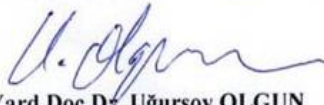
Enstitü Bilim Dalı : MİKROBİYOLOJİ

Bu tez 07/06/2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

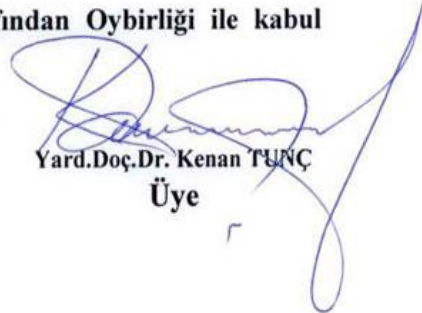
Yard.Doç.Dr. E.Selcen DARÇIN
Jüri Başkanı



Yard.Doç.Dr. Uğursoy OLGUN
Üye



Yard.Doç.Dr. Kenan TUNÇ
Üye



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübesiyle bizlere yön veren, kendine güvenen bireyler olarak yetişmemizde büyük rol oynayan saygı değer tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Kenan TUNÇ'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin başlangıcından en son cümlesine kadar ki her aşamasında çok büyük emeği, bilgisi, tecrübesi, fedakârlığı, özverisi olan; hastane ortamında birlikte çalıştığım zamanlardaki her türlü iş de en ince ayrıntılarla defalarca ilgilenen; çok değerli zamanından ödün veren; her detayla tek tek ilgilenen; sevgisini, zerafetini, hoşgörüsünü, ufkunun genişliğini, çalışkanlığını, saygınlığını çok takdir ettiğim; bu süreç zarfında kendisinden çok şey öğrendiğim Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji Uzm. Dr. Seyit SERBES'e canı gönülden teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini esirgemeyen; başarı ya da başarısızlığında hep yanımda olan; kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli annem, babam ve kardeşim Belma'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi

BÖLÜM 1.

GİRİŞ.....	1
------------	---

BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bakteri - Antibiyotik İlişkisi.....	3
2.2. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları.....	4
2.2.1. İlacın hedefinde değişiklik.....	4
2.2.1.1. Reseptörün afinitesinde azalma.....	4
2.2.1.2. İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanımı.....	5
2.2.2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi.....	6
2.2.3. Hücreye giren ilaç miktarının azalması.....	7
2.2.3.1. Bakteriyel membran değişiklikleri (İç ve dış membran permeabilitesinde azalma).....	7
2.2.3.2. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması.....	8
2.3. Bakterilerde Direnç Kazanım Mekanizmaları.....	8
2.3.1. Doğal direnç.....	8
2.3.2. Kazanılmış direnç.....	9
2.3.2.1. Kromozomal direnç.....	9

2.3.2.2. Ekstrakromozomal direnç.....	10
2.3.3. Çapraz direnç.....	12
2.4. Kullanılan Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler.....	13
2.4.1. Linezolid.....	13
2.4.1.1. Linezolidin etkili olduğu önemli 3 enfeksiyon grubu.....	18
2.4.2. Daptomisin.....	20
2.4.3. Kinupristin / Dalfopristin.....	22
2.4.4. Tigesiklin.....	24
2.4.5. Penisilin.....	25
2.4.6. Vankomisin.....	26
2.4.7. Teikoplanin.....	27
BÖLÜM 3.	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Gereç.....	28
3.2. Yöntem.....	28
3.3. Çeşitli Kliniklerden Gönderilen Örneklerin Uygun Besiyerine Ekimi.....	28
3.4. Bakteriyel Tanı.....	32
3.4.1. Stafilokokların tanısı.....	32
3.4.2. Enterokokların tanısı.....	32
3.4.3. Pnömomokların tanısı.....	33
3.5 Kullanılan Antibiyotikler.....	36
3.5.1. Antibiyotik stok solüsyonların hazırlanması.....	36
3.6. Bakteri süspansiyonlarının hazırlanması.....	37
3.7. Kullanılan Antibiyotik Disklerin Besiyerlerine Yerleştirilmesi ve Değerlendirmesi.....	37
3.8. Çalışmada Kullanılan Antibiyotiklere Ait Minimal İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Saptanması.....	38
3.9. Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi.....	39
BÖLÜM 4.	
BULGULAR.....	40

BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA.....	46
BÖLÜM 6.	
SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CPK	: Kreatin fosfokinaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Food and Drug Administration
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
MIK	: Minimal inhibisyon konsantrasyonu
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz negatif <i>S.aureus</i>
MRSA	: Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>
MSKNS	: Metisiline duyarlı koagülaz negatif <i>S.aureus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>S.aureus</i>
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
PRP	: Penisiline dirençli pnömokok
RNA	: Ribonükleik asit
rpoB	: RNA polimeraz enziminin β subünite
TEST	: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
ZAPS	: Zyvox antimicrobial potency study

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	pVS 10 bakteriyofaj genomu.....	5
Şekil 2.2.	β – laktam halkasına sahip olan thiazolidine.....	6
Şekil 2.3.	Kloromfenikolün kimyasal formülü.....	6
Şekil 2.4.	Plazmid ve epizom.....	10
Şekil 2.5.	Konjugasyon-transformasyon-transdüksiyon.....	11
Şekil 2.6.	DNA'ya entegre olmuş transpozon eleman.....	12
Şekil 2.7.	Linezolidin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.8.	Linezolid etki mekanizması.....	15
Şekil 2.9.	Linezolid etki mekanizması döngüsü.....	16
Şekil 2.10.	Daptomisinin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.11.	Kinupristin/Dalfopristinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.12.	Tigesiklinin kimyasal yapısı.....	24
Şekil 2.13.	Penisilinin kimyasal yapısı.....	25
Şekil 2.14.	Vankomisinin kimyasal yapısı.....	26
Şekil 2.15.	Teikoplanin kimyasal yapısı.....	27
Şekil 3.1.	Kanlı-EMB agar.....	30
Şekil 3.2.	Çikolata agar.....	30
Şekil 3.3.	Kanlı agar.....	30
Şekil 3.4.	Kan kültür şişesi.....	30
Şekil 3.5.	<i>Staphylococcus spp.</i> ekimi.....	32
Şekil 3.6.	<i>Staphylococcus spp.</i> hemoliz durumu.....	33
Şekil 3.7.	<i>Staphylococcus spp.</i> koagülaz testi.....	33
Şekil 3.8.	<i>Enterococcus spp.</i> ekimi.....	34
Şekil 3.9.	<i>Enterococcus spp.</i> eskülin testi.....	34
Şekil 3.10.	<i>Streptococcus spp.</i> ekimi ve optakin duyarlılığı.....	35
Şekil 3.11.	Muller hinton agar.....	37
Şekil 3.12.	Muller hinton broth.....	37
Şekil 3.13.	Antibiyotik disklerinin yerleşimi.....	38

Şekil 3.14. Disk difüzyon yöntemi.....	39
--	----

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1.	Kültür ekimi için uygun besiyerleri.....	31
Tablo 3.2.	Antimikrobiyal ajanların standart dilüsyonları.....	36
Tablo 3.3.	Zon çaplarının standart yorumlanması.....	40
Tablo 4.1.	Gram pozitif koklara karşı linezolidin mikro dilüsyon yöntemiyle elde edilen in vitro aktivite.....	42
Tablo 4.2.	400 Gram pozitif suşun linezolid ve diğer antimikrobiyal ajanların aktivitesi	43
Tablo 4.3.	Çalışılan antibiyotiklerin izolatlara göre MİK dağılımı.....	44
Tablo 4.4.	Disk difüzyon yöntemiyle antibiyogram yorumu.....	45

ÖZET

Anahtar kelimeler: Direnç mekanizmaları, linezolid

Penisilinin kullanıma girdiği 1940'lı yıllardan bu yana insanlar ve mikroorganizmalar arasındaki satranç oyunu devam etmektedir. Her yeni antibiyotik penisilinler gibi büyük umutlar vaat ederek gelmekte ama kısa bir sürede mikroorganizmalar değişen oranlarda bu umutları söndürmektedir.

Çalışmamızda 2005 yılından itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanan linezolidin 2009 Nisan ayından 2010 Nisan ayına kadar Özel Çamlıca Hospitalium Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na bakteriyolojik inceleme için çeşitli kliniklerden gönderilen kan, katater, yara, balgam, idrar, kulak-burun-boğaz gibi sürüntülerinden izole edilen 20 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 20 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 80 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 150 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), 70 *Enterococcus faecalis*, 40 *Enterococcus faecium* ve 20 *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere toplam 400 suş incelenmiştir. İnceleme yapılırken mikrobroth dilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında linezolid, daptomisin, kinupristin-dalfopristin, tigesiklin, penisilin, vankomisin, teikoplanin antibiyotiklerinin bakteriler üzerine *in vitro* etkisi araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan stafilokok, enterokok ve pnömokoklar linezolide karşı %100 etkin bulunmuştur. Linezolidin stafilokok için MİK aralığı 0.25-4 µgr/ml, enterokoklar için MİK aralığı 1-2 µgr/ml, pnömokoklar için MİK aralığı 1-4 µgr/ml olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada kullanılan antibiyotikler ile elde edilen tüm sonuçlar literatür bilgisiyle uyumlu olup, linezolid antibiyotiğinin klinik açıdan önemli Gram pozitif bakterilere karşı etkin olduğu tespit edilmiştir.

LINEZOLID AND OTHER ANTIBACTERIAL ANTIBIYOTICERS AFFECTION COMPARISION

SUMMARY

Keywords: Linezolid, resistant mechanism.

The interaction between humans and microorganisms has continued since the penicilin began to be used in the 1940s. Each newly-invented antibiotic penicilin calls for high hopes but the microorganisms changing shape and structure in a short time and destroy the hopes of the new antibiotics.

We started to use linezolid during our work year 2005, from April 2009 to April 2010, Özel Çamlica Hospitalium Hospital Clinic Microbiology Departmant Laboratory received as, blood, catheter, wound, sputum, urine, and ear, nose and throat samples from different clinics during bacterial growth 20 methicillin resistant *S. aureus*, 20 methicillin sensitive *S. aureus*, 150 methicillin resistant coagulase negative *S. aureus*, 80 methicillin sensitive coagulase negative *S. aureus* 70 *Enterococcus faecalis*, 40 *Enterococcus faecium* and 20 *Streptococcus pneumoniae* are shared among the 400 added murmur that have been investigated.

The field survey on the antibiotic linezolid, daptomisin, kinupristin-dalfopristin, tigesiklin, penisilin, vankomisin, teikoplain and its *in vitro* effect on bacteria was studied. *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pneumococcus spp.* has been used in the investigation and showed to be %100 active against linezolid. Linezolid's *Staphylococcus spp.* MIC is between 0.25 to 4 µgr/ml, *Enterococcus spp.* is between 1-2 µgr/ml and *Pneumococcus spp.* are between 1-4 µgr/ml.

The results that have come to ligh by the antibiotics used in the study are consistent with the literature. That linezolid antibiotic is active against gram-positive bacteria, that also are important from a clinical viewpoint has been found.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde antibiyotik direnci sorun oluşturmakta ve giderek büyüyen bir problem haline gelmektedir. 1940'lı yılların başından itibaren antimikrobiyallerin kullanımı arttıkça bakteriyel patojenler tarafından ortaya konan direnç mekanizmaları daha da artmış ve karışık bir hal almıştır. Bununla birlikte insanların infeksiyonlara karşı galip gelme çabası bugüne kadar devam etmiştir.

Direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarının en aza indirgenmesi, infeksiyon kaynağından izole edilen bakterilerin tanımlanması (identifikasyonu), duyarlılık testlerinin standart bir yöntem ile doğru saptanması ve doğru yorumlanması ile gerçekleşebilir. Doğru sonuç için testlerin standardizasyon kurallarına uygun yürütülmesi gerekmektedir. Ülkemizde klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılan antibiyotik duyarlılık deneylerinde yaygın olarak National Committee For Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kuralları uygulanmakta ve sonuçlar bu kurallara göre yorumlanmaktadır [1].

Antibakteriyel tedavideki çok önemli gelişmelere karşın, çoğul dirençli Gram pozitif suşlarla oluşan infeksiyonların sıklığı son yıllarda giderek artmakta ve özellikle hastane infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır. Başta vankomisine dirençli entrokoklar (VRE), metisilin dirençli stafilokoklar ve penisiline dirençli pnömokoklar (PRP) olmak üzere dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin son derece kısıtlı sayıda olması ve etkinliklerinin giderek azalması yeni antimikrobiyallere gereksinimi adeta zorunlu kılmaktadır [2].

Alınan tüm kontrol önlemlerine rağmen tüm dünyada çoğul dirençli Gram pozitif patojenlere karşı etkili yeni antibakteriyel tedavilere gereksinim duyulmaktadır. Bu doğrultuda farmasötik çalışmalar devam ettirilerek çok sayıda yeni ilaç geliştirilmiştir.

Bu çalışmada, hastalardan izole edilmiş Gram pozitif koklara karşı 2000 yılında ticari olarak üretimine başlanmış, 2005 yılında da ülkemizde yaygın olarak kullanılmaya başlayan oksazolidinon grubunun ilk üyesi olan linezolidin *in vitro* aktivitesinin araştırılması ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma yapılırken mikrobrot h dilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakteri - Antibiyotik İlişkisi:

Bakteriler tek hücreli mikroorganizmalardır. İlk defa 1676'da Antonie van Leeuwenhoek tarafından tek mercekli bir mikroskopla gözlemlenmiştir. Antonie van Leeuwenhoek bakterilere "animalcules" (hayvancık) adını vermiştir. 1838 yılında Christian Gottfried Ehrenberg bakterilere eski Yunanca "küçük asa" anlamına gelen βακτήριον -α (bacterion -a)' dan türevlenmiş olan günümüzde de kullanmaya devam ettiğimiz "Bacterium" adını vermiştir [3].

Antibiyotikler, bakterilerin çoğalmasını engelleyen ya da bakterileri öldüren biyolojik kaynaklı ya da kimyasal olarak elde edilen maddelerdir. Antibiyotikler, doğada, bakteriler ya da mantarlar tarafından üretilir. Bu canlıların antibiyotik üretip buldukları ortama salma nedenleri ise diğer türlerle besin yarışı içinde olmalarıdır. Bu yüzden buldukları ortamda, kendilerinden başka organizmaların yok olmalarını ya da daha fazla büyümelerini engelleyen antibiyotik maddeleri üretirler [4].

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direnç gelişimi ve yayılımı genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte, 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanılmadığı bazı adalarda toprak ve dışkı örneklerinde tetrasiklin ve streptomisine dirençli bakteriler bulunduğu; antibiyotik direncinin yalnızca yaygın antibiyotik kullanımı sonucu değil, bakterilerin olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürmek için kullandığı savunma sürecinin bir parçası olduğu belirtilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanıma girmesi ile birlikte yıllar içinde

çoğul dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaya başlanmıştır [3].

2.2. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları:

A) İlacın hedefinde değişiklik

- Reseptörün afinitesinde azalma
- İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanımı

B) Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi

C) Hücreye giren ilaç miktarının azaltılması

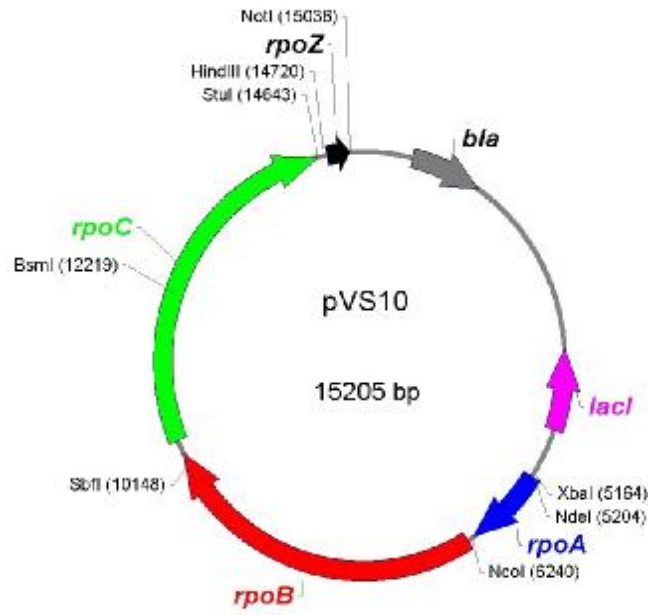
- Permeabilitenin azaltılması
- Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması (Eflux Sistemi) [5]

2.2.1. İlacın hedefinde değişiklik:

2.2.1.1. Reseptörün afinitesinde azalma:

İlaçların bağlandığı hedef bölgeler farklıdır. Bunlar ribozomlar ve çeşitli enzimler olabilir. Hedef noktanın değiştirilmesine rifampisin direnci iyi bir örnektir. Rifampisin bakterilerin RNA polimeraz enziminin β subünitine (rpoB) etki eder. Tedavi sırasında rpoB'de oluşan mutasyonlar sonucu rifampisine afinitesi olmayan RNA polimeraz enzimi sentez edilir. Bu enzim bakterinin yaşamını sürdürmesine yettiği gibi antibiyotiğe de direnç gelişmiş olur [6].

Şekil 2.1.'de gösterilen şematize edilmiş genomda rpoB bölgesi gösterilmiştir. Bu bölgede meydana gelen değişim bakterinin direnç kazanmasına yol açmıştır.

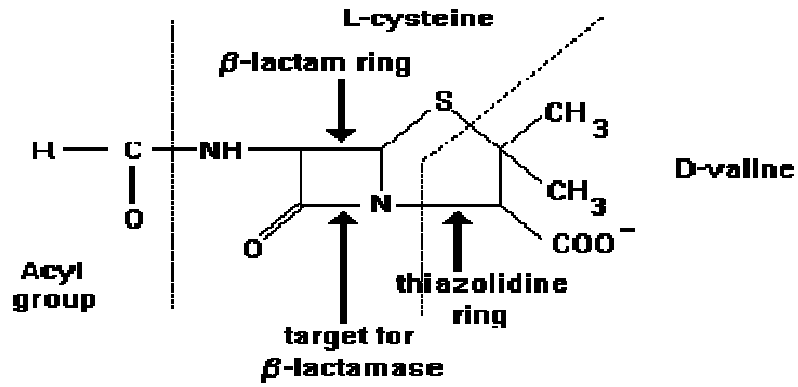


Şekil 2.1. pVS 10 Bakteriyofaj Genomu [7]

2.2.1.2. İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanımı:

Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisid olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak etki ederler. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (mürein) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü sağlar. Bu tabaka çapraz bağlanan kısa peptid zincirleri ile sağlamlaşır. [8] 1940 yılında bakterilerin β – laktam halkasındaki karbonil grubu ile bir ester köprüsü kurup amid bağı parçalayarak etki eden enzimin varlığı ile bakteriler ilaçlara karşı direnç sağlamışlardır [9].

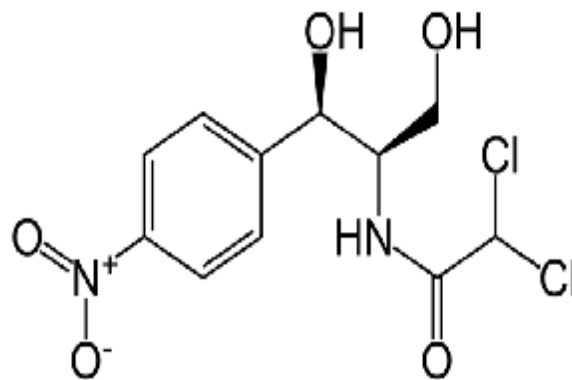
Şekil 2.2’de β – laktam halkasına sahip olan thiazolidone halkasına β – laktamaz enziminin bağlanmasıyla amid bağı parçalanarak bakteri dirençli bir form haline gelir.



Şekil 2.2. β – Laktam Halkasına Sahip Olan Thiazolidine [10]

2.2.2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi:

Gr (+) ve Gr (-) bakterilerin çoğu antibiyotikleri parçalayan enzimler sentezler. Enzimatik yolla ilacın inaktive edilmesinde β – laktamazlar, aminoglikozidlerin yapısını modifiye eden asetilaz, adenilaz ve fosforilaz enzimleri, kloromfenikölü parçalayan kloromfenikol asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden eritromisin esteraz sayılabilir [11].



Şekil 2.3. Kloromfenikölün Kimyasal Formülü [12]

Şekil 2.3'te temel mekanizma plazmid kontrolünde sentezlenen ve intrasellüler bir enzim olan kloromfenikol asetil transferaz enzim aktivitesidir. Enzim, kloromfenikol molekülünün 3. pozisyonundaki hidroksil grubunu asetile ederek ilacı modifiye eder ve ilaç ribozomlara bağlanamayınca protein sentezi gerçekleşmez.

2.2.3. Hücreye giren ilaç miktarının azalması:

2.2.3.1. Bakteriyel membran değişiklikleri (İç ve dış membran permeabilitesinde azalma):

Antibiyotiklerin etkili olabilmesi için bakteri hücrelerine penetre olması zorunludur. Örneğin; β – laktam ajanların sitoplazmik zarın dış yüzeyine, aminoglikozidlerin ise hücre içine ulaşması gereklidir. Peptidoglikan tabaka geniş aralıkları ile antibiyotiklerin bakteri hücrelerine girişimini engellemez. Gr (-) bakterilerde bulunan dış membran, lipidden zengin bir tabaka olup antibiyotiklerin hücreye girmesini engelleyen bir bariyer görevi yapar [13].

İç membran permeabilitesindeki değişikliklerle kazanılan dirence örnek olarak aminoglikozidler verebiliriz. Gr (+) ve Gr(-) bakterilerde aminoglikozidlerin ribozomlara ulaşabilmesi için sitoplazmik zarı geçmesi gereklidir. Aminoglikozidlerin sitoplazmik zarı geçmesi ise enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizması ile olur. Hiperozmolarite, düşük pH ve anaerob koşullar bu evreyi engeller. Bu nedenle mikroorganizmalar aminoglikozidlere doğal olarak dirençlidir [13].

2.2.3.2. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması:

İlacın hücre dışına atılmasını sağlayan aktif pompa sistemlerinin varlığı yaklaşık 20 yıl önce tetrasiklinler için belirlenmiştir. Tetrasiklin, enerji bağımlı bir aktif pompalama sistemi ile dışarı atılır ve hücre içinde birikemez. Bu tip direnç plazmid veya kromozom kontrolündedir, ancak direnç determinantları sıklıkla transpozabl elemanlar üzerinde bulunur ve tetrasiklinin subinhibitör konsantrasyonları ile indüklenebilir. Bu direnç genlerince özgül membran proteinleri (Tet proteinleri) sentezlemekte ve katyonlarla birlikte tetrasiklin hücre dışına çıkarılmaktadır. Aktif pompa sistemleri kinolonlar, 14 üyeli makrolidler, azalid ve streptograminler, kloromfenikol ve β -laktamlara dirençte etkilidir. Örneğin *S aureus*'un norA geni bu mekanizma ile kinolon direncine neden olurken, *E.coli*'de aynı mekanizma ile norfloksasine direnç kazanır [14].

2.3. Bakterilerde Direnç Kazanım Mekanizmaları:

- A) Doğal (interensek) direnç
- B) Kazanılmış direnç
 - Kromozomal direnç
 - Ekstrakromozomal direnç
- C) Çapraz direnç

2.3.1. Doğal direnç:

Doğal direnç, mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Örneğin; ilacın dış membrandan geçmemesi nedeni ile Gr(-) bakteriler vankomisine doğal olarak dirençlidir. Bakterilerin L formları ve *Mycoplasma*'lar gibi

çepersiz mikroorganizmalar penisilin gibi hücre duvar sentezi inhibitörlerine doğal dirençlidir. Diğer bir örnek ise bakteri sporlarıdır, çünkü ilacın etkili olabilmesi için bakterinin aktif üreme döneminde olması gerekir [13].

2.3.2. Kazanılmış direnç:

Kazanılmış direnç 2 temel mekanizmayla meydana gelmektedir. Bunlar ;

- Kromozomal direnç
- Ekstrakromozomal direnç

2.3.2.1. Kromozomal direnç:

Kromozomal direnç bakteride çeşitli faktörlerden dolayı meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bakteri hücreesindeki yapısal değişiklikler bir aşamalı (one step mutation) veya çok aşamalı (multiple step mutation) şeklinde oluşur.

Bir aşamalı mutasyonlar, antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden ve ileri derece bir rezistans oluşur. Bu rezistansa aynı zamanda streptomisin tipi rezistans adı da verilir. Örneğin, Streptomisin ile tedaviye başlandıktan 3-4 gün gibi kısa bir süre sonra üriner kanalda iltihaba neden olan bazı bakterilerin direnç görüldüğü saptanmıştır. Bu tip rezistans 10^{-7} – 10^{-12} oranında etkili olduğundan dolayı klinikte bu tip direnç azdır ve nadiren sorun yaratır [15].

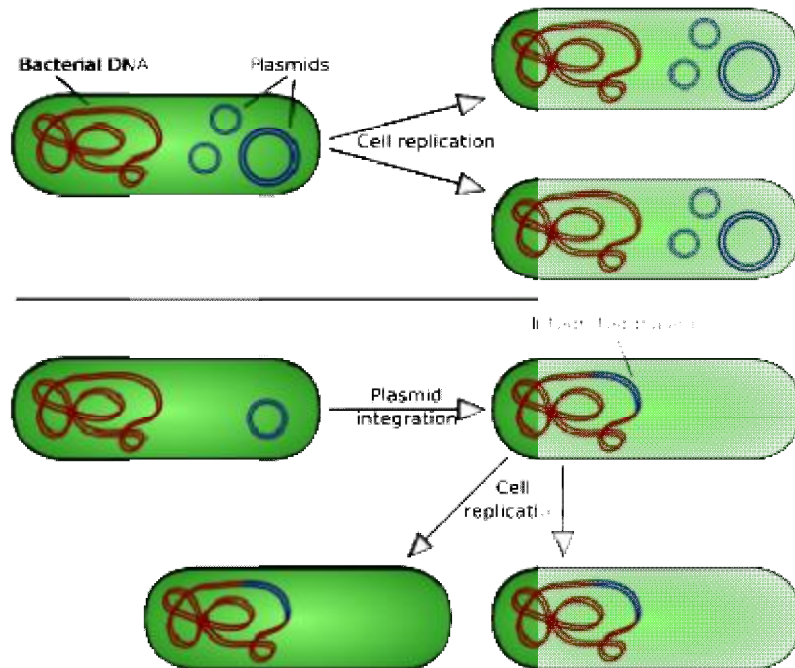
Çok aşamalı mutasyonlarda rezistans yavaş olarak ve derecesi gittikçe artan bir şekilde seyrederek. Bu rezistans tipine de penisilin tipi rezistans denir. Bu tipteki rezistansın gelişebilmesi için DNA molekülünde farklı yerlerdeki genlerde birbirini

izleyen bir diz mutasyon olayının meydana gelmesi gerekmektedir. *S.aureus*'taki metisiline karşı direnç çok aşamalı mutasyona örnek olarak verilebilir [15].

2.3.2.2. Ekstrakromozomal direnç:

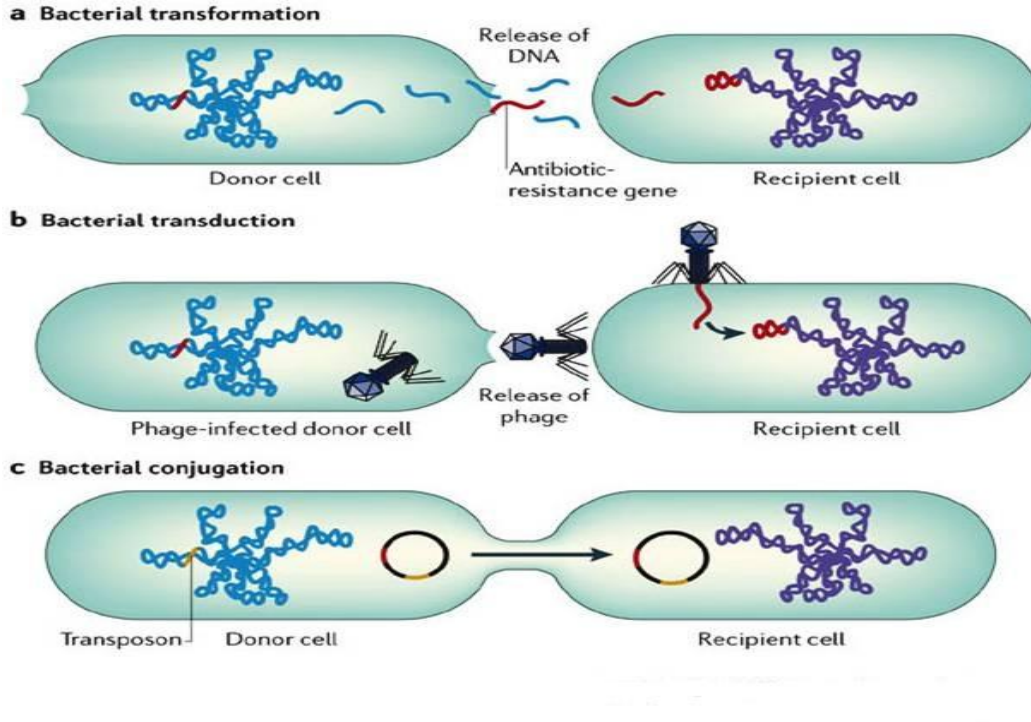
Ekstrakromozomal dirençte plazmidler ve transpozonlar rol oynamaktadır.

Plazmid terimi ilk defa Amerikalı Moleküler Biyolog Joshua Lederberd tarafından kullanılmıştır. Plazmid, kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. Bunlardan R plazmidleri hem antibiyotikleri parçalayan enzimler hemde membran transport sistemlerini modifiye eden enzimleri kodlayan genleri içerir. Plazmidlerin konak hücre DNA'sına penetre olmuş haline epizom denir. Şekil 2.4.'te konak hücredeki plazmid ve konak hücre DNA'sına entegre olmuş epizom verilmektedir [16].



Şekil 2.4. Plazmid ve Epizom [17]

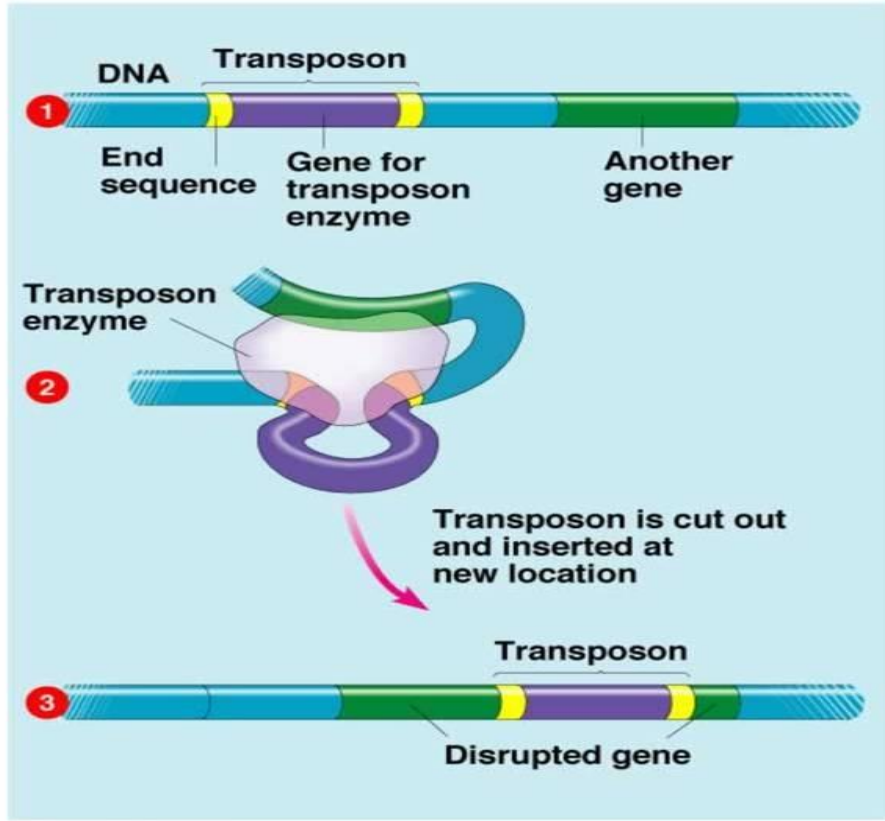
Şekil 2.5.'te plazmidlerin konakçı hücrenin DNA'sına 3 temel mekanizmayla yerleşir. Bu mekanizmalar, transformasyon, transdüksiyon, kojugasyondur.



Şekil 2.5. Konjugasyon-Transformasyon-Transdüksiyon [18]

Transpozon, bakteri kromozomunun değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja aktarılabilen, kendi kendilerine replike olamadığından kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunan DNA dizileridir [13].

Şekil 2.6'de gösterildiği gibi DNA'nın herhangi bir bölgesine bağlanan transpozonlar transpozon enzimi tarafından bulunduğu bölgeden kesilip DNA'da bir başka bölgeye yerleşmesine neden olabilir.



Şekil 2.6. DNA'ya Entegre Olmuş Transpozon Elemanı [19]

2.3.3. Çapraz direnç:

Belirli bir ilaca karşı dirençli olan bazı mikroorganizmaların, aynı veya benzer mekanizma ile etki eden diğer ilaçlara karşı da dirençli olmasıdır. Bu durum genellikle yapıları benzer ilaçlar arasında gözlenmektedir. Örneğin, Linezolid peptid bağını inhibe etmediğinden dolayı yakın yerlere bağlanan kloromfenikol ve linkomisin ile çapraz direnç göstermez [13].

2.4. Kullanılan Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler:

2.4.1. Linezolid:

Linezolid ve eperozolid, yeni bir antimikrobiyal sınıf olan oksazolidinonlar içinde yer alan, organik sentez yoluyla elde edilen antibakteriyel ajanlardır. Oksazolidinonların 1970'lerde bitki patojenleri için antimikrobiyal amaçla kullanıma girmesinden sonra, 5-(halometil)-3 aril-2-oksazolidinon molekül yapılarında yapılan değişiklikler sonucu insan patojenlerine karşı etkili moleküller oluşturulmuştur. Bu ilk moleküller oral yolla verildiklerinde *Streptococcus spp.* ve *Staphylococcus spp.* üzerinde, vankomisin ve beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştırılabilir düzeylerde etkili bulunmuştur [20].

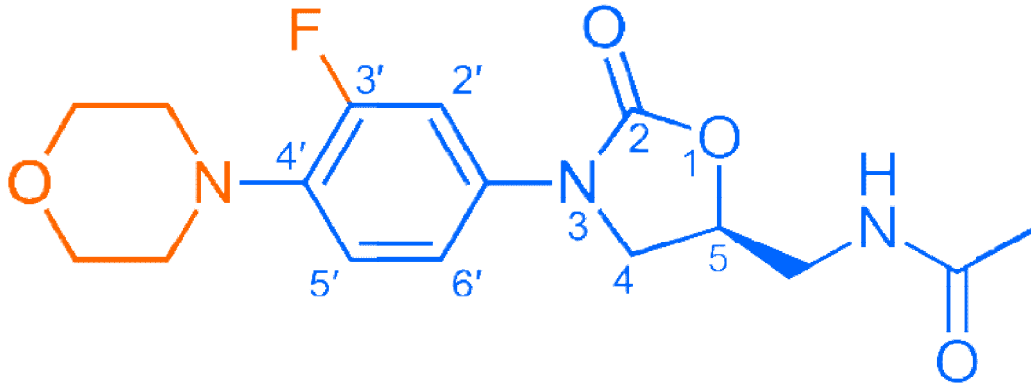
Temel oksazolidinon yapısının A bölgesine piperazin molekülünün eklenmesi ilk manüplasyon aşamasını oluşturur. Antibakteriyel aktivite, B bölgesindeki heterosiklik nitrojene hidroksi asetil grubunun eklenmesiyle artırılmıştır. Fenil 3 pozisyonuna fluorin takviyesiyle antibakteriyel etkinlik daha da artmıştır. Linezolid ve eperozolidin yapılarının benzer olması, bunlara karşı çapraz direnci de beraberinde getirmektedir [21].

Linezolid, oksazolidinonların ilk üyesidir. Antidepresan ilaç (monoamin oksidaz inhibitörleri) araştırmaları sırasında fark edilmiş ve daha sonra antibiyotik olarak geliştirilmiştir. 1970'li yılların sonlarına doğru bu grubun antimikrobiyal etkisinin olduğu farkedilmiş ve bazı bitkilerin bakteriyel infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır [22].

(S)-3-aryl-5-acetamidomethyl-2-oksazolidinone antimikrobiyal ajanın keşfi 1987 yılında Du Pont firmasının araştırmacıları tarafından yapılmıştır. İlk sentezlenen ajan

S-6123 oldukça zayıf *in vitro* aktivite sergilenmekle birlikte sonra ki araştırmalar oldukça güçlü yeni aktif ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. DuP 105 ve DuP 721 adları verilen bu ajanların *in vivo* ve *in vitro* deneysel aktivitelerinin güçlü olduğu gösterilmiş, ancak daha ileri aşama testler hepatotoksisite nedeniyle yapılmamıştır. Bu antibiyotik ailesi Pharmasia & Upjohn firması tarafından 1990'larda yeniden araştırılarak iki florlanmış analog U-100592 (eperezolid) ve U-100766 (linezolid) geliştirilmiştir [23].

FDA (Food and Drug Administration) tarafından deri, yumuşak doku ve alt solunum yolu infeksiyonlarında etkenin duyarlı bulunması halinde kullanım ruhsatı verilmiştir [24]. 2000 yılında FDA tarafından onaylanan linezolid, 2001 yılında İngiltere'de ve daha sonra da diğer Avrupa ülkelerinde, 2005 yılından itibaren de ülkemizde kullanıma girmiştir [25].



şekil 2.7. Linezolidin Kimyasal Yapısı [26]

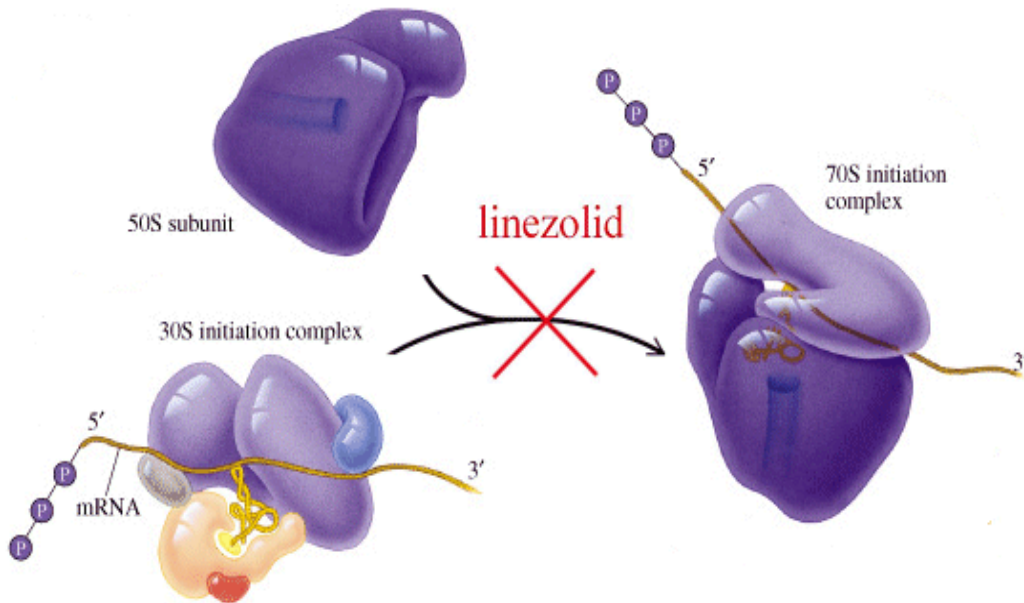
şekil 2.7'de de gösterildiği gibi linezolid, 3.pozisyondaki antibakteriyel aktiviteyi arttırmak için fenil yerine florun yerleştirildiği piperazinyl oksazolidinonun morfolin analogudur. Moleküler formülü $C_{16}H_{20}FN_3O_4$, moleküler ağırlığı 337.35 mol/gr'dır [27].

Linezolid;

- Tamamen sentetik bir üründür.
- Ribozomal 50S alt birimine bağlanarak 70 S başlama kompleksinin oluşumunu engeller. Böylelikle protein sentezinde translasyonun başlama fazını inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir.
- Diğer antimikrobiyal ajanlar ile çapraz reaksiyon göstermez.
- Hem oral hemde penetral kullanımında etkindir.
- In vitro metodlarlar da dirençli mutant suşlar çok düşük orada saptanmıştır.
- Etki spektrumu, dirençli Gram pozitif patojenleri kapsamaktır [2].

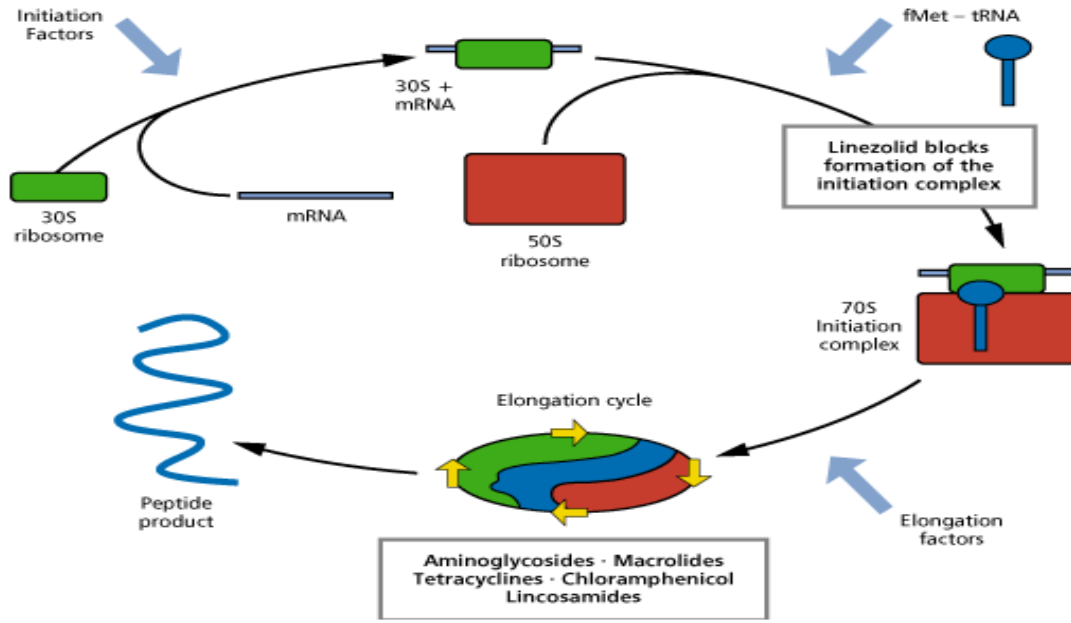
Oksazolidinonlar ribozomal protein sentez inhibitörüdür. Bu etkilerini ribozom alt ünitelerinin birleşerek 70S ribozom kompleksini oluşturmasını engelleyerek yaparlar. Peptid bağı oluşumunu inhibe etmediklerinden yakın yerlere bağlanan kloromfenikol ve linkomisin ile çapraz direnç göstermezler [28].

Şekil 2.8’da linezolid protein sentezinde translasyonun başlama fazını etkilediği gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Linezolid Etki Mekanizması [29]

Oksazolidinonlar DNA ve RNA'yı etkilemeksizin bakteri protein sentezine zarar verir. 50 S ribozomal subünitenin 23S parçasına bağlanır, bu sayede fmet-tRNA 30S ribozomal subünit ve initasyon faktörleri arasındaki etkileşimin ilk basamağında devreye girerek, initasyon kompleksinin oluşumunu engeller. Şekil 2.9'da linezolidin etki mekanizması döngüsel olarak gösterilmektedir [30].



Şekil 2.9. Linezolid Etki Mekanizması Döngüsü [31]

Linezolid, tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir. Linezolidin duyarlılık MİK değerleri 1-4 mg/L arasında bulunmaktadır. Farmakokinetik çalışmalar linezolidin duyarlılık noktasının ≤ 4 mg/L ve dirençlilik noktasının ≥ 16 mg/L olduğunu göstermiştir [30].

MSSA, MRSA, MSKNS, MRKNS, çoğul direnci olan *S.pneumoniae*'lar, vankomisin duyarlı veya dirençli *E.faecalis* ve *E.faecium*, A ve B grubu streptokoklar dahil olmak üzere Gram pozitiflere karşı güçlü bir etkinliği vardır. *S.pyogenes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Rhodococcus spp.*'nin dahil olduğu diğer Gram pozitif bakterilere karşı yeterli etki

gösterir. Enterokoklar ve stafilokoklar üzerine bakteriyostatik, streptokoklar üzerine bakterisidal etki göstermektedir [32,33].

Linezolidin oral ve intravenöz formu mevcuttur. Oral formu %100 biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle linezolid doz ayarlaması gerektirmeden oral veya intravenöz yolla verilebilir. Linezolid %31 oranında proteine bağlanma gösterir. Primer olarak oksidasyonla metabolize olur ve idrarla dışarı atılır. Linezolidin eliminasyon yarı ömrü 5 saattir [25].

Yan etki olarak en sık rastlanan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Dilde renk değişikliği dışında çok ciddi yan etkisi yoktur. Bulantı %3.4, ishal %4.2, dilde boyanma %2.5, oral moniliazis %2.3, tat bozukluğu %2.3, baş ağrısı %2.2 oranında görülür. Karaciğer enzimlerinde yükselme, atrial fibrilasyon, renal yetmezlik ve pankreatit %1'in altında görülmüştür. Trombositopeni ve anemi yapılan çalışmalarda %2.4 ve %0.7 oranında saptanan yan etkilerdir ve sıklığı tedavi süresiyle ilişkilidir [25].

Linezolidlere karşı bilinen bir direnç mekanizması yoktur. Spesifik nokta mutasyonları ile direnç gelişmektedir. Mutasyon genellikle 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonundaki değişimler sonucu, linezolidin bağlanmasının azalması yoluyla olmaktadır. Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı bir şekilde etki ettiklerinden çapraz direnç bulunmamaktadır [34].

Linezolid ile ilgili ilk duyarlılık raporu 2002 yılında yayınlanmıştır. Bu raporda, Gr (+) mikroorganizmalar için linezolid direnci %0.05 olarak bulunmuştur. Direnç sebebi olarak, 23S rRNA'daki domain beş içindeki tek G2576U gen mutasyonu gösterilmiştir. Direnç gelişimi daha önce uzun süre linezolid kullanımıyla ilişkilendirilmiştir [35].

2.4.1.1. Linezolidin etkili olduğu önemli 3 infeksiyon grubu:

- Stafilokok İnfeksiyonları
- Enterokok İnfeksiyonları
- Pnömonokok İnfeksiyonları

Stafilokoklar dış çevre koşullarına dayanıklı, spor oluşturmeyen bakteriler arasındadır. Staphylococcus cinsi içinde yer alan mikroorganizmalar arasında *S.aureus* en önemli insan patojenleri arasındadır. *S.aureus* aynı zamanda insandan izole edilen kökenler arasında tek koagülaz oluşturan tür olduğundan diğer türler koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) olarak adlandırılır. Stafilokoklar 0.5-1.5 µm çapında, hareketsiz, kapsülsüz, spor oluşturmeyen, fakültatif anaerop, katalaz pozitif ve 18-40 C'de %10 sodyum klorürlü besiyerlerinde üreyebilen gram-pozitif koklardır [36].

Stafilokok enfeksiyonları olarak;

- Toksinlere bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar;
 - Stafilokoksik haşlanmış deri enfeksiyonu
 - Toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi
- İnvazyon ve sistemik yayılım yoluyla oluşan infeksiyonlar;
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
 - İmpetigo
 - Folikülit
 - Furonkül
 - Karbonkül
- Cerrahi yara enfeksiyonları,
 - Bakteremi-sepsis
- Kardiyovasküler sistem infeksiyonları;
 - Endokardit
 - Perikardit-mediastinit

- Solunum yolu infeksiyonları;
 - Pnömoni
 - Ampiyem
- Kas iskelet sistemi infeksiyonları;
 - Osteomyelit
 - Piyomyozit
- Santral sinir sistemi infeksiyonları;
 - Meningit
- Üriner sistem infeksiyonları

Enterokoklar önceleri streptokok cinsi içinde yer alırken birçok fenotipik özelliklerinin farklı olması ve tedaviye yanıt farklılıkları ile dikkati çekmişlerdir. Lancefield sınıflandırmasında D grubu streptokok olarak gruplandırılmışlar ve 1980'lerin ortasında ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır. Enterokoklar tek, çiftler halinde veya kısa zincirler halinde bulunabilen gram pozitif koklardır. Fakültatif anaerobdurlar. %6.5 NaCl varlığında, safra varlığında eskulini hidrolize edebilen mikroorganizmalardır. İnsanda infeksiyonlardan başlıca iki tür sorumludur. İnfeksiyonların %80-90'nından *Enterococcus faecalis*, %5-10'nundan ise *Enterococcus faecium* sorumludur. Enterokoklar, insan dahil diğer sıcakkanlı hayvanların barsaklarında, kadın üreme yollarında, toprakta, yiyeceklerde, su, bitki, kuş ve böceklerde bulunur. Zor çevresel koşullarda yaşamlarını sürdürebilir ve çoğalabilirler. İnsan dışkıında sık izole edilen enterokok türü *E. faecalis*' dir [37].

- Enterokok infeksiyonları;
- Üriner sistem enfeksiyonları
 - Endokardit
 - Bakteremi
 - İntraabdominal ve pelvik enfeksiyonları
 - Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları
 - Neonatal/pediyatrik infeksiyonlar

S.pneumoniae, “Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology”’nin sınıflanmasında fakültatif anaerob Gr (+) koklar arasında yer alan Streptococcus cinsinin bir türüdür. Diğer Streptokoklar gibi katalaz negatiftir. Üreme için besiyerinde kan veya serum ihtiyacı duyarlar. Kanlı besiyerinde üretildiklerinde yaklaşık 1µm boyunda kolonilerin yeşil bir zon ile çevrildiği gözlenir. Bu görüntüye alfa-hemolizin olarak bilinen pnömolizin enzimleri sebep olur. Koloniler 35C’de 48 saatte otoliz özelliğine sahiptirler. Pnömokokların üremesi etil irokuprein (optokin) ile inhibe olmaktadır [38].

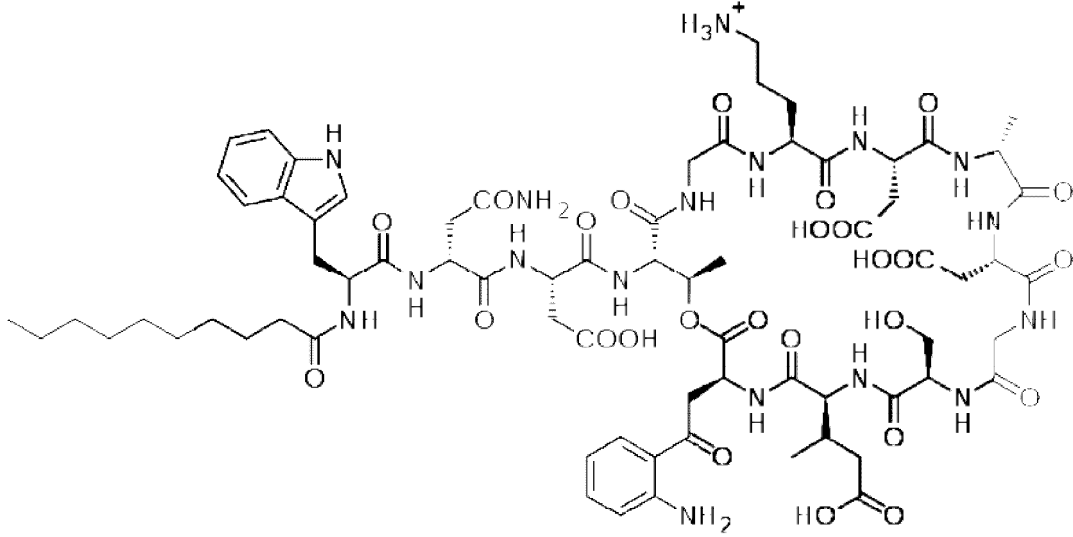
Streptococcus pneumonia (pnömokok) enfeksiyonları;

- Üst solunum yolları enfeksiyonu
- Bakteriyemi
- Meningit
- Pnömoni gibi alt solunum yolu
- Otitis media
- Sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına
- Osteomyelit
- Sepsis
- Septik artrit
- Endokardit
- Peritonit
- Perikardit
- Beyin apseleri

2.4.2. Daptomisin:

Daptomisin, Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan, insanda kullanılan ilk siklik lipopeptid grubunun ilk örneğidir. 1980’li yılların başlarında geliştirilmiş olup kas-iskelet toksisite nedeniyle kullanımı engellenmiş fakat düşük dozda bu etkinin ortaya

çıkması nedeniyle 2003 Eylül ayında komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları için onay alınmıştır [39].



Şekil 2.10 Daptomisin'in Kimyasal Yapısı [40]

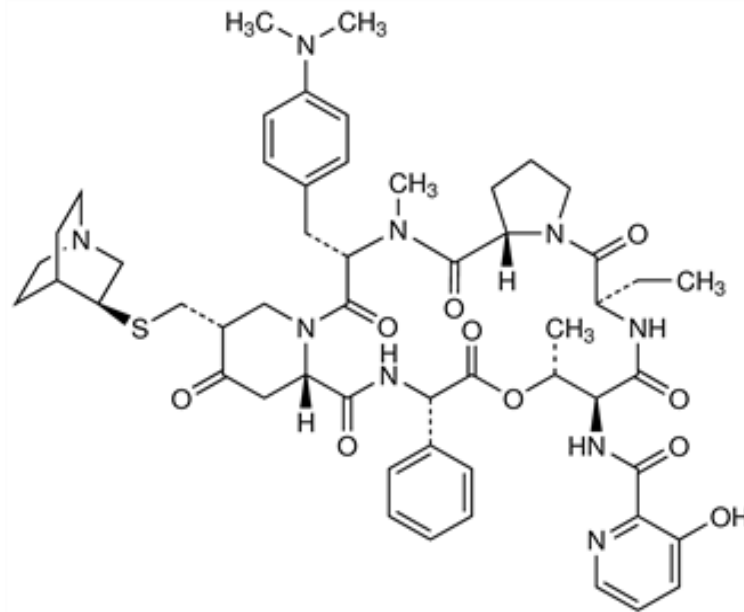
Daptomisin duyarlı bakterilerin sitoplazmik membranına, molekülün hidrofobik ucuna kalsiyum iyon ilişkilime yolu ile irreversibl olarak bağlanır ve membran depolarizasyonuna neden olur. Hücre lizisi olmadan hücre ölümü, ilacın güçlü bakterisidal etkisine bağlıdır. Daptomisin Gram negatif bakterilerin hücre duvarına penetre olmaz [41].

Vankomisine dirençli kökenler dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızla ve konsantrasyona bağımlı olarak bakterisit etki gösterir, enterokok suşlarının inhibisyonu için daha yüksek yoğunlukta kullanılması gereklidir. Daptomisin organizmayı parçalamadan yok etmesi büyük bir avantajdır. Etkinliğin *in vitro* olarak gösterilebilmesi için ortama 45-55 mg/L Ca^{++} eklenmesi gerekir. Stafilokok suşları üzerine doza bağılı olarak 1-6 saatlik postantibiyotik etkisi vardır. 24 saat içerisinde %99 bakteri ölümü gösteren hızlı bir bakterisidal etki gözlenmektedir [25].

Yan etki olarak anemi; dispepsi, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, sindirim sistemi kanaması; faringoleringeal ağrı, öksürük, dispne; uykusuzluk, baş ağrısı, ilaç ateşi, baş dönmesi, anksiyete; döküntü, kaşıntı, eritem, terleme; hipokalemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi; INR (Uluslararası normalizasyon oranı) artması; kol ve bacak ağrısı, rabdomiyoliz, CPK (Kreatin fosfokinaz) artması, bel ağrısı, artralji, güçsüzlük; böbrek yetmezliği görülebilir [42].

Daptomisine direnç nadirdir. Spontan direnç sık değildir ve *in vitro* 1×10^{-9} 'dan daha düşük hızda ortaya çıkmaktadır. Ancak antibiyotik konsantrasyonunun arttığı seri pasajlarda direnç ortaya çıkabilir. Klinik olarak uzun süre tedavi alanlarda MRSA direnci bildirilmiştir [43].

2.4.3. Kinupristin / Dalfopristin:



Şekil 2.11. Kinupristin/Dalfopristin Kimyasal Yapısı [44]

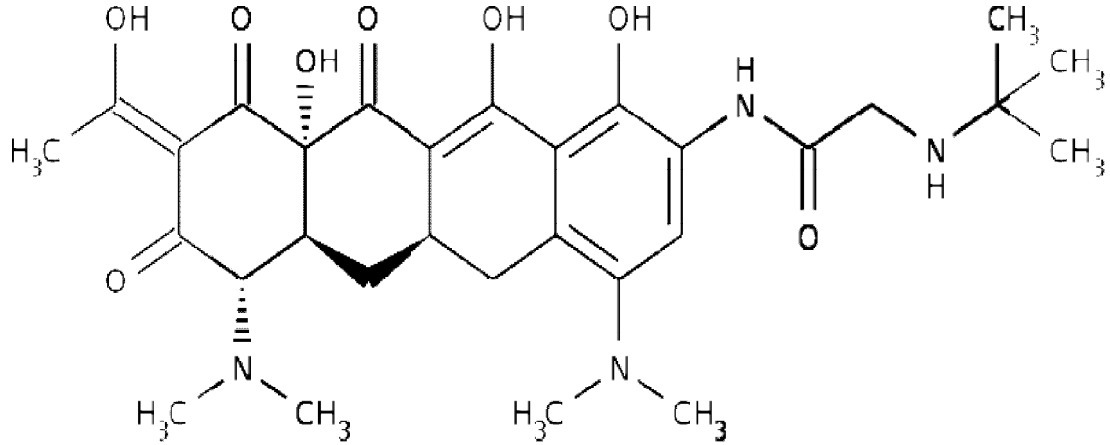
Kinupristin-dalfopristin semi sentetik streptogramin türevlerinin 30:70 oranında sabit karışımından elde edilen ilk enjektabl streptogramin kombinasyonudur [45].

Streptograminler, duyarlı bakterilerde protein sentezini inhibe eden sinerjistik bakterisidal etkilidirler. Bileşikler difüzyon yoluyla bakteri hücrelerine girip, 50S ribozom ünitesinde farklı yerlere bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. İki ajanın sinerjik etkisi nedeniyle protein sentezinin hem erken hem de geç fazları durdurulmuş olmaktadır. Bu mekanizmayla kinupristin – dalfopristin *E.faecium*'a karşı bakteriyostatik, MSSA, MRSA ve *S.pyogenes*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Ancak *E.faecalis*'e karşı etkin değildir [45].

8-12 saat ara ile 7.5 mg/kg dozda uyulanabilen kinupristin- dalfopristin doku penetrasyonu orta düzeydedir. Bazı sitokrom P450 enzimlerinin substratlarının biyotransformasyonunu inhibe etmesi birlikte kullanımda siklosporin gibi ilaçların klirensini düşürür [25].

Kinupristin - dalfopristin direnç üç mekanizmayla meydana gelir. Bunlardan en sık gelişen direnç mekanizması 50S ribozomal alt ünitenin 23S rRNA spesifik metilasyonunu içerir. Diğer bir direnç esteraz ve fosfotransferazların üretimiyle ilgilidir. Bu mekanizma sonucu enterokoklara yüksek düzeyde makrolit direnci gelişir. Son mekanizmada plazmidik *mcrA* geni 14 ve 15 C'luk küçük makrolitlere indüklenebilir dirence yol açan protein pompasını kodlar. Böylece bazı KNS ve *E.faecium* türleri kinupristin- dalfopristin'e efluks mekanizması ile direnç kazanır [33].

2.4.4. Tigesiklin:



Şekil 2.12. Tigesiklin'in Kimyasal Yapısı [46]

Tigesiklin, tetrasiklinlerin semisentetik analogu olan glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Yapısal olarak minosiklinin semi sentetik bir derivsidir. Ancak minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır. Tetrasiklin direncine neden olan ribozomal koruma ve efluks mekanizmalarına karşı dirençli olması en önemli özelliğidir. Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplarda dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahiptir [36].

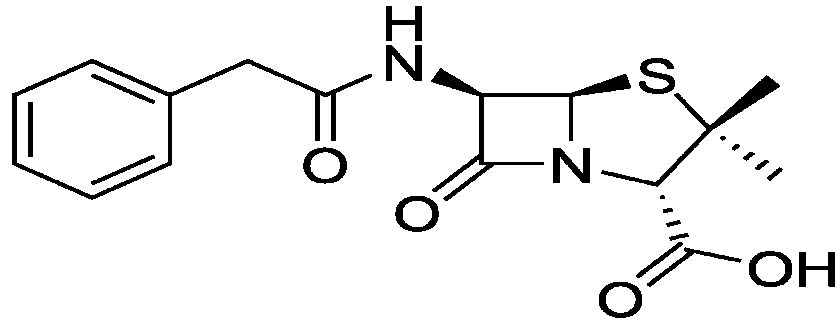
Tigesiklin bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek etkisini gösterir, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve amino-acyl transfer RNA'nın hedefine girişini engeller [25].

Yarılanma ömrü 36 saat olup proteinlere %68 oranında bağlanır [27]. Ciddi organ toksitesi hiçbir çalışmada gösterilmemiştir. Bulantı, kusma en sık görülen yan etkileridir ve doz bağımlıdır [46].

Tigesikline direnç gelişimi efluks pompanın aşırı yapımı ve çok fonksiyonlu pompa tigesiklin direncine neden olabilir. Direnç gelişme potansiyelinin düşük olması, geniş etki spektrumu tigesiklini çoklu direnç gösteren mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde ön sıralara taşımaktadır [25].

2.4.5. Penisilin:

1929 yılında *Penicillium notatum* isimli küf mantarından elde edilen penisilin insanda kullanılan ilk antibiyotiktir. Çeşitli türevleri olmasına rağmen penisilin-G Gram pozitif bakterilere en etkili olandır [23].

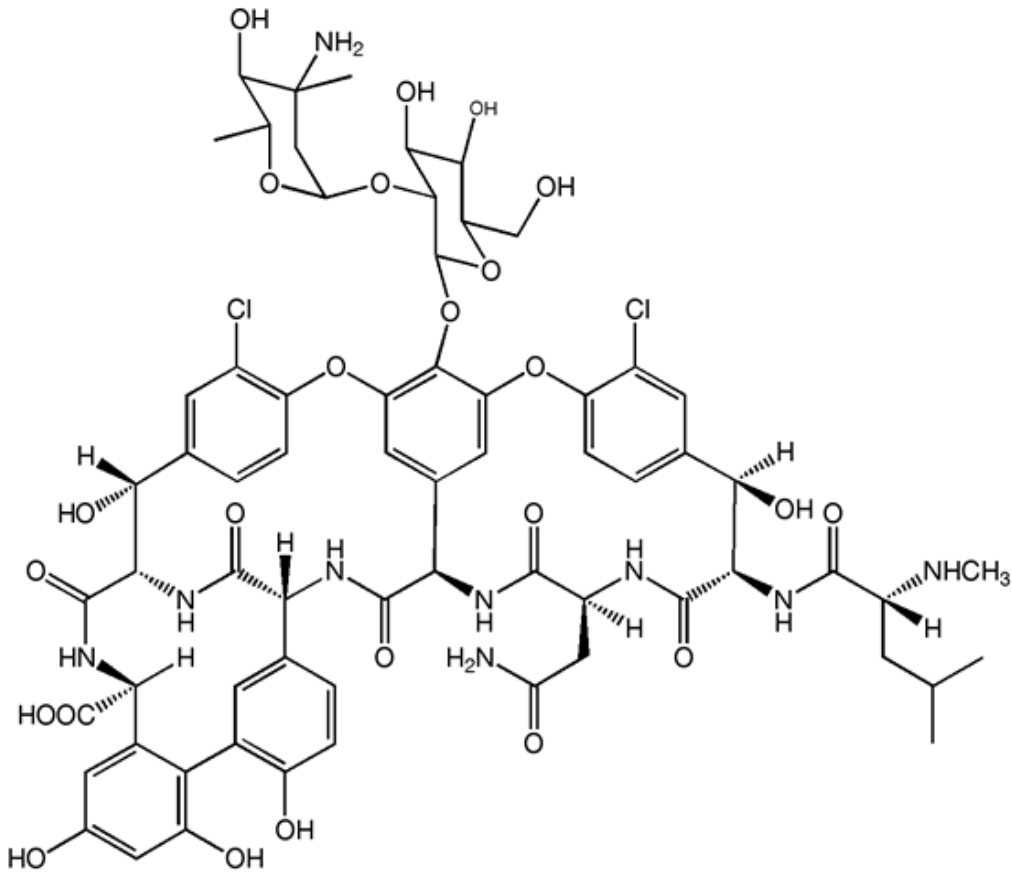


Şekil 2.13. Penisilin'in Kimyasal Yapısı [47]

Penisilinler duyarlı bakterilere bakterisidal etki gösterirler. Temel mekanizmanın bakteri hücre duvarı sentezinin son aşamasında her bir peptidoglikan zincirini bir diğerine ve hücre duvarına bağlayan transpeptidasyon işlevini bozarak olduğu kabul edilmektedir. Penisilinler dış membran ve hücre duvarından penetre olduktan sonra hücre membranındaki penisilin bağlayan proteinlere bağlanır ve bunları inaktive ederler. Sonuçta hücre duvarı sentezi bozulur ve bakteriyoliz olur [23].

2.4.6. Vankomisin:

1958 yılında klinik kullanıma girmiş ve penisiline dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. *Streptomyces orientalis*'ten elde edilen vankomisin Gram pozitif bakteriler üzerine bakterisidal etki göstermektedir [48].



Şekil 2.14. Vankomisin'in Kimyasal Yapısı [49]

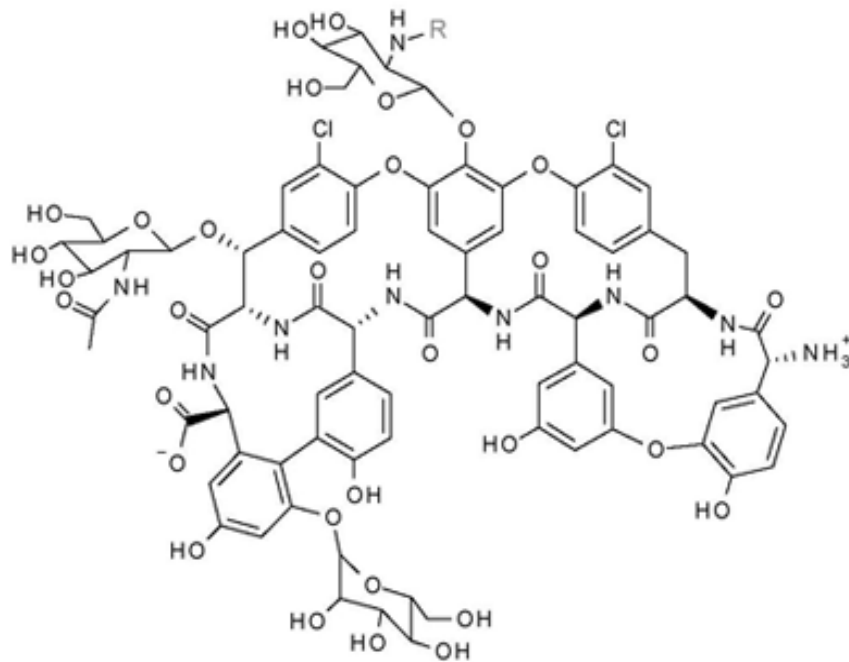
Vankomisin bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Sentezi ikinci aşamasında peptidoglikan polimerlerini oluşturacak öncül maddelerden D-alanil-d-alanin içeren peptidlerle kompleks oluşturur ve böylelikle peptidoglikan

sentezine katılmasını önler. Hücre duvar sentezini inhibe etmenin yanı sıra sitoplazmik membran geçirgenliğini değiştirirerek protoplast hasarına yol açabilmekte ve RNA sentezini önleyebilmektedir [23].

Metisilin dirençli suşlar da dahil olmak üzere *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar, çoğul dirençli suşlar dahil olmak üzere tüm pnömokoklar, A-C-G grubu streptokoklar vankomisin'in etki spektrumunda yer almaktadır. *E.faecalis* suşlarına çoğunlukla, *E.faecium* suşlarına ise değişken oranlarda etkilidir [25].

Kırmızı adam (red man veya red neck) sendromu, şimik flebit, makülopapüler ya da eritematöz cilt döküntüsü ve çok nadiren kardiyak arrest gelişebilir. Reverzibl nörtopeni, trombositopeni veya eozinifili vankomisin'in seyrek gözlenen hematolojik yan etkileridir. Vankomisin'in önemli yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir [23].

2.4.7. Teikoplanin:



Şekil 2.15. Teikoplanin'in Kimyasal Yapısı [50]

1984 yılında *Actinoplanes teichomycetus*'tan elde edilen, moleküler yapısı vankomisine benzer glikopeptit bir antibiyotiktir. Vankomisinden daha lipofilik özellik taşımakta olup, fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asit yükü ise fizyolojik pH'da çözünmesini sağlar [25].

Yapısı itibarıyla vankomisin ile benzerlik taşıdığından etki mekanizması olarakta vankomisinde olduğu gibi peptidoglikan polimerizasyonunu ve dolayısıyla hücre duvar sentezini engelleyerek etki gösterir [23].

Teikoplaninin klinik kullanımı başta metisilin dirençli *S.aureus* ve *S.epidermidis* olmak üzere dirençli Gram pozitif bakterilerin etken olduğu sepsis, endokardit, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve osteomyelit gibi ağır infeksiyonlarını içerir [25].

Genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Alerjik reaksiyonlar, lokal intolerans, ateş, ototoksikite ve renal fonksiyon bozukluğu az oranlarda görülür. Histamin salgılanmasına yol açmadığından red man tablosu vankomisine göre çok daha az görülmektedir [23].

BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç:

Çalışmamızda 2009 Nisan ayından 2010 Nisan ayına kadar Özel Çamlıca Hospitalium Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na bakteriyolojik inceleme için çeşitli kliniklerden gönderilen, kan, katater, yara, balgam, idrar, kulak-burun-boğaz gibi sürüntülerinden izole edilen 20 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 20 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 80 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 150 metisiline dirençli koagülaz negatif (MRKNS), 70 *Enterococcus faecalis*, 40 *Enterococcus faecium* ve 20 *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere toplam 400 suş incelenmiştir.

3.2. Yöntem:

Bakterilerin tanımlanmasında geleneksel yöntemlerle birlikte Vitek (bioMèrieux) identifikasyonundan, antibiyotik duyarlılıkları ise NCCLS standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak *S.aureus* ATCC 25923, *E.faecalis* ATCC 19433, *S.pneumoniae* ATCC 49619 standart suşları kullanılmıştır [51].

3.3. Çeşitli Kliniklerden Gönderilen Örneklerin Uygun Besiyerine Ekimi:

Çeşitli kliniklerden elde edilen örneklerde üreme gözlenebilmesi için uygun besiyerlerine ekilmeleri gerekmektedir.



Şekil 3.1 Kanlı - EMB Agar



Şekil 3.2 Çikolata Agar



Şekil 3.3 Kanlı Agar



Şekil 3.4 Kan Kültür Şişesi

Tablo 3.1. Kültür ekimi için uygun besiyerleri

Kültür Ekimleri							
Kültürler	Kanlı Agar	EMB Agar	Çikolata Agar	Kanlı + EMB Agar	Selanit F Sıvı Besiyeri	Üroplazma Sıvı Besiyeri	Preparat
Kan Kültürü	Hemo kültür			Pasaj			1 Adet
İdrar Kültürü				X			Yok
Gaita Kültürü		X		X	Gaita numunesi ekilip 4-5 saat beklet ondan sonra Kanlı + EMB'ye ek.		Yok
Balgam Kültürü			X	X			2 Adet
Semen Kültürü			X	X		X	2 Adet
Vaginal Kültür			X	X		X	2 adet hazırlanıp ayrıca taze idrar'da <i>T.vaginalis</i> aranacak.
Burun Kültürü				X			Yok
Boğaz Kültürü	1 adet basitresin diski ikinci ekilen bölgeye koy ve birkaç kez besiyerini özeye delme işlemi yap.						Yok
Üriner Akıntı Kültür			X	X		X	2 Adet
Yara Kültürü			X	X			2 Adet
Apse Kültürü			X	X			2 Adet
Sürüntü Kültürü			X	X			2 Adet
Akıntı Kültürü				X			2 adet

Bu nedenle Tablo 3.1.'de örneklerin uygun besiyeri ekimleri gösterilmektedir.

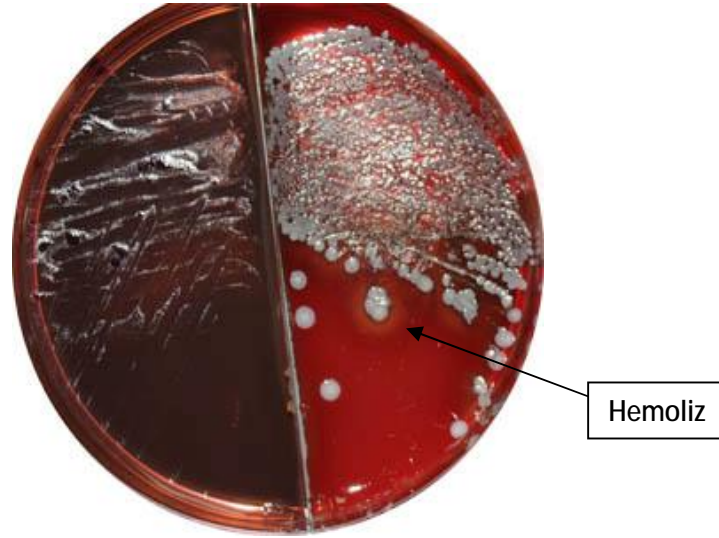
3.4. Bakteriyel Tanı:

3.4.1. Stafilokokların tanısı:

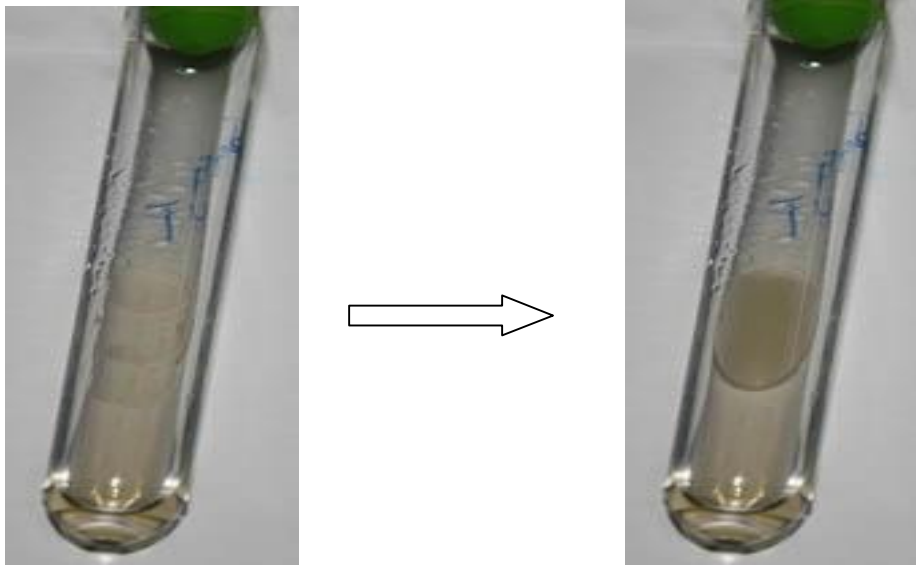
Kliniklerden gelen örnekler uygun besiyer kullanılarak ekimleri yapıldı. Elde edilen suşlar Gram boyama yöntemi ile boyanarak Gr(+) ve Gr(-) olarak ön değerlendirilmesi yapıldı. Gr(+) olarak elde edilen suşları saf olarak elde edebilmek için kanlı agar besiyerine ekimi yapıldı. Besiyerindeki üreme sonucunda koloni morfolojisi ve hemoliz durum değerlendirilmesi yapıldı. Elde edilen Gr(+) bakterilerin hidrojen peroksit oksido redüktazını saptamak amacıyla katalaz reaksiyonuna bırakıldı. Katalaz pozitif suşlar, steril bir deney tüpü içerisine 1ml fizyolojik tuzlu su ile 1:5 oranında sulandırılmış sitratlı tavşan plazması kondu. Kanlı agar plaktaki taze kültürden 1-2 koloni öze ile alınıp sitratlı tavşan plazması içerisine emülsifiye edildi. 36.6 °C'lik etüvde 24 saat bekletilerek 1.3.6.9.12. ve 24.saatlerde gözlem yapıldı. Tüpün içerisinde bulunan plazma da meydana gelen pıhtılaşma olayı koagülaz pozitif, pıhtı oluşumunun olmaması ise koagülaz negatif olarak değerlendirildi. Koagülaz pozitif suşlar *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif suşlar ise koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak değerlendirildi.



Şekil 3.5 *Staphylococcus spp.* Ekimi



Şekil 3.6 *Staphylococcus spp.* Hemoliz Durumu



Şekil 3.7 *Staphylococcus spp.* Koagülaz Testi

3.4.2. Enterokokların tanısı:

Kliniklerden gelen örnekler uygun besiyer kullanılarak ekimleri yapıldı. Elde edilen suşlar Gram boyama yöntemi ile boyanarak Gr(+) ve Gr(-) olarak ön değerlendirilmesi yapıldı. Elde edilen Gr(+) suşlar katalaz reaksiyonuna bırakıldı.

Kanlı agarda uygun koloni morfolojisine sahip, katalaz testi negatif, safralı eskülinli besiyerinde siyahlık oluşturan %6.5 'lık NaCl içeren besiyerlerinde üreyen ve pirolidonil arilmidaz (PRY-Oxoid) testi pozitif olan Gr (+) koklar *Enterococcus* spp. olarak tanımlanmıştır. VITEK (Bio Merieux, Fransa) identifikasyon ve antibiyogram panelleri ile işleme alınarak tür tayini yapıldı.



Şekil 3.8 *Enterococcus* spp. Ekimi



Şekil 3.9 *Enterococcus* spp. Eskülin Testi

3.4.3. Pnömokokların tanısı:

Kliniklerden gelen örnekler uygun besiyer kullanılarak ekimleri yapıldı. Elde edilen suşlar Gram boyama yöntemi ile boyanarak Gr(+) ve Gr(-) olarak ön değerlendirilmesi yapıldı. Elde edilen Gr (+) suşlar katalaz reaksiyonuna bırakıldı. Suşların koloni morfolojisi ve katalaz reaksiyonu değerlendirilerek katalaz negatif olan suşlarda optokin duyarlılığına bakıldı. *Streptococcus pneumoniae*'yı diğer streptokoklardan ayırt etmek için optokin diski kanlı agar besiyerine ekilmiştir. 36.6 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Optokin testinde 6mm'lik diskin etrafında 14mm'nin üzerinde inhibisyon zonu oluşturan bakteriler değerlendirmeye alınmıştır. Pnömokokları enterokoklardan ayırt etmek için safra eskülin ve tuz tolerans testi yapılmıştır. Safra eskülin besiyerine ve %6'lık NaCl içeren besiyerlerine ekilerek 36.6 °C'de inkübe edildi. Safra eskülin testi ve tuz tolerans testi negatif olan bakteriler pnömokok olarak değerlendirilmiştir [52].



Şekil 3.10 *Streptococcus spp* Ekimi ve Optokin Duyarlılığı

3.5 Kullanılan Antibiyotikler:

Çalışmada kullanılan antibiyotikler; Linezolid, Daptomisin, Kinupristin – Dalfopristin, Tigesiklin, Vankomisin, Teikoplanin, Penisilin'dir.

3.5.1. Antibiyotik stok solüsyonların hazırlanması:

Çalışmada kullanılacak olan antibiyotikler stok solüsyon hazırlamak amacıyla tartıldı. 2000 µg olacak şekilde 10 mg etken madde 5 ml solventte çözüldü. Çözücü olarak linezolid için metanol, diğer antibiyotikler için distile su kullanıldı. Hazırlanan stok solüsyonlar daha sonrada kullanılmak üzere tek kullanımlık miktarlarda ependorf tüplerinde -70 °C'de saklandı.

Çalışmamızda kullanılan her bir antimikrobiyal için önerilen standart dilüsyon sınırları arasında sulandırma yapıldı. Klinik laboratuvarlarda uygulanan antimikrobiyal testler için antimikrobiyal ajanların standart dilüsyon sınırları Tablo 3.2.'de görülmektedir.

Tablo 3.2. Antimikrobiyal ajanların standart dilüsyonları [23]

Antimikrobiyal ajan	Konsantrasyon (µg/ml)														
	0,02	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Linezolid		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Daptomisin			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Kinupristin-Dalfopristin		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Tigesiklin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Vankomisin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Penisilin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Teikoplanin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

3.6. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması:

Çalışmada kullanılacak olan suşlar uygun besiyerlerine azaltma yöntemi uygulanarak ekimi yapıldı. Ekimi yapılan besiyerler 36.6 °C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonları yapıldıktan sonra saf kültürleri elde edilmek üzere kanlı agar besiyerlerine ekimleri yapıp 36.6 °C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Elde edilen saf kültürlerden mikrodilüsyon yönteminin uygulanabilmesi için 5ml Müller Hinton Broth bulunan tüplere ekim yapılarak 0.5 Mc Farland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlandı. Pnömonokokların üremesi için aynı işlem glukozlu Müller Hinton Broth kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 3.11 Muller Hinton Agar



Şekil 3.12 Muller Hinton Broth

3.7. Kullanılan Antibiyotik Disklerin Besiyerlerine Yerleştirilmesi ve Değerlendirmesi:

Çalışmada elde edilen saf kültürlerin elde edilen suşlar antibiyogram yapılabilmesi için Müller Hinton Agara steril pamuklu çubuk yardımıyla ekimi yapıldı. Besiyerleri

kullanılan yedi antibiyotik için eşit oranda alanlara bölündü. Antibiyotik disklerinin üzerinde bulunan numaralar üst kısma gelecek şekilde bölünmüş olan alanların ortasına streil cımbız yardımıyla yerleştirildi. 36.6 °C 'de 24 saat etüvde inkübe edildi. Kontrol amacıyla *S.aureus* ATCC 25923, *E.faecalis* ATCC 19433, *S.pneumoniae* ATCC 49619 suşları içinde aynı disk yerleştirimi yapıldı. Antibiyotik disklerinin oluşturulmuş olduğu zonların ölçümü yapılarak CLSI standartlarına göre değerlendirmesi yapıldı.



Şekil 3.13 Antibiyotik Disklerinin Yerleşimi

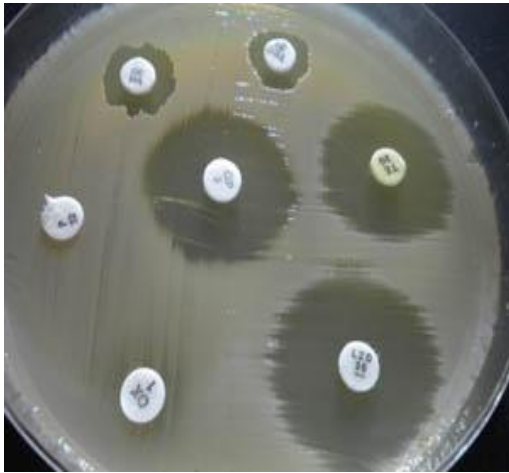
3.8. Çalışmada Kullanılan Antibiyotiklere Ait Minimal İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Saptanması:

S.aureus ATCC 25923, *E.faecalis* ATCC 19433, *S.pneumoniae* ATCC 49619 standart suşlar ve çeşitli kliniklerden elde edilen edilen 20 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 20 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 80 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS), 150 metisiline dirençli koagülaz negatif (MRKNS), 70 *Enterococcus faecalis*, 40 *Enterococcus faecium* ve 20 *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere toplam 400 suşa karşı in vitro yedi farklı antibiyotik için MİK değerleri araştırıldı. Mikroplaklar üzerine antibiyotik isimleri ve dilüsyon

oranları yazıldı. 96 kuyucuklu olan mikropalaklar kullanılarak dilüsyon işlemi yapıldı. İlk kuyucuk hariç diğer kuyucuklara stok solüsyonların dilüsyonları yapılarak 50 µl şeklinde her kuyucuğa dağıtım yapıldı. 1 numaralı kolon her suş için üreme kontrol kuyucuğu olarak kullanıldı. Stok solüsyonların dilüsyonlu olarak dağıtım yapıldıktan sonra her kuyucuğa 1/100 oranında sulandırılmış olan bakteri süspansiyonları emülsiyeye edildi. Mikroplak hafifçe çalkalanarak karışımın homojen bir şekilde karışımı sağlandı. Ekimi yapılan mikropalaklar üzerine steril olan cam plaklar kapatılarak 36.6 °C'de 24 saat etüvde inkübe edildi. Üreme sonrasında gözle görülmeyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edildi. Yapılan dilüsyon yöntemiyle elde edilen antibiyotik duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak değerlendirilmeye alındı [53].

3.9. Disk Difüzyon Yöntemi Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi:

Elde edilen suşlara Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Antibiyotiklerin duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre araştırılmış, zon çapları ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak tanımlanmışlardır [54,55].



Şekil 3.14 Disk Difüzyon Yöntemi

Tablo 3.3. Zon çaplarının standart yorumlanması [56]

Antimikrobiyal Ajan	Disk	Zon aplarının Standart Yorumlanması (mm)			Kontrol Zon aplarının Değerlendirmesi (mm)		
		Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>S.pneumoniae</i> ATCC 49619
Linezolid	30 µg					25-32	
	Staphylococcus spp.	-	-	≥21			
	Enterococcus spp.	≤20	21-22	≥23			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥21			
Daptomisin	30 µg						
	Staphylococcus spp.	-	-	≥20		20-30	
	Enterococcus spp.	-	-	≥18	9-27		
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥18			
Kinupristin-Dalfopristin	15 µg						
	Staphylococcus spp.	-	-	≥22			
	Enterococcus spp.	-	-	≥19			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥20			
Tigesiklin	15 µg				20-27	20-25	10-13
	Staphylococcus spp.	-	-	≥19			
	Enterococcus spp.	-	-	≥19			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥19			
Penisilin	10 U					26-37	
	Staphylococcus spp.	≤28	-	≥29			
	Enterococcus spp.	≤14	-	≥15			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥24			24-30
Vankomisin	30 µg					17-21	
	Staphylococcus spp.	-	-	≥15			
	Enterococcus spp.	≤14	15-16	≥17			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥17			20-27
Teikoplanin	30 µg						
	Staphylococcus spp.	-	-	≥16			
	Enterococcus spp.	≤9	10-11	≥12			
	<i>S.pneumoniae</i>	-	-	≥17			20-25

Tablo 3.3’de belirtilen zon çaplarının standart yorumlanması CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

BÖLÜM 4. BULGULAR

Çalışmamızda çeşitli kliniklerden metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus aureus* (MRKNS), metisiline duyarlı koagülaz negatif *Staphylococcus aureus* (MSKNS), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. (VRE) ve *Streptococcus pneumoniae* elde edilmiştir. Suşların 160'ı (%40) kan, 72'si (%18) idrar, 64'i (%16) balgam, 56'sı (%14) yara, 48'si (%12) kataterden elde edilmiştir. Elde edilen bu suşların 280'i (%70) yataklı hasta servislerinden, 120'si (%30) ise poliklinik hastalarından elde edilmiştir.

Çalışmamızda linezolid kliniklerden elde edilen *S.aureus* suşlarına karşı %100 etkili bulunmuştur. Linezolid için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 2.2 µgr/ml, MİK aralığı 1-4 µgr/ml, MRSA'da 1 µgr/ml ve 2 µgr/ml, MİK aralığı 0.5-2 µgr/ml olarak saptanmıştır.

MSKNS suşlarında linezolid MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.5 µgr/ml ve 2 µgr/ml, MRKNS grubunda ise MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerin 0.5 µgr/ml ve 1 µgr/ml olarak belirlenmiştir. Duyarlılık oranları ise %100 bulunmuştur.

Linezolid, pnömokok suşlarına karşı %100 duyarlı bulunmuştur. MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.5 µgr/ml ve 1 µgr/ml'dir.

Enterococcus faecalis suşlarına karşı linezolidin MİK₅₀ değeri 1µgr/ml, MİK₉₀ 2 µgr/ml, *Enterococcus faecium* suşları için aynı değerler 2.2 µgr/ml'dir.

Çalışmada mikrodilüsyon yönteminin yanı sıra disk difüzyon yöntemi de uygulanmıştır. Disk difüzyon yöntemine göre antibiyogram yorumu dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olarak adlandırılmıştır. *Staphylococcus* spp. için ≥ 21 mm değeri, *Enterococcus* spp. için ≥ 23 mm, *S.pneumoniae* için ≥ 21 mm duyarlı olarak kabul edilmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile yapılan çalışmada da mikro dilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlar birbiriyle örtüşmektedir.

Çalışma sonunda elde edilen tüm verilere göre linezolid, çoğul dirençli suşlar da dahil klinik açıdan önemli olan tüm Gr(+) bakterilere karşı etkili sentetik bir ajan olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Gram pozitif koklara karşı linezolidin mikro dilüsyon yöntemiyle elde edilen *in vitro* aktivite

Organizma	(n)	MIK ($\mu\text{gr/ml}$)	
		MIK ₅₀	MIK ₉₀
MRSA	20	1	2
MSSA	20	2	2
MRKNS	150	0.5	1
MSKNS	80	0.5	2
<i>E.facealis</i>	70	1.5	2
<i>E.faceium</i>	40	1	2
<i>S.pneumoniae</i>	20	0.5	1

Çalışmada kullanılan 400 Gr(+) bakterileri suşları mikro dilüsyon yöntemiyle elde edilen MIK₅₀ ve MIK₉₀ değerlerinin *in vitro* aktivitesi Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. 400 Gram pozitif suşun Linezolid ve diğer antimikrobiyal ajanların aktivitesi

Organizma	Antimikrobiyal Ajan	MIK µgr/ml			MIK Yorumlama		
		Aralık	MIK 50	MIK 90	%Duyarlık	Standartları	
						S	R
MSSA	Linezolid	1-4	2	2	% 100	≤4	≥32
	Daptomisin	0.25-4	0.50	2	% 96	≤2	≥4
	Kinupristin-Dalfopristin	0.50-2	0.50	1	% 98	≤0.25	≥4
	Tigesiklin	0.50-2	0.50	1	% 98	≤0.25	≥4
	Penisilin	0.125-32	32	16	% 5	≤0.12	≥0.25
	Vankomisin	0.06-1	0.25	0.5	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.25-2	0.5	1	% 100	≤8	≥32
MRSA	Linezolid	0.5-2	1	2	% 100	≤4	≥32
	Daptomisin	0.25-2	0.25	0.50	% 75	≤0.25	≥2
	Kinupristin-Dalfopristin	0.12-2	0.50	0.75	% 100	≤4	≥32
	Tigesiklin	0.06-4	0.12	0.25	% 100	≤0.25	≥16
	Penisilin	0.06-0.25	0.06	0.12	-	0.06	≥0.25
	Vankomisin	0.12-1	0.25	0.5	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.06-2	1	2	% 100	≤4	≥32
MSKNS	Linezolid	0.25-4	0.5	2	% 100	≤4	≥32
	Daptomisin	0.5-2	0.25	1	% 100	≤4	≥16
	Kinupristin-Dalfopristin	0.25-2	0.75	0.50	% 100	≤0.50	≥8
	Tigesiklin	0.12-2	0.25	0.25	% 100	≤0.12	≥8
	Penisilin	0.5-32	16	16	-	≤0.12	≥0.25
	Vankomisin	0.06-2	0.5	1	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.06-4	1	2	% 100	≤8	≥32
MRKNS	Linezolid	0.25-1	0.5	1	% 100	≤4	≥32
	Daptomisin	0.25-4	0.50	0.50	% 100	≤0.25	≥16
	Kinupristin-Dalfopristin	0.25-2	0.75	0.50	% 100	≤0.50	≥8
	Tigesiklin	0.12-2	0.25	0.25	% 100	≤0.12	≥8
	Penisilin	>32	>16	>32	-	≤0.12	≥0.25
	Vankomisin	0.25-2	0.5	1	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.12-4	2	2	% 100	≤8	≥32
<i>S.pneumoniae</i>	Linezolid	0.25-1	0.5	1	% 100	≤2	≥16
	Daptomisin	0.12-4	2	2	% 100	≤8	≥32
	Kinupristin-Dalfopristin	0.25-1	0.5	1	% 100	≤2	≥16
	Tigesiklin	0.25-8	0.5	2	% 100	≤2	≥16
	Penisilin	0.12 - 1	0.12	1	% 60	≤0.06	≥2
	Vankomisin	0.06-0.5	0.25	0.50	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	-	-	-	-	-	-
<i>E.faecalis</i>	Linezolid	1-2	1.5	2	% 100	≤2	≥8
	Daptomisin	0.75-16	4	12	% 100	≤8	
	Kinupristin-Dalfopristin	-	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	0.12-2	0.50	2	% 100	≤2	≥8
	Penisilin	2-32	4	16	% 80	≤4	≥16
	Vankomisin	0.5-4	2	4	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.12-2	0.5	1	% 100	≤8	≥32
<i>E.faecium</i>	Linezolid	0.5-4	1	2	% 100	≤2	≥8
	Daptomisin	0.5-2	0.5	2	% 100	<1	≥8
	Kinupristin-Dalfopristin	0.12-4	1	2	% 100	≤0.50	≥8
	Tigesiklin	0.06	0.12	1	% 100	<0.06	≥16
	Penisilin	>32	>32	>32	-	≤4	≥16
	Vankomisin	0.25-4	2	4	% 100	≤4	≥32
	Teikoplanin	0.25-2	0.5	4	% 100	≤8	≥32

Tablo 4.2.'de çalışmada kullanılan yedi farklı antibiyotiğe karşı toplam 400 suşun MIK duyarlılık aralıkları, MIK₅₀ ve MIK₉₀ ve duyarlılık yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışılan antibiyotiklerin izolatlara göre MİK dağılımı

Organizma	Antimikrobiyal Ajan	Belirlenmiş MİK değerlerine göre izolat sayıları											
		0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
MSSA	Linezolid	-	-	-	-	8	10	2	-	-	-	-	-
	Daptomisin	-	-	1	2	6	8	2	1	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	-	-	-	5	4	8	3	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	-	2	2	4	4	6	2	-	-	-	-	-
	Penisilin	-	-	1	1	2	2	-	2	2	10	-	-
	Vankomisin	-	-	3	6	11	-	-	-	-	-	-	-
MRSA	Teikoplanin	-	-	-	8	8	4	-	-	-	-	-	-
	Linezolid	-	-	-	-	3	9	8	-	-	-	-	-
	Daptomisin	-	-	1	4	5	8	2	-	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	-	4	2	4	4	5	1	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	-	2	2	6	6	2	2	-	-	-	-	-
	Penisilin	-	-	-	-	-	-	-	1	2	2	15	-
MSKNS	Vankomisin	-	-	4	4	6	6	-	-	-	-	-	-
	Teikoplanin	-	1	-	5	5	7	2	-	-	-	-	-
	Linezolid	-	-	4	12	42	12	20	-	-	-	-	-
	Daptomisin	-	4	12	14	22	18	10	-	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	-	6	10	12	24	8	8	4	8	-	-	-
	Tigesiklin	-	8	14	28	20	10	-	-	-	-	-	-
MRKNS	Penisilin	-	-	-	12	-	4	-	8	8	48	-	-
	Vankomisin	-	4	-	24	42	15	5	-	-	-	-	-
	Teikoplanin	-	12	-	20	4	20	24	-	-	-	-	-
	Linezolid	-	-	28	90	20	8	4	-	-	-	-	-
	Daptomisin	-	-	8	28	35	56	14	9	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	-	28	14	28	28	35	8	6	3	-	-	-
<i>S.pneumoniae</i>	Tigesiklin	-	10	16	40	42	12	28	2	-	-	-	-
	Penisilin	-	-	-	-	-	-	5	12	12	11	110	-
	Vankomisin	-	8	2	44	56	40	-	-	-	-	-	-
	Teikoplanin	-	28	-	32	-	42	48	-	-	-	-	-
	Linezolid	-	-	1	6	9	4	-	-	-	-	-	-
	Daptomisin	2	8	8	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E.faecalis</i>	Kinupristin-Dalfopristin	-	-	-	2	9	5	4	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	-	2	6	9	3	-	-	-	-	-	-	-
	Penisilin	4	7	3	1	4	1	-	-	-	-	-	-
	Vankomisin	-	3	1	8	8	-	-	-	-	-	-	-
	Teikoplanin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Linezolid	-	-	-	-	-	48	18	4	-	-	-	-
<i>E.faecium</i>	Daptomisin	1	6	8	17	23	5	9	1	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	-	8	12	15	20	7	8	-	-	-	-	-
	Penisilin	-	-	-	-	-	-	8	20	24	10	8	-
	Vankomisin	-	-	-	30	34	6	-	-	-	-	-	-
	Teikoplanin	-	3	10	32	9	4	10	-	-	-	-	-
<i>E.faecium</i>	Linezolid	-	-	-	-	15	10	10	5	-	-	-	-
	Daptomisin	-	4	7	9	5	15	-	-	-	-	-	-
	Kinupristin-Dalfopristin	1	4	12	7	16	-	-	-	-	-	-	-
	Tigesiklin	-	7	14	6	11	2	-	-	-	-	-	-
	Penisilin	-	-	-	-	-	-	-	-	8	13	19	-
	Vankomisin	-	-	-	8	9	15	7	1	-	-	-	-
Teikoplanin	-	-	7	11	2	20	-	-	-	-	-	-	

Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin izolatlara göre MİK dağılımı Tablo 4.3.'te bildirilmektedir.

Tablo 4.4. Disk difüzyon yöntemiyle antibiyogram yorumu

		MRSA	MSSA	MRKNS	MSKNS	<i>E.fecalis</i>	<i>E.faceium</i>	<i>S.pneumonia</i>
Linezolid	Duyarlı	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100
	Orta Duyarlı	-	-	-	-	-	-	-
	Dirençli	-	-	-	-	-	-	-
Daptomisin	Duyarlı	% 90	% 95	% 86	% 92	% 90	% 82	% 86
	Orta Duyarlı	% 8	% 4	% 10	% 5	% 6	% 8	% 12
	Dirençli	% 2	% 1	% 4	% 3	% 4	% 10	% 2
Kinupristin- Dalfopristin	Duyarlı	% 89	% 86	% 95	% 86	-	% 84	% 78
	Orta Duyarlı	% 6	% 4	% 4	% 10	-	% 10	% 26
	Dirençli	% 5	% 10	% 1	% 4	-	% 6	% 6
Tigesiklin	Duyarlı	% 100	% 98	% 94	% 94	% 92	% 96	% 95
	Orta Duyarlı	-	% 2	% 3	% 5	% 5	% 3	% 2
	Dirençli	-	-	% 3	% 1	% 2	% 1	% 1
Penisilin	Duyarlı	-	% 5	-	% 5	-	% 40	% 60
	Orta Duyarlı	-	% 12	-	% 15	-	% 40	% 15
	Dirençli	% 100	% 83	% 100	% 80	% 100	% 20	% 25
Vankomisin	Duyarlı	% 97	% 88	% 91	% 88	% 84	% 85	% 90
	Orta Duyarlı	% 1	% 10	% 4	% 10	% 12	% 10	% 6
	Dirençli	% 2	% 2	% 5	% 2	% 4	% 5	% 4
Teikoplanin	Duyarlı	% 98	% 95	% 92	% 92	% 90	% 82	% 86
	Orta Duyarlı	% 1	% 3	% 4	% 5	% 6	% 12	% 12
	Dirençli	% 1	% 2	% 4	% 3	% 4	% 6	% 2

Tablo 4.4.'te disk difüzyon yöntemiyle antibiyogram yorumu gösterilmektedir. Antibiyotik yorumu yapılırken CLSI standartları göz önüne alınmıştır. Buna göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak antibiyotik yorumu gerçekleştirilmiştir.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA

Gram pozitif infeksiyonlara neden olan patojenlerin değişen paterni ve antimikrobiyal direncin artması tedavi seçenekleriyle ilgili sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle metisilin dirençli stafilokok, penisilin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterekok gibi Gram pozitif bakterilerdeki artış yeni antibiyotiklere olan ihtiyacı arttırmıştır. Bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden biri de linezolidir [57].

Staphylococcus cinsi içinde yer alan mikroorganizmalar arasında *Staphylococcus aureus* en önemli insan patojenleri arasındadır. Aynı zamanda insanlardan izole edilen kökenler arasında tek koagülaz oluşturan türdür. Toplum kökenli MRSA ve nozokomiyal MRSA izolatları birbirinden farklıdır. Toplum kökenli suşlar genellikle diğer antibiyotiklere duyarlı, nozokomiyal suşlar ise tipik olarak birçok ilaca dirençlidir [58].

Stafilokoklarda penisiline direnç beta-laktamazlara bağlıdır ve beta-laktam halkası parçalanarak etkisiz hale gelir. Günümüzde nozokomiyal stafilokok izolatlarının %95'inden fazlası beta-laktamaz üretmektedir. Bununla birlikte beta-laktamaz yapmayan suşlarda penisilinin MİK değerlerinin genellikle yüksek olması bu antibiyotiklerin stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasını sınırlamaktadır [59].

Çalışmamızda penisilin aktivitesi, MSSA ve MSKNS gruplarında %5 oranında duyarlılık, MRSA ve MRKNS gruplarında ise %100 dirençli olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu veriler Türkiye'de yapılmış birçok çalışmayla benzerlik göstermekte olup, bir iki parametre sapma göstermiştir. Uybarlı ve arkadaşları

çalışmasında penisiline karşı, MSSA grubunda %4 duyarlılık, MSKNS grubunda ise %13 duyarlılık elde etmiştir. MRSA ve MRKNS gruplarında ise %100 penisiline dirençli suşlar elde edilmiştir [60]. Arıdoğan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda MSSA ve MSKNS grubunda penisiline duyarlılık olarak %12 MRSA ve MRKNS gruplarında ise %100 penisilin direnç oranı bildirmişlerdir [61]. Değerli ve ark. MSSA'da %15 duyarlılık oranı, MRSA 'da ise %100 direnç oranı bildirmiştir [62].

Reidel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Avrupa'da en çok reçetelenen ilacın penisilin olduğunu saptamış, ayrıca geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının güney Avrupa ülkelerinde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir [63]. Geniş spektrumlu antibiyotik tüketimi sonucu ortaya çıkan dirençli oral flora, kolonize olan *S.pneumoniae* suşlarının penisilin direnci kazanımını kolaylaştırmaktadır [64].

Ocak 2008'de, CLSI rehberinde *S.pneumoniae* suşlarında parenteral penisilin için infeksiyonun lokalizasyonuna göre yeni sınır değerler yayınlanmıştır. Imöhl ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre, yeni sınır değerler menenjit dışı olgularda saptanan direnç oranlarının düşmesine neden olurken, menenjit suşlarında direnç oranında artışa neden olmuştur. Daha önce orta düzey dirençli olarak nitelendirilen menenjit etkeni suşlar yeni kriterlere göre dirençli olarak adlandırılmıştır [65].

Tigesiklin, tetrasiklinlerin semisentetik analogu olan glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Bazı bakterilerin çoklu ilaç transport sistemleri MIK değerlerinde dört kat artışa neden olmakla birlikte tigesikline karşı direnç sağlayamamaktadır [66]. Ancak bir çalışmada MATE efluks pompası ailesinin toksik bileşiklerin ve yeni ilaçların hücre dışına atılmasında etkili olabileceği ve *S.aureus* suşlarında tigesiklin duyarlılığında azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir [67].

2009 yılında yapılan Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) çalışmasında, tigesiklinin Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmlarda mükemmel etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir [68]. Florescu ve ark. MRSA'nın neden olduğu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında tigesiklin oranının vankomisine benzer olduğunu bildirmiştir [69]. Kaya ve ark. 60 MRSA suşundan sadece birinin tigesiklin MİK duyarlılık sınırı üzerinde olduğunu bildirmişlerdir [70]. Kandemir ve ark. deneysel MRSA osteomyelitinde tigesiklinin teikoplanine alternatif olabileceğini belirtmiştir [71]. Hope ve ark. bakteriyemilerden izole edilen MRSA ve MRKNS suşlarında tigesiklin mükemmel etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir [72].

Yapılan taramalarda tigesikline dirençli Stafilokok suşu bildiren iki literatüre rastlanmıştır. Bunlar birinde toplam 2610 suş içinde bir *S. haemolyticus* suşu tigesikline dirençli bulunmuştur [73]. Diğeri ise 1989 toplum kaynaklı MRSA suşunun %1.8'inde tigesikline direnç saptanmıştır [74].

İspanya'da Betriu ve ark. linezolid ve tigesikline dirençli MRSA suşu saptamamışlar ve MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 1 ve 0.5 µg/ml olarak bulmuşlardır [75]. Hollanda'dan Milatovic ve ark. ise bu değerleri sırasıyla 4 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak tespit etmiştir [76]. Hseuh ve ark. Taiwan'da nozokomiyal kaynaklı MRSA suşları ile yaptıkları çalışmada ise linezolid ve tigesiklin için MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 2 ve 0.5 µg/ml olarak saptamışlardır [77]. Fritsche ve ark. hastahane ve toplumsal kaynaklı MRSA suşları ile yaptıkları çalışmada linezolid ve tigesiklinin MİK₉₀ değerlerini sırasıyla 2 ve 0.5 µg/ml olarak bildirmişlerdir [78].

Hoban ve ark. TEST programı bünyesinde 11 ülkeden, 6.792 Gram pozitif ve Gram negatif bakteri üzerinde değişik antibiyotiklerin *in vitro* aktivitesini incelemişler ve inceleme sonucunda 348 MRSA suşunda linezolid ve tigesiklin MİK₉₀ 2 µg/ml ve 0.25 µg/ml olarak tespit etmişlerdir [79]. Benzer bir çalışma Bouchillon ve ark. ise bu oranları 4 µg/ml ve 0.5 µg/ml olarak bulmuştur [80]. Arslan ve ark. çalışmasına

göre MRSA suşlarında linezolid için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.5 µg/ml ve 1 µg/ml olarak bulunmuştur. Tigesiklin için bu değerler sırasıyla 0.094 µg/ml ve 0.25 olarak elde edilmiştir [81].

Kinupristin-dalfopristin semi sentetik streptogramin türevlerinin 30:70 oranında sabit karışımından elde edilen ilk enjektabl streptogramin kombinasyonudur. Yavuz ve ark. 100 MSSA ve 100 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada konjunktiva sürüntüsünden izole edilen bir MRSA suşunun kinupristin-dalfopristine dirençli olduğunu bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda kinupristin-dalfopristin %5 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir [82].

Yurt dışındaki çalışmalarda kinupristin-dalfopristine direnç bulunmadığı, vankomisine ilk alternatif ilaç olduğu, MRSA tedavisinde alternatif seçenek olduğunu belirtmişlerdir [83,84]. Millian ve ark. MRSA suşlarında kinupristin-dalfopristine %25 oranında direnç saptamışlardır [85]. *E.faecium*'un kinupristin-dalfopristin direnci SENTRY çalışmasında Kuzey Amerika'da %0.6, Avrupa'da %10 olarak bildirilmiştir [86].

Yenişehirli ve ark. yapmış olduğu çalışmada kinupristin-dalfopristin direnci *E.faecium* suşlarında %7.3 olarak gözlenirken, *E.faecalis* suşlarında %72.9 olarak belirlemiştir [87]. Yapılan birçok çalışmada *E.faecalis* izolatlarının *E.faecium* izolatlarına göre kinupristin-dalfopristine daha az duyarlı olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi *E.faecalis* izolatlarının kinupristin-dalfopristine intersenk olark dirençli olmasıdır [88].

Daptomisin ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 260 MRSA suşunda daptomisine %0.4 direnç saptandığı bildirilmiştir [89]. MRSA suşlarında daptomisine direncin MİK 2µg/ml olduğunu bildiren tek çalışmaya rastlanmıştır [90]. Steinkraus ve ark. ABD'de beş yıllık bir sürede vankomisin, linezolid,

daptomisin ve oksasilin MİK değerlerinin değişimini araştırdıkları çalışmada daptomisin için MİK değerlerinin ortalama MİK değerinden belirgin bir azalma gosterdiğini belirtmiştir [91]. Gram pozitif infeksiyonların tedavisi için daptomisin uygun bir antibiyotiktir [92].

İlk kez 1956 yılında klinik kullanıma giren ve glikopeptid bir antibiyotik olan vankomisin, stafilokoklarda metisiline direnç oranlarının artmasıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Vankomisin özellikle periton diyalizi, hemodiyaliz, katater ve implantlı hasalar gibi çoğul dirençli Gram pozitif türlerle infeksiyon için risk altında olan hastalarda terapötik ve profilaktik amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak stafilokoklardaki direnç gelişiminin temel nedeni bu bakterilerin ilaçlara hızlı uyum göstermesini sağlayan genetik çok yönlülük olduğundan dolayı kısa sürede vankomisine de direnç artmış ve yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaya başlanmıştır [59].

Vankomisin ve teikoplanin, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde öncelikli seçilecek ilaçlar arasındadır. Teikoplanin vankomisinden daha büyük bir moleküldür. Yan etkilerinin az olması ve kullanım kolaylığı nedenleri ile vankomisine göre daha avantajlıdır [93].

Çalışmamızda vankomisin için MİK aralığı $<0.06 \mu\text{gr/ml}$ ile $1 \mu\text{gr/ml}$ arasında bulunmuştur. Del ene ve ark. vankomisin değerlerini $0.03 \mu\text{gr/ml}$ ile $1 \mu\text{gr/ml}$ arasında bildirmiştir. gn ve ark. [94], Kökoğlu ve ark. [95], ngen ve ark. [96], Fidan ve ark. [93] stafilokok suşlarında vankomisin direnci saptamadıklarını bildirmişlerdir. Vankomisin için elde ettiğimiz sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu olup, bizim çalışmamızda da hiçbir grupta vankomisin direnci gözlenmemiştir.

Teikoplanin için MİK aralığı ≤ 0.06 $\mu\text{gr/ml}$ ile 4 $\mu\text{gr/ml}$ olduğu tespit edilmiştir. Teikoplanin için benzer sonuçlar Tubau ve ark. [97], Johnson ve ark. [98], Ögünç ve ark. [94], Değerli ve ark. [62] tarafından da bildirilmiştir.

Araştırmamızda teikoplanin MİK₅₀ için MSSA değeri 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, MRSA değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MSKNS değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MRKNS değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$ olarak saptanırken, MİK₉₀ için MSSA değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MRSA değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MSKNS değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MRKNS değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$ saptanmıştır. Çalışmamızdaki elde edilen *E.faecalis* ve *E.faecium* için MİK₅₀ değeri 0.25 $\mu\text{gr/ml}$, MİK₉₀ değeri 0.5 $\mu\text{gr/ml}$ elde edilmiştir. Sonuçlarımız bugüne kadar yapılan diğer çalışmalar ile uyum içerisindedir.

İsveçte yoğun bakım ünitesinden izole edilen enterokoklar üzerinde yapılan bir çalışmada *E.faecalis* suşlarının tamamı vankomisin, teikoplanin ve linezolidde duyarlı bulunmuş, *E.faecium* suşlarında ise vankomisin direnci %1.4 bulunurken teikoplanin ve linezolid direncine rastlanmadığı rapor edilmiştir [99]. İngiltere’de yapılan benzer bir çalışmada *E.faecalis* suşlarının %3’ü, *E.faecium* suşlarının %18’i vankomisin dirençli olarak rapor edilmiştir [100]. 8 Avrupa ülkesini kapayan çok merkezli bir çalışmada vankomisin direnci *E.faecalis* izolatlarında %0.8, *E.faecium* izolatlarında %2.1 olarak bildirilmiştir [101]. Yazgı ve ark. rektal sürüntü örneklerinden izole ettikleri 13 vankomisin dirençli enterokok suşunun tamamının linezolidde duyarlı olduğunu bildirmiştir [102].

Nozokomiyal kaynaklı Gram pozitif infeksiyonlarda antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı sonucunda bakteriler direnç mekanizmaları geliştirmiş ve bu nedenle bu ilaçlara duyarlılık gittikçe azalmıştır. İlaçlara karşı azalan duyarlılık alternatif tedavileri sınırlı hale getirmiştir. İnsanoğlunun farklı tedavi yöntemleri geliştirmek istemesiyle artan farmasötik çalışmalar yeni antibiyotiklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İşte bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden bir tanesi de linezolidir.

Linezolid üyesi olduğu oksazolidinon grubunun ilk üyesidir. Tamamen sentetik olan linezolidin Gram pozitif bakterilere daha önceden var olan özel direnç genleri bulunmamaktadır. Gram pozitif bakterilerin %90'ı 4mg/L altındaki konsantrasyonlarda inhibe olmaktadır [28].

Zeynep Kamil Hastanesi yenidoğanda vankomisine dirençli enterokok menenjitin linezolid ile tedavisi yapılmıştır [103]. Cercenado ve ark. vankomisin direncinden bağımsız olarak tüm enterokok suşlarına linezolidin MİK değerini 1-2 mg/L olarak bulmuşlardır [104].

Kanada da yapılan bir çalışmada linezolid kullanıma sunulmadan önce izole edilen enterokokları da içine alan çeşitli Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği araştırılmış ve dirençli izolatlarla rastlanışmamıştır [105]. Jones ve ark. 2002 yılında diyabetli bir hastadan linezolid tedavisine başlamadan önce kan kültüründen izole ettikleri *E.faecium* suşunda spontan mutasyon sonucu gelişmiş linezolid direnci saptamışlardır [106]. İngiltere'de ise linezolid almakta olan hastalardan tedavi sırasında izole edilen iki *E.faecium* ve bir *E.faecalis* suşunda direnç geliştiği saptanmıştır [107].

Linezolide karşı spontan mutasyon sonucu direnç gelişimi olasılığı oldukça düşük olmasına karşın linezolidin suboptimal dozlarda kullanılmasının dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabileceği belirtilmiştir [108]. Gülhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada MRSA suşlarına karşı direnç bulunamamıştır. Benzer şekilde yurdumuzda yapılan çalışmalarda da MRSA suşlarında linezolid direnci gösterilmemiştir [109,110,111,112]. Yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda linezolide karşı VRE ve MRSA'da direnç bildirilmiştir [113,114,115,116].

Çalışmamızda linezolidin MİK aralığı 0.25 µgr/ml ila 4 µgr/ml arasında belirlenmiştir. Cuny ve ark. [117], Johnson ve ark. [96], Tubau ve ark. [97] MİK

aralığını 0.5 µgr/ml ile 4 µgr/ml arasında belirlerken, Rybak ve ark. [118], Kaatz ve ark. [119] MİK aralığını 0.5 µgr/ml ile 8 µgr/ml arasında olduğunu bildirmiştir.

2001 yılında 7 Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen ortak bir çalışma ile MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin 1 µgr/ml ile 4 µgr/ml arasında değiştiği tespit edilmiştir [120]. Bizim yaptığımız çalışmamada da, sonuçlar bu değerler arasında olup literatür bilgileriyle uyumludur.

S.pneumoniae, “Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology”nin sınıflanmasında fakültatif anaerop gram pozitif koklar arasında yer alan Streptococcus cinsinin bir türüdür. *S.pneumoniae* son 20 yıldan önce tüm antibiyotiklere duyarlı bir bakteri olarak bilinmekteydi. Sadece bazı suşlar tetrasikline karşı direnç göstermekteydi. Günümüzde ise birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmış bir bakteridir. Özellikle penisiline karşı gösterdiği ve giderek artmakta olan direnci, diğer antibiyotiklere karşı direnci ile paralellik göstermektedir. Penisilin direncine sebep olan genetik metaryal beta-laktam grubu diğer antibiyotikler ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere karşı da direnç gelişimine neden olmaktadır [121].

Üst ve alt solunum yolu ineksiyonları, menenjit, pnömoni, bakteremi ve endokardit gibi infeksiyonların başlıca sebebi olan *S.pneumoniae*’nin penisiline olan direnci ilk kez 1967 yılında tespit edilmiştir [122]. Hacettepe Üniversitesi’nde çocuk hastalara ait pnömokok suşlarında yapılan iki ayrı çalışmada penisiline orta ve yüksek düzeyde direnç saptanırken, yine aynı hastaneden Kanra ve ark. yaptığı çalışmada yüksek düzeyde penisilin direnci bildirilmemiştir. Bunun nedeni olarak diğer çalışmalarda alınan örneklerin sık antibiyotik kullanım öyküsü olan çocuklardan izole edilmesi olabilir [123].

Beta-laktam grubu dışında pnömokokal hastalıklar için klinik kullanımdaki en etkin antibiyotik vankomisindir. Çalışmamızdaki en yüksek vankomisin MİK değeri 0.5

$\mu\text{gr/ml}$ 'dir ve tüm pnömokok kökenlerine duyarlı olduğu görülmektedir. ABD'de 1999-2000 yılları arasındaki 1531 pnömokok izolatu arasında yapılan çalışmada vankomisin MIK düzeyleri penisilin direncinden etkilenmeksizin $1 \mu\text{gr/ml}$ olarak bulunmuştur [124]. ABD'de yapılan Noskin ve ark. ait olan çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Avrupa ülkelerinde yapılan farklı çalışmalarda vankomisin MIK değerlerinin ABD'de yapılan çalışmalara göre daha düşük olduğu gözlenmektedir. Örneğin İtalya [125], Polanya [126], Hollanda [127] ve İspanya'daki [97] çalışmalarda sırasıyla MIK_{50} ve MIK_{90} değerleri, $0.12 \mu\text{gr/ml}$, $0.25 \mu\text{gr/ml}$; $0.5 \mu\text{gr/ml}$, $0.5 \mu\text{gr/ml}$; $0.5 \mu\text{gr/ml}$, $0.75 \mu\text{gr/ml}$ değerlerindedir.

Linezolidin *in vitro* spektrumunu ve aktivitesini değerlendirmek amacıyla Avrupa'nın 13 ülkesinden 41 tıbbi merkezin katıldığı geniş çaplı ve hasta kontrollü surveyans çalışmasında (ZAPS: Zyvox antimicrobial potency study) linezolid için MIK_{90} değeri $1 \mu\text{gr/ml}$ bulunmuştur [128]. Çalışmamızda kullandığımız linezolid *in vitro* etkinliği ile tüm pnömokoklara karşı etkin bulunmuştur. Elde edilen MIK değerleri de literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir.

İdrar yolu enfeksiyonları ve bakterimelerde sık elde edilen enterokok cinsi olan *E.faecalis* ve *E.faecium* geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle direnç mekanizmalarını geliştirerek tedavide problemler yaratmaya başlamıştır. Çalışmamızda kullanılan Enterokok türlerinde vankomisin direnci %84 oranında tespit edilirken, penisilin direnci *E. faecium* %20, *E.faecalis* 'te % 100 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan araştırmalardan Kocabeyoğlu ve ark. 80 *Enterococcus faecalis* suşundan %46'sının penisiline dirençli olduğunu bildirmiştir [129]. Meric ve ark. yaptıkları çalışmada *E.faecalis* suşlarında penisilin direncini %10, *E.faecium* suşlarında ise %74 olarak tespit etmiştir [130].

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz 70 *E.faecalis* ve 40 *E.faecium* suşundan 60 suş vankomisine dirençli olarak tespit edilmiş olup vankomisin duyarlı ve dirençli tüm

izolatlara karşı etkin MİK düzeyi ≤ 4 $\mu\text{gr/ml}$ olarak elde edilmiştir. *E.faecalis* MİK₅₀ 0.25 $\mu\text{gr/ml}$, MİK₉₀ 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, *E.faecium* için MİK₅₀ 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, MİK₉₀ 1 $\mu\text{gr/ml}$ bulunmuştur.

Avrupa ülkelerinin katılımı ile gerçekleştirilen geniş kapsamlı bir çalışmada vankomisine duyarlı 316 entrekok suşunda teikoplanin MİK₅₀ düzeyi 0.12 $\mu\text{gr/ml}$ MİK₉₀ 0.5 $\mu\text{gr/ml}$ olarak bulunmuştur [128]. Çalışmamızdaki *E.faecalis* için teikoplanin MİK₅₀ 0.25 $\mu\text{gr/ml}$, MİK₉₀ 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, *E.faecium* için MİK₅₀ 0.25 $\mu\text{gr/ml}$, MİK₉₀ 0.5 $\mu\text{gr/ml}$ bulunmuştur.

Çalışmamızda kullanılan antibiyotikler ile elde edilen tüm sonuçlar literatür bilgisiyle uyumlu olup linezolid antibiyotiğinin klinik açıdan önemli olan Gram pozitif bakterilere karşı etkin olduğu tespit edilmiştir. 2005 yılından başlanmak üzere ticari olarak günümüzde de kullanmaya devam edilen linezolid antibiyotiği ile yapılan tedavilerde %100 başarı elde edildiği görülmüştür.

BÖLÜM 6. SONUÇ

Sık ve geniş çapta antibiyotik kullanımı gerek nozokomiyal gerek toplum kökenli Gr (+) bakterilerin artan çoklu direnç suşlarının yayılımını kolaylaştırırken aynı zamanda tedaviyi güçleştiren önemli faktörlerden biri olmaktadır. Kazanılan direnç genleri bakteriye antibakteriyel ilaçları yıkan enzimleri üretme, ilacın intrasellüler hedefine ulaşmayı engelleyen effluks sistemini geliştirme, ilacın hedef yerinde modifikasyon yapma veya ilacın etkisini baskılayan alternatif metabolik yol üretebilme yeteneği kazandırabilir. İnsanoğlunun bakterinin kazanmış olduğu direnç mekanizmalarını yıkma çabası ile gelişen farmosötik çalışmalar günümüzde de kullandığımız bir çok antibiyotiğin doğuşuna ortam hazırlamıştır.

Food Drug Administration (FDA) tarafından kullanım onayı alınan linezolid'in Gram pozitif bakteriler üzerinde önemli etkileri bulunmuştur. Çalışmamızda Linezolidin incelenen tüm stafilokok, enterokok ve pnömokok suşlarına karşı %100 oranında *in vitro* etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Çapraz direnç göstermeyen Linezolid stafilokoklarda metisiline, enterokoklarda vankomisine, pnömokoklarda ise penisiline direncinin linezolidin MIK_{50} ve MIK_{90} değerlerini etkilemediği gözlenmiştir.

Linezolid MIK_{50} için MSSA değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MRSA değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MSKNS değeri 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, MRKNS değeri 0.5 $\mu\text{gr/ml}$ olarak saptanırken, MIK_{90} için MSSA değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MRSA değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MSKNS değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$, MRKNS değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$ saptanmıştır.

Streptococcus pneumoniae için Linezolid'in MIK_{50} değeri 0.5 $\mu\text{gr/ml}$, MIK_{90} değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$ olarak bulunmuştur.

Enterococcus faecalis için Linezolid'in MIK_{50} değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MIK_{90} değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$ olarak hesaplanırken, Enterococcus faecium için Linezolid'in MIK_{50} değeri 1 $\mu\text{gr/ml}$, MIK_{90} değeri 2 $\mu\text{gr/ml}$ olarak hesaplanmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] DİREN, Ş., Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi, İstanbul, Sempozyum Dizisi 33: 19-24, 2002.
- [2] KANAN, B., AKŞİT, F., KİREMİTÇİ, A., Gram Pozitif Koklara Karşı Linezolidin *In Vitro* Aktivitesinin Değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 36 (1): 25-30, 2006.
- [3] GOLD, HS., MOLLERİNG, RC., Antimicrobial Drug Resistance, N Engl J Med, 335: 1445-1453, 1996.
- [4] <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/canlilar/monera/antibiyotik.htm>
- [5] GÖRENEK, L., Antibiyotik Direnç Mekanizmaları, Gata İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mik. AD Semineri, 2004.
- [6] VAHABOĞLU, MH., Antibiyotik Direnç Mekanizmaları, Klimik Derg, 6 (1): 6-8, 1993.
- [7] <http://jb.asm.org/content/vol191/issue3/images/small/zjb0030984590001.gif>
- [8] DEMİR, N., Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Fakültesi, 2006.
- [9] ABRAHAM, EP., CHAIN, EI., An Enzyme From Bacteria Able to Destroy Penicilin, Nature, 146-837, Londra, 1940.
- [10] <http://www.bmb.leeds.ac.uk/mbiology/ug/ugteach/gene2020/lactamase.gif>
- [11] MAYER, KH., OPAL, SM., MEDEİROS, AA., Mechanisms of Antibiotic Resistance, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disaeses. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 212-225.

- [12] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7d/Chloramphenicol-2D-skeletal.png/220px-Chloramphenicol-2D-skeletal.png>
- [13] YÜCE, A., Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları, Klimik Dergisi, 14 (2): 41-46, 2001.
- [14] NİKAİDO, H., Preention of Drug Aecess to Bacterial Targets: Permeability Barriers and Active Efflux, Science 264: 382-388, 1994.
- [15] ACAR, A., Antibiyotikler ve Direnç Mekanizmaları, Türk İnfeksiyon Dergisi, Asistan Seminerleri, 1998.
- [16] The Joshua Lederberd Papers, Transduction, Plasmids and the Foundation of Biotechnology, National Library of Medicine's Profiles in Science.
- [17] [http://img.search.com/thumb/4/42/Plasmid_replication_\(english\).svg/400px-Plasmid_replication_\(english\).svg.png](http://img.search.com/thumb/4/42/Plasmid_replication_(english).svg/400px-Plasmid_replication_(english).svg.png)
- [18] <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n1/images/nrmicro1325-f2.jpg>
- [19] <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/genbio/transposons.JPG>
- [20] WALKER, SE. et al, Tyramine content of previously restricted foods in monoamine oxidase inhibitör diets, Journol of Clinical Psychopharmacology 16(5):383-388,1996.
- [21] DEMİRTÜRK, N., DEMİRTÜRK, T., Antibiyotiklerde Direnç Sorunu, Kocatepe Tıp Dergisi, 5:17-21, 2004.
- [22] LEBLEBİCİOĞLU, H., USLUER, G., ARMAN, D., ULUSOY, S., Yeni Antibiyotikler, Ankem Derg, 20 (2): 108-111, 2006.
- [23] KANAN, B., Gram Pozitif Bakterilere Karşı İn Vitro Linezolid Aktivitesinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Fakültesi, Eskişehir, 2002.
- [24] AL-TATARI, H., ABDEL HAQ, N., CHEARSKUL, P., ASMAR, B., Antibiotics for Treatment of Resistance Gram Positive Coccal Infections, Ind J Pediatr 73 (4):323-334, 2006.
- [25] ARMAN, D., Dirençli Gram Pozitif Kok İnfeksiyonları: Kullanımdaki Tedavi Seçenekleri, Ankem Derg, 22 (Ek 2) : 287-296, 2008.

- [26] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/ea/Linezolid_showing_oxazolidinone_pharmacophore.svg/800px-Linezolid_showing_oxazolidinone_pharmacophore.svg.png
- [27] FUNG, HB., KIRSCHENBAUM, HL., OJEFITIMI, OB., Linezolid: An Oxazolidinone Antimicrobial Agent, *Clin Ther* 23: 356-391, 2001.
- [28] MOELLERING, RC., Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial, *Ann Intern Med*, 138: 135-142, 2003.
- [29] <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/30s.gif>
- [30] FRENCH, G., Linezolid, *IJCP* Jan/Feb 55 (1): 59-63, 2001.
- [31] <http://www.vcharkarn.com/uploads/8/8977.gif>
- [32] ANDERGG, TR., SADER, HS., FRITSCHKE, TR., ROSS, JE., JONES, RN., Trends in Linezolid Susceptibility Patterns: Report From The 2002-2003 Worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program, *Int J Antimicrob Agents* 26 (1) :13-21, 2005.
- [33] KÜÇÜKBAYRAK, A., ÖZDEMİR, D., İki Yeni Protein İnhibitörü: Linezolid ve Streptograminler (Kinopristin/Dalfosprustin), *İnfeksiyon Dergisi*, 20(2): 145-151, 2006.
- [34] BOZDOĞAN, B., APPELBAUM, PC., Oxazolidinones: Activity Mode of Action and Mechanism of Resistance, *Int J Antimicrob Agents* 23: 113-119, 2004.
- [35] ROSS, JE., ANDEREGG, TR., SADER, HS., FRITSCHKE, TR., JONES, RN., Trends in Linezolid Susceptibility Patterns in 2002: Report Form The World Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52:53-58, 2005.
- [36] ROCHE, İnfeksiyon Hastalıkları: Gram pozitif bakteriler: 3, Cilt 5, Sayı 3, Temmuz-ağustos- Eylül, 2002.
- [37] ROCHE, İnfeksiyon Hastalıkları: Gram pozitif bakteriler: 2, Cilt 5, Sayı 2, Nisan-Mayıs-Haziran, 2002.
- [38] ROCHE, İnfeksiyon Hastalıkları: Gram pozitif bakteriler: 1, Cilt 5, Sayı 1, Ocak-Şubat-Mart, 2002.
- [39] BAKIR, M., Pediatriye yeni problemler: Yeni Antibiyoterapi Yaklaşımları, *Ankem Derg*, 20 (1) :61-64, 2006.

- [40] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/9/93/Structure_of_Daptomycin.gif
- [41] ÖKSÜZ, L., GÜRLER, N., Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Son Yıllarda Kullanına Giren Antibiyotiklere İn-Vitro Duyarlılık Sonuçları, *Ankem Derg*, 23 (2) :71-77, 2009.
- [42] ÖZTÜRK, R., Yeni Anti-Gram Pozitif Antibiyotikler, *Ankem Derg* 21 (ek 2): 34-39, 2007.
- [43] FALAGAS, ME., GIANNAPOULOU, KP., NTZIORA, F., VARDAKAS, KZ., Daptomycin for Endocarditis and/or Bacteraemia: A Systematic Review of The Experimental and Clinical Evidence, *J antimicrob Chemother*, 60 (1) : 7-19, 2007.
- [44] <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/2009/images/c120138-50-3.gif>
- [45] ÜNAL, S., MRSA problemi, *Ankem Derg*, 23 (Ek 2): 1-12, 2009.
- [46] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/71/Tigecycline.svg/800px-Tigecycline.svg.png>
- [47] <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Penicillin-G.png>
- [48] DÖKMECİ, İ., Antibakteriyel İlaçlar, In: *Farmakoloji Temel Kavramlar*, Nobel Tıp Kitapevi, 825-1008, Edirne 2007.
- [49] <http://quiprona.files.wordpress.com/2009/11/vancomycin.gif>
- [50] http://www.iit.it/images/stories/drug_discovery/pharmhistory/Teicoplanin.png
- [51] National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition*, NCCLS document M100-S13 (M7). NCCLS, Wayne, PA USA 2003.
- [52] KONEMAN, EW., ALLEN, SD., JANDA, WM., SCHRECKANBERGER, PC., WINN, WC. eds. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Fourth ed. Philadelphia: JB Lippincott, 431-467, 1992.
- [53] MURRAY, PR., BARON, EJ., PFALLER, MA., TENOVER, FC., YOLKEN, RH., *Antimicrobial Agents and Susceptibility Testing: Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion*, In: *Manuel of Clinical Microbiology*. Ed: Patrick R Murray. ASM Press 7th eds. Washington DC 1526 – 1544, 1999.

- [54] Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 15th ed., Approved Standard M2-A8, CLSI, Villanova, Pa 2005.
- [55] Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 15th ed., Approved Standard M7-A6, CLSI, Villanova, Pa 2005.
- [56] BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Discs
- [57] KORTEN, V., Linezolid, *Ankem Derg*, 18 (Ek 2): 178-180, 2004.
- [58] GÖKSEL, S., *Stafilococcus aureus*: Mikrobiyoloji, Patogenez ve Epidemiyoloji, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 5 (3), 2002.
- [59] YILDIZ, O., AYGEN, B., Stafilokokların Antibiyotik Duyarlılığı ve Direnç Sorunu, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*, 5 (3), 2002.
- [60] URBALI, A., ÖZGENÇ, O., ERDENİZMENLİ, M., ARI, A., KURUÜZÜM, Z. ve ark, Stafilokokların Metisilin Direnci ve Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 12 (2): 108, 1998.
- [61] ARIDOĞAN, A., ATASEVER, L., BAL, Ç., Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Dirençleri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 34: 20-23, 2004.
- [62] DEĞERLİ, K., ÖZBAKKALOĞLU, B., SÜRÜCÜOĞLU, S., SEZGİN, C., KURUTEPE, S., Klinik Örneklerden Soyutlanan *S.aureus* Suşlarının Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 13(2): 98, 2004.
- [63] REİDEL, S., BEEKMANN, SE., HEİLMANN, KP. et al, Antimicrobial Use in Europe and Antimicrobial Resistance in *S.pneumoniae*, *Eur J Micobiol Infect Dis*, 26 (7):485-490, 2007.
- [64] DAĞAN, R., KLUGMAN, KP., Impact of Conjugate Pneumococcal Vaccines on Antibiotic resistance, *Lancet Infect Dis*, 8(12): 785-795, 2008.
- [65] IMOHL, M., REİNERT, RR., LINDEN, M., New Penicilin Susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and Their Effects on Susceptibility Categorization in Germany (1992- 2008), *Int J Antimicrob Agents*, 34 (3):271-273, 2009.
- [66] PULLUKÇU, H., ULUSOY, S., Tigesiklin, 13 (Ek 3):3-16, 2008.

- [67] ZHANEL, GG., KARLOWSKY, JA., RUBINSTEIN, E., HOBAN, D., Tigecycline: A Novel Glycylcycline Antibiotic, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 4(1):9-25, 2006.
- [68] BOUCHILLON, SK., IREDELL, JR., BARKHAM, T., LEE, K., DOWZICKY, MJ., Comparative Activity of Tigecycline and Other Antimicrobials Against Gram Negative and Gram Positive Organisms Collected From Asia Pacific Rim as Part of The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST), *Int J Antimicrob Agents* 33(2):130-136, 2009.
- [69] FLORESCU, I., BEURAN, M., DIMOW, R. et al, Efficacy and Safety of Tigecycline Compared with Vancomycin or Linezolid for Treatment of Serious Infections with Methicillin-Resistant *S.aureus* or Vancomycin – Resistant Enterococci, a Phase 3, Multicentre, Double-Blind, Randomised Study, *J Antimicrob Chemother*, 62 (Suppl 1):17-28, 2008.
- [70] KAYA, O., AKÇAM, FZ., TEMEL, EN., In Vitro Activities of Linezolid and Tigecycline Against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Strains, *Microb Drugs Resist*, 14(2): 151-153,2008.
- [71] KANDEMİR, O., OZTUNA, V., ÇOKAL, M., AKDAĞ, A., ÇAMDEVİREN, H., Comparison of The Efficacy of Tigecycline and Teicoplanin in An Experimental Methicillin Resistant *S.aureus* osteomyelitis Model, *J Chemother*, 20 (1):53-57, 2008.
- [72] HOPE, R., LIVERMORE, DM., BRICK, G., LILLIE, M., REYNOLDS, R., Non-susceptibility Trends Among Staphylococci From Bacteremias in The UK and Ireland, 2001-2006, *J Antimicrob Chemother*, 62 (Suppl 2): 65-74, 2008.
- [73] KRESKEN, M., LIETNER, E., BRAUERS, J. et al, Susceptibility of Common Aerobic Pathogens to Tigecycline: Results of A Surveillance Study in Germany, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28(1):83-90, 2009.
- [74] MENDES, RE., SADER, HS., DESPANDE, L., JONES, RN., Antimicrobial Activity of Tigecycline Against Community-Acquired Methicillin-Resistant *S.aureus* isolates recovered from North American Medical Centers, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60(4):433-436, 2008.
- [75] BERTIU, C., RODRÍGUEZ-AVIAL, I., SANCHEZ, BA. et al, In Vitro Activities of Tigecycline (GAR-936) Against Recently Isolated Clinical Bacteria in Spain, *Antimicrob Agents Chemother*, 46(3):892-895, 2002.
- [76] MILATOVIĆ, D., SCHMITZ, FJ., VERHOEF, J., FLUIT, AC., Activities of The Glycylcycline Tigecycline (GAR-936) Against 1,924 Recent European Clinical Bacterial Isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, 47(1):400-404, 2003.

- [77] HSUH, PR., CHEN, WH., TENG, LJ., LUH, KT., Nosocomial Infections Due to Methicillin-Resistant *S.aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci at A University Hospital in Taiwan From 1991-2003: Resistance Trends, Antibiotic Usage and In Vitro Activities of Newer Antimicrobial Agents, Intern J Antimicrob Agents, 26(1):43-49, 2005.
- [78] FRITSCHÉ, TR., STARBALA, PA., SADER, HS., DOWZICKY, MJ., JONES, RN., Activity of Tigecycline Tested Against a Global Collection of Enterobacteraceae, Including Tetracycline-Resistant Isolates, Diagn Microbiol Infect Dis, 52(3):209-213, 2005.
- [79] 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, 52(3):215-227, 2005
- [80] BOUCHILLON, SK., HOBAN, DJ., JOHNSON, HB. et al, In Vitro Evaluation of Tigecycline and Comparative Agents in 3049 Clinical Isolates: 2001 to 2002, Diagn Microbiol Infect Dis, 51(4):291-295, 2005.
- [81] ARSLAN, U., YÜKSELKAYA, Ş., IŞIK, F., TUNVER, İ., Metisiine Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Linezolid ve Tigesikline İn Vitro Duyarlılığı, Ankem Derg, 20(4):210-213, 2006.
- [82] YAVUZ, MT., BEHÇET, M., ÖZTÜRK, EC., ÖZAYDIN, Ç., KAYA, D., *Staphylococcus aureus* Suşlarının Kinupristin-Dalfopristin Duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg, 36(4):190-194, 2008.
- [83] SACHA, P., WIECZOREK, P., JAKONIUK, P., Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to New Macrolide Antibiotics, Prezgl Lek, 65(5):405-415, 2008.
- [84] TVERDK, FP., CRANK, CW., SEGRETI, J., Antibiotic Therapy of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in Critical Care, Crit Care Clin, 24(2):249-260, 2008.
- [85] MILLIAN, L., CERDA, P., RUBIA, MC. et al, In Vitro Activity of Telithromycin, Quinupristin-Dalfopristin, Linezolid and Comparator Antimicrobial Agents Against *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates, J Chemother 16(3): 230-237, 2004.

- [86] DESHPANDE, LM., FRITSCH, TR., MOET, GJ., BIEDENBACH, DJ., JONES, RN., Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of Vankomycin-Resistant Enterococci From North America and Europe: A report From The SENTRY Antimicrobial Surveillance program, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 58(2): 163-170, 2007.
- [87] YENİŞEHİRLİ, G., BULUT, Y., Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Enterokok Suşlarında Antibiyotik Direnci, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 2006.
- [88] McDONALD, LC., LUDERDALE, TL., SHIAU, YR. et al, The Status of Antimicrobial Resistance in Taiwan Among Gram-positve Pathogens: The Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Programme, 2000, *J Antimicrob Chemother*, 51(Suppl 3) : 5-12, 2003.
- [89] IRMAK, H., CESUR, S., ŞİMŞEK, H. ve ark, Türkiye’de Yoğun Bakım Ünitelerindeki MRSA Suşlarında VISA ve VRSA Araştırılması, Suşların Çeşitli Antibiyotikler için MIC Değerlerinin Belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı Poster S18, Sayfa 160, Bodrum, 2008.
- [90] PICAZO, JJ., BETRIU, C., RODRIGUEZ-AVIAL, I., CULEBRAS, E., LOPEZ, F., GOMEZ, M., Grupo VIRA, Comparative Activity of Daptomycin Against Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative Staphylococci, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2009.
- [91] STEINKRAUS, G., WHITE, R., FRIEDRICH, L., Vancomycin MIC Creep in Non-Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), Vancomycin-Susceptible Clinical Methicillin Resistant *S.aureus* (MRSA) Blood Isolates From 2001-2005, *J Antimicrob Chemother*, 60(4):788-794, 2007.
- [92] VOULILLAMOZ, 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*, 58(6):1208-1214, 2007.
- [93] FİDAN, I., BEĞENDİK, FM., ERER, D., TÜRET, S., SULTAN, N., Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Metisilin ve Glikopeptid Antibiyotiklere Duyarlılığı, *Ankem Derg*, 14 (1): 60-64, 2000.
- [94] ÖĞÜNÇ, D., ÇOLAK, D., SAYGAN, MB., GÖKAY, S., ÖNGÜT, G. ve ark, Kandan İzole Edilen *S.aureus* Suşlarında Vankomisin ve Teikoplanin Etkinliği, *Ankem Derg*, 13(4) : 479-484, 1999.
- [95] KÖKOĞLU, ÖF., GEYİK, MF., UÇMAK, H., MENDEŞ, H., AKIN, Ş. ve ark, Hastahane Kaynaklı Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Direncinin E-test Yöntemi ile Araştırılması, *Ankem Derg*, 15 (2):151, 2001.

- [96] ÖNGEN ve ark, Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarında Fusidik Asit ve Diğer Antimikrobik Maddelere Direnç, *Ankem Derg*, 13(2):100, 1999.
- [97] TUBAU, F., ROBLAS, RF., LINERES, J., MARTIN, R., SARIANO, F., In Vitro Activity of Linezolid and 11 Other Antimicrobials Against 566 Clinical Isolates and Comparison Between NCCLS Microdilution and E-test Methods, *J.Antimicrob Chemother*, 47: 675-680, 2001.
- [98] JOHNSON, AP., WARNER, M., LIVERMORE, DM., Activity of Linezolid Against Multi-Resistant Gram Positive Bacteria From Diverse Hospitals in The United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*, 45: 225-230, 2000.
- [99] HALLEGREN, A., ABEDNAZARI, H., EKDAHL, C. et al, Antimicrobial Susceptibility Patterns of Enterococci in Intensive Care Units in Sweden Evaluted by Different MIC Breakpoint Systems, *J Antimicrob Chemother*, 48:53-62, 2001.
- [100] JOHNSON, AP., HENWOOD, C., MUSHTAG, S., JAMES, D., WARNER, M., LIVERMORE, DM., ICU Study Group, Susceptibility of Gram-Positive Bacteria From ICU Patients in UK Hospitals to Antimicrobial Agents, *J Hosp Infect*, 54:179-187, 2003.
- [101] GOOSSENS, H., JABES, D., ROSSI, R., LAMMENS, C., PRIVITERA, G., COURVALIN, P., European Survey of Vancomycin-Resistant Enterococci in At Risk Hospital Wards and In Vitro Susceptibility testing of Ramoplanin Against These Isolates, *J Antimicrob Agents* 23: 362-370, 2004.
- [102] YAZGI, H., ERTEK, M., AYYILDIZ, A., ÖZKUR, Z., TAŞYARAN, MA., Vankomisine Dirençli Enterokoklara İn Vitro Linezolid Etkinliği, *Ankem Derg*, 18(2):113-116, 2004.
- [103] Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 38(1):35-38, 2007.
- [104] CERCENODA, E., GARCIA- GARROTE, F., BOUZA, E., In Vitro Activity of Linezolid Against Multiply Resistant Gram Positive Clinical Isolates, *J Antimicrob Chemother*, 47:77, 2001.
- [105] KARLOWSKY, JA., KELLY, LJ., CRITCHLEY, IA., JONES, ME., THORNSBERRY, C., SHAM, DF., Determining Linezolid's Baseline In Vitro Activity in Canada Using Gram positive Clinical Isolates Collected Prior to Its National Release, *Antimicrob Agent Chemother*, 46(6):1989, 2002.
- [106] JONES, RN., DELLA LATTA, P., LEE, LV., BIENDENBACH, DJ., Linezolid Resistant *Enterococcus faecium* Isolated From A Patient Without Prior Exposure to an Oxalidinone: Report From The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Micorbiol Infect Dis*, 42(2):137, 2002.

- [107] AUCKLAND, C., TEARE, L., COOKE, F. et al, Linezolid-Resistant Enterococci Report of The First Isolates in The United Kingdom, J Antimicrob Chemother, 50(5):743, 2002.
- [108] JONES, RN., DELLA LATTA, P., LEE, LV., BIENDENBACH, DJ., Linezolid Resistant *Enterococcus faecium* Isolated From A Patient Without Prior Exposure to an Oxalidinone: Report From The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Diagn Micorbiol Infect Dis, 42(3):140, 2002.
- [109] DİZBAY, M., SİPAHİ, AB., GÜNAL, Ö. ve ark, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Glikopeptid ve Linezolid Direncinin Araştırılması, Ankem Derg, 21(1):23-26, 2001.
- [110] ERTEK, M., YAZGI, H., AKTAŞ, E., AYYILDIZ, A., PARLAK, M., Metisiline Dirençli Stafilokokların Linezolid ve Diğer Bazı Antibimikrobiyal Ajanlara Duyarlılığının Araştırılması, Mikrobiyol Bült, 37(4):235-240, 2003.
- [111] KILIÇ, A., ŞENER, K., BAYSALLAR, M., DOĞRANCI, L., Hastahanemizde nozokomiyal metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Antibiyotik Direnci, Mikrobiyol Bült, 39(1):137-138, 2005.
- [112] TÜNGER, A., AYDEMİR, Ş., ULUER, S., ÇİLLİ, F., In Vitro Activity of Linezolid and Quinupristin-Dalfopristin Aganist Gram pozitive Cocci, Indian, J Med Res, 120(6):546-552, 2004.
- [113] DORR, MB., JABES, D., CAVALERI, M. et al, Human Pharmacokinetics and Raitonale For Onca-Weekly Dosing of Dalbavancin, a Semi-Synthetic Glycopeptide, J Antimicrob Chemother, 55(Supp 2):25-30, 2005.
- [114] GUAY, DR., Oritavancin and Tigecycline: Unvestigational Antimicrobials for Multidrug-Resistant Bacteria, Pharmacotherapy, 24(1):58-68, 2004.
- [115] RUIZ, ME., GUERRO, JC., TUAZON, CU., Endocarditis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Treatment Failure Wiht Linezolid, Clin Infect Dis, 35(8):1018-1020, 2002.
- [116] TOH, SM., XIONG, L., ARIAS, CA. et al, Acquisition of A Naturel Resistance Gene Renders A Clinical Strain of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Resistant to The Syntetic Antibiotic Linezolid, Mol Microbiol, 64(6):1506-1514, 2007.
- [117] CUNY, C., WITTE, W., In Vitro Activity of Linezolid Aganist Staphylococci, Clin Microbiol Infect Dis, 6: 328-333, June 2000.

- [118] RYBAK, MJ., HERSHBERGER, E., MOLDOVAN, T., GRUCZ, RG., In Vitro Activity of Daptomycin, Vancomycin-Intermediate and – Resistant Strains, Antimicrob Agent Chemother, 44 (4): 1062-1066, Apr 2000.
- [119] KAATZ, GW., SEO SM., In Vitro Activity of Oxazolidinone Compounds U100592 and U100766 Against *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis*, Antimicrob Agent Chemother, 40 (3) : 799-801, 1996.
- [120] BALLOW, C., JONES, R., BIENDENBACH, D., BOLMSTROM, A., Multicenter Evaluation of Linezolid Antimicrobial Activity in Europe, Clin Microbiol Infect, 7 (1) : 1-394, 2001.
- [121] ÇAVUŞOĞLU, C., HOŞGÖR, M., TÜNGER, A., ÖZİNEL, MA., *Streptococcus pneumoniae* Suşlarında Penisilin Duyarlılığının Araştırılması, Mikrobiyol Bült, 31: 113-118, 1997.
- [122] KANRA, G., AKAN, Ö., CEYHAN, M., ERDEM, G., ECEVİT, Z. ve ark., Çocuklarda Hastalık Etkeni Olan *S.pneumoniae* Suşlarında Antibiyotik Direnci, Mikrobiyol Bült, 30:25-31, 1996.
- [123] DOERN, GV., HEILMANN, KP., HUYNH, HK., RHOMBERG, PR., COFFMAN, SL. et al, Antimicrobial Resistance Among Clinical Isolates of *S.pneumoniae* in The United States During 1999-2000, Including a Comparison of Resistance Rates Since 1994-1995, Antimicrob Agent Chemother; 44 (2):462-469, 2000.
- [124] MARCHESI, A., TONOLI, E., BALISTERI, G., DEBBIA, E., SCHITO, GC., Antibiotic Susceptibility and Serotypes of Antibiotic Resistant and/or Invasive *S.pneumoniae* Strains Circulating in Italy, Microbial Drug Resistance, 6 (2) 163-167, 2000.
- [125] SZCZYPA, K., NOWAK, K., BETLEJEWSKA, K., KAMINSKA, T., HRYNIEWICZ, W., Activity of Linezolid Against Important Gram Positive Cocci Isolated From Infection Sites in Poland, Clin Microbiol Infect, 7 (1): 1-394, 2001.
- [126] MOUNTON, JW., JANSZ, AR., The Duel Study: A Multi-Center In Vitro Evaluation of Linezolid Compared With Other Antibiotics in The Netherlands, Clin Microbiol Infect Dis, 7 (9):486-491, 2001.
- [127] BALLOW, C., JONES, R., BIENDEN, D., BOLMSTROM, A., Multicenter Evaluation of Linezolid Antimicrobial Activity in Europe, Clin Microbiol Infect 7: 1- 94, 2001.

- [128] ANDERGG, TR., SADER, HS., FRITSCHER, TR., ROSS, JE., JONES, RN., Trends in Linezolid Susceptibility Patterns: Report From The 2002-2003 Worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program, Int J Antimicrob Agents 26 (2) :13-21, 2005.
- [129] KOCABEYOĞLU, Ö., KOŞAN, E., KANMAZ, M., TÖLBEK, MY., ERDEN, D. ve ark. , İmipem ve Diğer Bazı Antibiyotiklerin İdrardan İzole Edilen *E.faecalis* Suşlarında Etkinliği, Ankem Derg, 9 (1):8-11, 2005.
- [130] MERİÇ, M., RÜZGAR, M., GÜNDEŞ, S., WILKE, A., Hastanede Yatan Hastalardan İzole Edilen Enterokok Türleri ve Antibiyotiklere Direnç Durumu, Ankem Derg, 18:141-144, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

İpek Budakçı, 08.04.1985'te Manisa'da doğdu. İlk,orta ve lise eğitimini Manisa'da tamamladı. 2008 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nün Moleküler Biyoloji ve Mikrobiyoloji opsiyonundan mezun oldu. 2008 yılında eğitimine Sakarya Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa devam etti. Aynı zamanda Açıköğretim Üniversitesi İşletme Bölümü 3.sınıf öğrencisi olarak eğitim almaktadır. 2009 yılında Özel Çamlıca Hospitalium Hastanesi Klinik Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Biyolog olarak çalışmaya başladı ve halen görevine devam etmektedir.