New Antibiotics in Development Against Multidrug-Resistant Bacteria

Çoklu İlaç Direnci Gösteren Bakterilere Karşı Geliştirilen Yeni Antibiyotikler

Yeni Antibiyotik Araştırmalarındaki Son Gelişmeler / Recent Developments of Novel Antibiotic Research

Soner Yılmaz[1], Hüsrev Diktaş[2]
[1]Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kan Bankası Müdürlüğü, Ankara, Türkiye
[2]Girne Asker Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Özet

Antimikrobiyal ajanlara hızla direnç gelişimi, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yeni antimikrobiyal ajanların ve yeni etki mekanizmalarının araştırılmasına neden olmuştur. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oluşturan Escherichia coli ve Klebsiella spp. ile çoklu ilaç direnci gösteren Acinetobacter baumannii ve Pseudomonas aeruginosa suşları yeni antibakteriyellerin en önemli hedefleridir. Son on yıl içerisinde yeni antibakteriyel ajan geliştirme hızı çarpıcı şekilde düşmektedir. Direnç gelişiminin önüne geçebilmek için doğru antibiyotik kullanımı temel ilke olmalıdır. Bunun yanında, her ne kadar yeni antibiyotikler önemli olsa da asıl amaç istenmeyen etkileri ve ilaç etkileşimlerini en aza indirmek için yeni hedeflerin saptanması, yeni mekanizmaların belirlenmesi ve bunlara yönelik yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi olmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Antibiyotik; Antimikrobiyal Direnç

Abstract

The rapid development of resistance to antimicrobial agents caused to investigate new antimicrobial agents for the treatment of various infections and new antibiotic effect mechanisms. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Escherichia coli and Klebsiella spp., multidrug-resistant strains of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa are the most important targets for new antibacterial. Development speed of new antibacterial agents decreased dramatically in the last ten years. Correct use of antibiotics should be the basic principle to avoid the development of resistance. In addition, although the development of new antibiotics is so important, the main purpose should be determining the new targets in order to minimize undesired effects and drug interactions, detecting new antibiotics effect mechanisms and developing new antibiotics for these purposes.

Keywords

Antibiotics; Antimicrobial Resistance

DOI: 10.4328/JCAM.1010 Received: 12.04.2012 Accepted: 13.05.2012 Printed: 01.05.2013 J Clin Anal Med 2013;4(3): 246-249
Corresponding Author: Soner Yılmaz, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, 06018 Keçiören, Ankara, Turkey.
GSM: +905333844746 F.: +90 3123043402 E-Mail: soyilmaz@gata.edu.tr

1929'da ilk olarak Fleming'in çalışmalarında Penicillium notatum'dan elde edilen maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisinin gözlemlenmesi ile antibiyotikler hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır[1]. Kullanıma giren her antibiyotikle beraber mikroorganizmalar bu duruma kayıtsız kalmamış ve direnç olarak nitelendirilen silahını kullanarak bu mücadelenin günümüze kadar sürmesini sağlamışlardır.

Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler arasında hızla yayılan direnç günümüzde antimikrobiyallerin geliştirilmesinin karşısındaki en büyük engel olarak değerlendirilmektedir. Yeni antibiyotik geliştirme hızının özellikle son on yılda giderek yavaşlaması klinisyenlerin direnç sorunuyla karşılaştıklarında başvurabilecekleri olası tedavi seçeneklerinin sayısını azaltmıştır. Buna rağmen yeni antibiyotikler antibiyotik direnci ile mücadele etmenin anahtar noktalardan biri olarak kalmaya devam edecektir. Klinik ve preklinik alanda yapılan yeni antimikrobiyal ajan geliştirme çalışmaları incelendiğinde bu çalışmaların çoğunun Gram-pozitif bakterilere karşı olduğu, dolayısıyla da dirençli Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanabilecek etkili ajan boşluğunun her geçen gün büyüdüğü görülmektedir [2,3]. Günümüzde kullanıma giren başlıca antibiyotikler: yeni beta-laktam grubu antibiyotikler (seftabiprol, ertapenem, doripenem, faropenem), yeni glikopeptid grubu antibiyotikler (oritavansin, dalbavansin, televansin, ramoplanin), glisilsiklinler (tigesiklin), oksazolidinonlar (linezolid), yeni antimetabolit grubu antibiyotikler (iclaprim) ve lipopeptidlerdir (daptomisin).

Yeni kullanıma giren antimikrobiyallerin etki mekanizmalarınının çoğu şu ana kadar kullanılan antibiyotiklerden farklı olmamakla birlikte daptomisin ve linezolid'in etki mekanizmaları diğer antibiyotiklerden farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada yeni kullanıma giren veya geliştirilme aşamasında olan çeşitli antibakteriyellerden ve bunların etki mekanizmalarından söz edilecektir.

Seftabiprol

Yeni geliştirilen bir sefalosporin grubu antibiyotik olan seftabiprol "anti -MRSA" (metisilin dirençli S.aureus) olarak da adlandırılmakta ve özellikle bu bakterinin kaynak olduğu enfeksiyonlarda tedavi umudu olarak görülmektedir. Başta PBP2a olmak üzere bütün transpeptidazları inhibe ederek etki göstermektedir. Öncelikle MRSA olmak üzere, penisilin dirençli S. pneumoniae, E. faecalis ve Gram-negatiflerden oluşan geniş bir etki spektrumu mevcuttur. MRSA'ların etken olarak düşünüldüğü komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (diabetik ayak enfeksiyonları dahil) FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Nazokomiyal (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) ve toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde halen denenmekte olup, % 90'ın üzerinde klinik etkinlik sağladığı bildirilmiştir [4,5].

Ertapenem

Karbapenem grubu antibiyotiklerin yeni üyesi olan ertapenem, ait olduğu ilaç grubundan; kimyasal yapısında bulundurduğu değişikliklerle ayrılmaktadır. Transhidroksietil zinciri karbapenemlerdeki ortak yapı olup karbapenemlerin beta laktamazlara karşı gösterdiği dirençten sorumludur. 1ß-metil zinciri sayesinde ertapenem, imipenem'in aksine silastatinle kombine edilmeye ihtiyaç duymamaktadır. Taşıdığı benzoat halkası sayesinde proteinlere yüksek oranda bağlanmakta ve günde tek doz kullanım kolaylığı getirmektedir [6,7].

Ertapenem'in in vitro etki spektrumu meropenem'e benzemekle beraber özellikle non-fermentatif Gram-negatif çomaklara zayıf etki göstermektedir. Bu sebeple özellikle toplum kaynaklı ciddi enfeksiyonların başlangıç ampirik tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir [7]. Bunun yanında ertapenem, kromozomal AmpC tipi beta-laktamaz oluşturan Enterobacteriaceae ve GSBL (Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz) pozitif Enterobacteriaceae kaynaklı enfeksiyonlarda da güvenle kullanılabilmektedir. Ertapenem; toplum kaynaklı pnömoni, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, piyelonefrit dahil komplike idrar yolları enfeksiyonları, akut jinekolojik enfeksiyonlar için FDA onayı almış bir ajandır. Ertapenem uzun yarılanma zamanı ve günde tek doz kullanılabilme özellikleri ile özellikle toplum kaynaklı GSBL pozitif etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde ideal bir ajan olarak klinik kullanıma girmiştir [7,8].

Doripenem

Doripenem, meropenem benzeri kimyasal yapı ve etki spektrumuna sahip olup, çoklu ilaç direnci gösteren Gram-negatif ve Gram-pozitif aerop ile anaerop patojenlere karşı etkilidir. Özellikle de P. aureginosa 'ya bağlı olarak gelişen ciddi enfeksiyonlarda etkili olup; ventilatörle ilişkili pnömoni dahil nazokomiyal pnömoni, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. [9].

Oritavansin

Vankomsinden daha güçlü bir doğal glikopeptit olan kloroeremomisinden elde edilmiş semisentetik bir antibiyotiktir. Vankomisinden kimyasal yapıdaki bir değişiklikle (vankosaminin yerine 4-epi-vankosaminin alması) farklılık gösterir. Etki mekanizmasına bakıldığında dimerize olarak, büyümekte olan peptidoglikan zincirin iki köküne vankomisinden daha güçlü bir şekilde bağlandığı görülmektedir. Bunun yanında lipofilik yan zinciri sayesinde hidrofobik interaksiyon gerçekleştirerek membrana en uygun pozisyonda yapışmaktadır. Son olarak da oritavansinin hücre duvar sentezinin trans-glikolizasyon basamağını inhibe ettiğine dair kanıtlar mevcuttur [10].

Esas olarak MRSA ve VRE (Vankomisin dirençli enterokok) gibi dirençli bakterilerin neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için 2008 yılının başında FDA onayı almış olan bu ilaç aynı bakterilerin neden olduğu nazokomiyal pnömoni olguları için de deneme aşamasındadır [11].

Televansin

Vankomisinin semi-sentetik derivesi olup, desil-aminopropil derivesiyle vankosaminin alkillenmesi sonucunda oluşan bir lipoglikopeptittir. Etki mekanizmalarına bakıldığında hücre duvar sentezini transglikolizasyon aşamasını inhibe etme ve bakteri hücre membranında hasar oluşturma gibi iki ayrı mekanizmanın rol oynadığı görülmektedir. Bu iki mekanizmanın sinerjistik etki göstermesiyle Gram-pozitiflere karşı geniş spektrumda ve hızlı bakterisidal etki gösterir. Etkisinin konsantrasyona bağımlı olması diğer glikopeptitlerden ayrılır [12]. MRSA; VISA (Vankomisine orta direçli S. aureus) ve VRSA (Vankomisine dirençli S. aureus) dahil Gram-pozitif bakterilere karşı in vitro etkilidir.

Dalbavansin

Teikoplanine benzer bir doğal glikopeptit olan A40926'nın semisentetik türevi olan dalbavansin Gram-pozitif bakterilere karşı çok iyi etki gösterir. Lipofilik yan zinciri sayesinde yarı ömrü uzamış ve konsantrasyon bağımlı bakterisidal aktivite kazanmıştır. Etki spektrumu teikoplanine benzemekle beraber özellikle MRSA'ya karşı daha potent etki gösteren bir ajandır [10,13]. D-ala-D-ala ve D-ala-D-ser aminoasit dizisine bağlanıp hüc-

re duvar sentezini engelleyerek etkisini gösterir. Dalbavansinin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için FDA onaylı endikasyonu bulunup, kateter ilişkili enfeksiyonlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir [11,12].
Dalbavansin'in ait olduğu gruptaki ilaçlara kıyasla tercih edilmesinin sebebi haftalık olarak kullanım kolaylığı getirmesi, ilaç seviyesi takibi gerektirmemesi ve vankomisin'e kıyasla yüksek seviyede in vitro potens göstermesidir [11].

Ramoplanin
Glikopeptid dirençli enterokokların gastrointestinal dekolonizasyonunda kullanılan Actinoplanes türlerinden elde edilen glikolipodepsipeptidtir. Ramoplanin vankomisinden farklı olarak bakteri duvar sentezini D-Ala-D-Ala kısmına bağlanmadan engellemektedir. Bu etkisini N-asetilglikozamil trasferaz enzimindeki lipit 2'ye bağlanıp inhibe ederek göstermektedir. Ramoplanin ile diğer glikopeptid antibiyotikleri arasında çapraz direnç mevcut değildir. İki önemli kullanım alanı mevcuttur. İlki oral alındığında gastrointestinal sistemden emilemeyip dışkıda yüksek oranda konsantre olmasından yararlanılarak intestinal traktüste kolonize VRE ile oluşan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önlenmesi, ikincisi ise Clostridium difficile' ye bağlı gelişen diyare ataklarının tedavisidir [14].

Tigesiklin
Tetrasiklinler içindeki bir grup olan glisilsiklinlerin ilk üyesidir. Minosiklin derivesi olan bu ilaç dokuzuncu pozisyonununa eklenen yan zinciri; "Steric hindrance" yani yapısal engelleyici özelliği sayesinde reseptörlere dört, beş misli daha güçlü bağlanmaktadır. Bu sayede diğer tetrasiklinlere göre daha geniş bir etki spektrumuna kavuşmakta ve aynı zamanda tetrasiklinlere karşı dirençte yer alan ribozomal değişim mekanizmasından etkilenmemektedir. Tigesiklin aynı zamanda tetrasiklin aktif dışa atım pompa direncinden de oldukça az etkilenmektedir. İn vitro olarak çok sayıda Gram-negatif ve Gram-pozitif aerop bakterilerle anaroplara oldukça etkilidir. Etki spektrumunda MRSA, VRE, GSBL üreten Gram-negatif bakteriler ve A. baumannii de bulunmaktadır [15,16].
Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike batın içi enfeksiyonlarında kullanılmak üzere FDA onayı bulunan bu ilacın hastane ve toplum kökenli pnömoni olgularında da kullanılabilmesi ile ilgili çalışmalar son aşamadadır [17,18].

Kinolon Grubu Yeni Antibiyotikler
Kinolonlar 1960'lı yıllardan beri bilinmekte olan ve en son dördüncü kuşağı klinik kullanıma girmiş olan antibiyotik grubudur[19]. Bu grupta yer alan kinolonlar bir önce kuşaktakilere kıyasla Gram-pozitif bakterilere karşı etkinlik kazanmış olup yeni endikasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu endikasyonlar; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, toplum kaynaklı pnömoniler, komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, kronik obstrüktif akciğer hastalılarının akut alevlenmeleri ve akut sinüzittir [20].
Moksifloksasin yukarıda anlatılan özellikle Gram-pozitif bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonlar da dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahip olup dördüncü kuşak kinolonlardan ilk onay olan antibakteriyeldir. Grubun bir diğer antibiyotiği olan gemifloksasin aralarında çoklu ilaç direnci gösteren Streptococcus pneumoniae suşlarının da dahil olduğu özellikle solunum yolunda patojen olan Gram-pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [21].

İclaprim
Yeni diamino pirimidin türevi olan bu antibiyotik, trimetoprim gibi dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etmekte fakat ona kıyasla daha fazla potense sahiptir. MRSA, VRSA, ve makrolid-kinolon ile trimetoprim dirençli Gram-pozitif kaynaklı enfeksiyonlarda denenmekte olup özellikle MRSA kaynaklı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonların kullanılabilmesi konusundaki çalışmalar son aşamaya gelmiştir. Bunun dışında üzerinde çalışılan diğer bir endikasyon yine dirençli Gram-pozitif bakterilere bağlı gelişen hastane kaynaklı pnömoni enfeksiyonlarıdır [22].

Streptograminler
Moleküler yapılarına göre A ve B gurubuna ayrılmış olup, A grubunda dalfopristin, B grubunda ise kinupristin yer almaktadır. Bu iki streptograminin belirli oranlarda karışımıyla oluşan ve insanlarda kullanılan tek ilaç streptogramindir. Dalfopristin 50s alt birimine bağlanarak peptid zinciri inhibisyonu ile protein sentezini erken aşamada, kinupristin ise protein sentezinin geç aşamasında etki ederek sinerjik bir inhibisyon mekanizması oluştururlar. Etkileri asıl olarak bakteriyostatiktir [23]. Amerika Birleşik Devletlerinde sadece vankomisine dirençli E. faecium bakteremisi gibi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda FDA onayı mevcuttur.

Linezolid
Organik sentez yoluyla elde edilen bu yeni antibiyotik okzazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Bakteri ribozomlarında 50S alt birimlerinin 23S bölümüne bağlanarak,70S başlatıcı kompleksinin oluşumuna engel olur. Diğer bütün antibiyotiklerden farklı olan etki mekanizması ile bu ajana karşı çapraz direnç gelişimi gözlenmemektedir [12].
Linezolid etki spektrumu içine vankomisin-dirençli E. faecium enfeksiyonları (bakteriyemi dahil), S. aureus (MRSA ve MSSA) ile S. pneumoniae'ye (çoklu ilaç direnci olan suşlar dahil) bağlı hastane ve toplum kaynaklı pnömoniler; S. aureus (MSSA ve MRSA), S. pyogenes, S. agalactiae' ye bağlı diabetik ayağın da dahil olduğu komplike deri ve yumuşak enfeksiyonları; S. aureus (sadece MSSA), S. pyogenes 'e bağlı komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları vardır [24]. Ayrıca eperozolit, ranbezolit ve AZD 2563 adında üç yeni oksozalidinon grubu antibiyotik üzerindeki çalışmalar devam etmektedir [25].

Daptomisin
Daptomisin ilk siklik lipopeptid antibiyotik olup Streptomyces roseosporus'tan üretilmektedir. Etki mekanizması başka hiçbir antibiyotiğe benzemediği için özellik arz etmektedir. İlk aşamada daptomisin, hücre sitoplazmik membranına tutunur daha sonrasında Ca^{+2}'a bağımlı olarak hücre membranlarından geçer. Bunun sonucu olarak da elektriksel gradiyent, depolarizasyon yönünde bir değişiklik meydana getirir. Bu gradiyent değişikliği sonucunda DNA, RNA ve protein yapıların sentezi bozularak hücre ölümü gerçekleşir. Vankomisine dirençli kökenler dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızla ve konsantrasyona bağımlı olarak bakterisidal etki gösterirken enterokok suşlarının inhibisyonu için ise daha yüksek yoğunlukta kullanılması gerekmektedir [12,26].
Etkinliği aerobik ve anaerobik Gram-pozitif bakteriler ile sınırlıdır. Etkin olduğu bakteriler stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil), enterokoklar (VRE'leri de içeren Enterococcus faecalis ve Enteroocccus faecium) ve penisilin dirençli S. pneumoniae'dir. Ayrıca Lactobacillus, Pediococcus ve Leuconostoc gibi vankomisine dirençli kökenlere, Bacillus ve Corynebacteria cinsi bakterilere de etkindir. Daptomisinin etkili olduğu bakteriler arasında

peptostreptokoklar, Clostridium difficile gibi anaeroplar da bulunmaktadır [26,27].

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için 2003 yılında, sağ kalp endokarditini de içeren S. aureus bakteremisinde ise 2006 yılında onay almıştır [27]. Maliyet, klinik endikasyon kısıtlılığı, endikasyona uygun oral formun bulunmaması, pulmoner penetrasyon zayıflığı ve rabdomiyoliz en önemli dezavantajları olarak görülmektedir. Klinikte kullanırken en az haftada bir kez CPK düzeyi takip edilmelidir [28].

Sonuç olarak antibiyotikler ne kadar doğru ve uygun kullanılırsa kullanılsın, antibiyotik ajanlara karşı direnç artarak devam edecektir. Burada önemli olan antibiyotiği gereksiz ve gereğinden fazla kullanmanın direnç gelişimine neden olduğunu akıldan çıkarmamaktır. Etyolojik ajanın tanımlamadığı durumlarda en ucuz, en az toksik ve en dar spektrumlu antimikrobik seçilmelidir. Ampirik tedavide ise hastalığın şiddeti, olası patojenler ve direnç paternleri, önceki antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalık gibi hususlara dikkat edilerek antimikrobiyal ajan seçilmelidir. Ampirik tedavide esas amaç direnç gelişimini en alt seviyede tutmaktır. Bu amaçla klinik yanıtı alınmış bir ajan var ise kesinlikle değiştirilmemelidir. Unutulmamalıdır ki gereksiz yere daha agresif tedavi daha çok direnç demektir [29]. Bütün bunların yanında her zaman yeni antimikrobiyallere ihtiyaç olacaktır. Çünkü her yeni antibiyotikle beraber o antibiyotiği etkisiz hale getirmek için direnç mekanizmaları da ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1. Yeni kullanıma giren ve kinik çalışma aşamasında olan Antibiyotiklerden bazıları

Etki Mekanizması	Antibiyotik sınıfı	Bileşen
Hücre duvar sentezi inhibisyonu	Sefalosporin	Seftabiprol
	Karbapenem	Ertapenem
		Doripenem
	Glikopeptid	Oritavansin,
		Dalbavansin,
		Televansin,
		Ramoplanin
	Glisilsiklin	Tigesiklin
Protein sentezi inhibisyonu	Streptogramin	Kinupristin-dalfopristin
	Oksazolidinon	Linezolid
Nükleik asit sentez inhibisyonu	Kinolon	Moksifloksasin
		Gemifloksasin
Antimetabolit	Dihidrofolat redüktaz inhibitörü	İclaprim
Hücre membran depolarizasyonu	Lipopeptid	Daptomisin

Kaynaklar

1.Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. British Journal of Experimental Pathology 1929;10: 226-36.

2.Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M, Taramasso L, Giacobbe DR. Will new antimicrobials overcome resistance among Gram-negatives? Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9(10):909-22.

3.Moellering RC, Jr. Advances in Antibacterial Therapy. Transplant Proc 2011;43(6):2441-2.

4.Bush K, Heep M, Macielag MJ, Noel GJ: Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. Expert Opin Investig Drugs 2007;16(4):419-29.

5.Pillar CM, Aranza MK, Shah D, Sahm DF. In vitro activity profile of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin, against recent Gram-positive and Gram-negative isolates of European origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;61:595–602.

6.Mülazımoğlu L. 1986'dan Günümüze Karbapenemler. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):S33-5.

7.Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;52:538–42.

8.Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. Expert Opin Pharmacother 2007;8(2):237-56.

9. Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik uygulamada yeni bir karbapenem Klimik Dergisi 2010;23(1):2-5.

10.Bush K, Macielag M, Weidner-Wells M. Taking inventory: antibacterial agents currently at or beyond Phase 1. Current Opinion in Microbiology 2004;7:466–76.

11.Ward KE, Mersfelder TL, LaPlante KL. Oritavancin an investigational glycopeptide antibiotic. Expert Opin Investig Drugs 2006;15(4):417-29.

12.Öztürk R. Yeni anti-gram pozitif antibiyotikler. ANKEM Dergi 2007;21(Ek 2):S34-9

13.Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne C. Dalbavancin: A novel once-weeklylipoglycopeptide antibiotic. Clinical Infectious Diseases 2008;46:577–83

14. Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;51(Suppl. S3):iii31–iii35.

15.George A. Pankey Tigecycline. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005;56: 470–80.

16.Ulusoy S. Tigesiklin. ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):S117-19.

17.Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Potential role of tigecycline in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Infection and Drug Resistance 2011;4:77–86.

18.Freirea AT, Melnykb V, Kimc MJ, Datsenkod O, Dzyublik O, Glumcher F et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2010;(68)2:140–51.

19.Baştürk S, Şengöz G, Kart Yaşar K, Yıldırım F. Gram negatif bakterilerin eski ve yeni kinolonlara duyarlılığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008;38(2):56-60.

20.Lode HM, Schmidt-Ioanas M. Moxifloxacin: update and perspectives after 8 years of usage. Expert Rev Respir Med 2008;2(4):443-53.

21.Patel SN, McGeer A, Melano R, Tyrrell GJ, Green K, Pillai DR, Low DE. Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to Fluoroquinolones in Canada. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011;55(8):3703–08.

22.Kohlohoff SA, Sharma R. Iclaprim, Expert Open İnvesting Drugs 2007;16(9):144-8.

23.Allington DR, Rivey MP. "Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review.", Clin Ther. 2001;23(1):24-44.

24.Akins RL, Haase KK. Gram-positive resistance: pathogens, implications, and treatment options. Pharmacotherapy 2005;25:1001-10.

25.Küçükbayrak A, Özdemir D. İki yeni protein sentez inhibitörü: linezolit ve streptograminler (kinopristin/dalfoprustin). İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006;20(2): 45-51.

26.Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug – resistance gram-positive:, Clinical İnfectious Diseases 2004;38:994-1000.

27.Tabak F. 2010'da Daptomisin. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):S110-13.

28.Arman D. Glikopeptitler Ve Lipopeptit Antibiyotikler. ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):S112-16.

29. Özgenc O. Yeni antibiyotikler ve yeni antibakteriyel yaklaşımlar. Klimik Dergisi 2005;65:185-91.