

İKİ YENİ PROTEİN SENTEZ İNHİBİTÖRÜ: LİNEZOLİT VE STREPTOGRAMİNLER (KİNOPRİSTİN/DALFOPRUSTİN)

TWO NEW PROTEIN SYNTHESIS INHIBITORS: LINEZOLID AND STREPTOGRAMINS (QUINUPRISTIN/DALFOPRUSTIN)

Abdulkadir KÜÇÜKBAYRAK Davut ÖZDEMİR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Düzce

Anahtar Sözcükler: Gram-pozitif infeksiyonlar, sağaltım, linezolit, kinopristin/dalfoprustin

Keywords: Gram-positive infections, therapy, linezolid, quinupristin/dalfoprustin

Geliş: 14 Temmuz 2005

Kabul: 08 Mayıs 2006

ÖZET

Streptogramin grubundan olan kinopristin/dalfoprustin kombinasyonu ve oksazolidinon grubundan olan linezolit Gram-pozitif infeksiyonlara neden olan patojenlere karşı etki gösteren ve 1999'dan beri kullanımda olan iki yeni kuşak antibiyotiktir. Her ikisi de protein sentezi inhibisyonu yaparak etki gösterirler. Oksazolidinonlar farklı etki mekanizmaları nedeniyle diğer antibiyotikler ile çapraz direnç göstermezler.

SUMMARY

Since 1999 the streptogramin combination quinupristin/dalfoprustin and the oxazolidinone linezolid, new classes of synthetic antibacterial agents, exhibit activity against a large number of Gram-positive organisms. Their mode of action has been shown to inhibit protein synthesis. Due to the unique action mechanism of oxazolidinones, it is believed that oxazolidinones do not show cross resistance with other types of antibiotics.

GİRİŞ

Gram-pozitif infeksiyonlara neden olan patojenlerin değişen paterni ve antimikrobiyal direncin artması tedavi seçenekleriyle ilgili sorunları da beraberinde getirmektedir. Linezolit ve kinopristin/dalfoprustin kombinasyonu dirençli Gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere üretilen yeni kuşak iki antibiyotiktir (1).

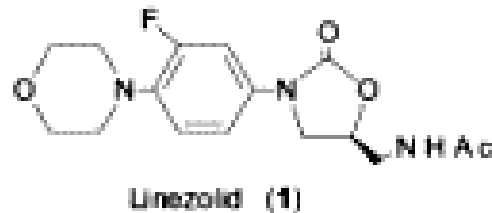
Linezolit

Linezolit; Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanım onayı alan ilk oksazolidinon grubu antibiyotiktir. Ayrıca eperozolit, ranbezolit ve AZD 2563 adında üç yeni oksazolidinon grubu antibiyotik üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (2, 3).

Etki mekanizması ve kimyasal yapısı

Ribozom 50S subunitinin 23S subunitinde bulunan peptidil transferaza bağlanarak 70S oluşumunu engeller ve protein sentezinin başlamasını inhibe eder. Böylece ribozomal protein sentezinin başlangıç kompleksini durdurmuş olur (1-4).

Kimyasal yapısı Şekil 1'de görüldüğü gibidir (2).



Şekil 1. Linezolidin kimyasal yapısı

Direnç sorunu

Linezolitlere karşı bilinen bir direnç mekanizması yoktur. Spesifik nokta mutasyonları ile direnç gelişmektedir (1). Farklı merkezlerde farklı mutasyonlar ile direnç gelişimi rapor edilmesi direncin belli bir mekanizma ile oluşmadığını düşündürmektedir (5) Mutasyonlar çoğunlukla 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonundaki değişimler sonucu, linezolidin bağlanmasının azalması yoluyla olmaktadır (3). Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı bir şekilde etki ettiklerinden çapraz direnç bulunmamaktadır (1-3, 6).

Linezolit ile ilgili ilk duyarlılık raporu 2002 yılında yayınlanmıştır. Bu raporda; Gram-pozitif mikro-organizmalar için linezolit 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 linezolit kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (5). Stafilocoklarda linezolit direnci çok enderdir ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda *in-vitro* olarak linezolitlere dirençli enterokok suşları izole edilmiştir. Buna ribozomun 23S alt birimindeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir (3). Road ve ark. (7) vankomisin dirençli enterokok (VRE)'lardaki linezolit direncini 23S rRNA genindeki domain beş içindeki tek G2576U gen mutasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında linezolit direnci olmadığı düşünülmekteydi, ancak Ferrel ve ark. (8) makrolide dirençli 7746 *S. pneumoniae* suşunun ikisinde direnç bulmuştur. Direnç, ribozomal mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Türkiye'de Tünger ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, kan kültürü ve rektal sürüntüden elde ettikleri metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok (MRKNS) suşlarında (MIC:1.0 mg/l) linezolit direnci saptanmamıştır. Aynı çalışmada VRE'lerde direnç %10 bulunmuştur (MIC:2.0 mg/l). Baysallar ve ark. (10) Türkiye genelinde yaptıkları başka bir çalışmada ise; kan, solunum yolları sıvıları, BOS ve rektal sürüntüden izole edilen MRSA' da direnç görülmezken enterokoklarda direnç oranı %7 olarak bulunmuştur.

Etki profili

Gram-pozitif etkinliği: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, metisiline-duyarlı koagülaz-negatif stafilocoklar (MSKNS), (MRKNS), çoğul ilaç direnci olan tüm *S. pneumoniae*'lar, vankomisin duyarlı veya dirençli *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*, A ve B

grubu streptokoklar dahil olmak üzere Gram pozitiflere karşı güçlü bir etkinliği vardır. *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Rhodococcus* türlerinin dahil olduğu diğer Gram-pozitiflere karşı yeterli etki gösterir. Tüm stafilocok türlerine olan etkisi vankomisine eşittir (1-3, 10, 11). Enterokoklar ve stafilocoklar üzerine bakteriyostatik, streptokoklar üzerine bakterisidal etki göstermektedir (12, 13). Bu bakteriler için MIC-90 (mg/L) değerleri şöyledir; MSSA, MRSA, *Enterococcus* türleri ve MRKNS için 2-4, MSKNS için 1-2, penisilin duyarlı ve dirençli *S. pneumoniae* için 0.5-2, anaeroplara için 2'dir (3).

Gram-negatif etki profili: Linezolitlerin Gram-negatif patojenlere karşı sınırlı etkisi vardır. *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* türleri, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Bordetella pertussis*'e karşı *in-vitro* olarak etkin kabul edilir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus* türlerinin dahil olduğu Enterobacteriaceae ailesine karşı etkisizdir (3, 11).

Anaerob etki profili: Gram-pozitif anaerob olarak *Clostridium difficile* ve *Clostridium perfringens*'e karşı olan etkisi vankomisine benzerdir. Ayrıca *Providencia* türleri, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* türlerinin dahil olduğu Gram-negatif anaeroplara karşıda iyi etki gösterir (11). Oksazolidinonların, çoğul ilaç direnci olan *M. tuberculosis* suşlarının tedavisinde etkin olabileceği düşünülmürken *M. intracellulare*'ye olan etkisinin *M. Avium*'a olandan fazla olduğu bulunmuştur (3, 14, 15).

Farmakokinetik

Linezolit vücuda dağılımı ve dokulara geçişi çok iyidir. Özellikle kemik ve yumuşak doku, akciğer, sinoviyal sıvı, hematoma ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'na iyi geçmektedir (3). Ağızdan alım sonrası tam ve hızlı olarak emilmektedir. Bir veya iki saat içerisinde pik serum düzeyine ulaşır ve %100 biyoyararlanıma sahiptir. Proteine bağlanma oranı %31 iken dağılım hacmi 0.64 L/kg'dır. Yarılama ömrü dört-altı saattir. İlacın %30'u değişmeden atılır. Linezolit temel olarak morfolin halkasının oksidasyonu ile metabolize olur. Halka açılınca iki inaktif karboksilik asit metaboliti oluşur. Bu metabolitler böbrek yoluyla atılmaktadır. Bu yüzden hemodiyaliz hastalarına diyaliz sonrası verilmelidir (16).

Klinik kullanım

(FDA) linezolitlerin sadece Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılması için onay vermiştir (2). Linezolit ampirik tedavi olarak tercih edilmemeli ve sadece diğer

tüm ilaçlara dirençli Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır (1, 10). (FDA) onaylı olan kullanım endikasyonları şunlardır; MRSA'un neden olduğu komplike yumuşak doku infeksiyonları, MRSA'un neden olduğu nozokomiyal pnömoni, penisiline dirençli *S. pneumoniae*'nin neden olduğu toplumdan kazanılmış pnömoni ve eşlik eden bakteriyemiler ve VRE bakteriyemileridir (3). Linezolit ile ilgili yapılan çalışmalarda Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu kemik-eklem-yumuşak doku infeksiyonları (osteomyelit, septik artrit, prostetik kemik replasmanları vb.), alt ve üst solunum yolu infeksiyonları (ASYE-ÜSYE), yabancı cisim ve kateter infeksiyonları, karın içi infeksiyonlar, endokardit, meninjit, endoftalmit, üriner sistem infeksiyonları, kanser hastalarında çoğul ilaç direnci olan Gram-pozitif bakterilerinde dahil olduğu bakteriyemiler ve hastane kaynaklı olsun olmasın bakteriyemilerin tedavisinde etkin olduğu bulunmuştur (3, 6, 12, 13, 17-19).

Bazı yazarlar endokardit gibi ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde linezolit+gentamisin kombinasyonunun başarıyla kullanılabileceğini belirtmektedir. Nathani ve ark. (20) MRSA'un neden olduğu bir doğal kapak endokarditini i.v. girişim yapamadıkları için oral linezolit ile tedavi etmişlerdir. Ayrıca *Nocardia* türlerinin neden olduğu intrakraniyal infeksiyonlarda linezolit ile başarıyla tedavi edilmiştir (3).

Dozaj ve uygulanım

Erişkinlerde; toplum veya hastane kaynaklı pnömonilerde ve komplike yumuşak doku infeksiyonlarında 10-14 gün boyunca 2x600 mg, VRE infeksiyonlarında 14-28 gün boyunca 2x600 mg, çocuklarda 10 mg/kg/12saat olarak uygulanır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlaması gerekmez (3, 21). Oral ve parenteral formları vardır. Tabletleri; 600mg'lık Zyvox-Linospan-Lizomed-Lizbid, i.v. formları 100 veya 300 mL lik şişelerde 2 mg/mL linoşpon, linox 30-120 dk infüzyon şeklinde uygulanır. Oral süspansiyonları ise 20 mg/mL şeklindedir. Gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli insan çalışması yoktur ve kullanılmaması gerekir. Laktasyonda kullanımı ise kar-zarar dengesine göre belirlenmelidir (16).

Yan etki profili

Linezolit iyi tolere edilir ve hastaların %32.7'sinde ilaç dozundan bağımsız olarak yan etkiler görülür. Tedavinin devamıyla bu etkiler azalma gösterir. En sık görülen yan etkiler; mide bulantısı (%5.4), diyare (%5.2), dilde renk değişikliği (%2.5), oral kandidoz (%2.3), baş ağrısı (%2.3), trombositopeni (%2.4), geri dönüşümlü myelopati, optik ve periferik nöropati ve bradikardidir (3, 21, 22). Uzun süreli

tedavi gören hastalarda görülen optik nöropati, tedavi sonrası geri dönüşümlü iken periferik nöropati kalıcıdır (21).

İki haftadan uzun süre linezolit alan hastalarda tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde kemik iliği baskılanması görülebilir. Meydana gelen anemi, lökopeni ve trombositopeni geri dönüşümlüdür ancak baskılanma mekanizması bilinmemektedir. (3, 12, 17, 23).

Linezolit tedavisi öncesinde herhangi bir nedenle kanamaya eğilimli olan hastaların trombosit düzeyleri tedavi boyunca izlenmelidir. Tedavi sırasında haftalık kan sayımı ile izlenmesi gerekenler; iki haftadan daha uzun süre linezolit tedavisi alanlar, eş zamanlı kemik iliğini baskılayıcı ilaç alanlar ve eşzamanlı başka bir antibiyotik tedavisi alan hastalardır. literatürde Linezolit kullanımına bağlı sideroblastik anemi (12) ve tekrarlayıcı bulantı kusmalar sonucunda laktik asidoz olguları bildirilmiştir. Bazı hastalarda diyare ve psödomembranöz enterokolit görülmüştür (11).

İlaç etkileşimleri

Linezolit ile birlikte alınınca oluşan yan etkiler ve ilaç isimleri şöyledir (16, 24);

Dopamin, epinefrin, psödoefedrin içeren dekonjestanlar veya tiramin içeren gıdalarla alınınca hipertansif krize neden olabilir. Amfoterisin B, seftriakson, klorpromazin, diazepam, eritromisin, fenitoin, trimetoprim sülfometoksazol ile birlikte alınınca şiddetli geçimsizlik meydana gelir. Serotonerjik ilaçlar alınınca (örn: serotonin geri alım blokerleri ve trisiklik antidepresanlar) serotonin sendromu riski artar. Rifampin ile alınınca linezolidin serum konsantrasyonu düşer.

Streptograminler

Sinerjistinler; sinerjistik olarak çalışan çiftlerden oluşmaktadır. Bu çiftler Streptogramin A ve B, Pristinamisin I ve II, Virginamycin M ve S dir. Parenteral bir sinerjistin olan Sinercyd streptogramin A olarak dalfoprustin ve streptogramin B olarak kinopristin içerir (25). Kinopristin/dalfoprustin (k/d) kombinasyonuna FDA tarafından Eylül 1999'da kullanım onayı verilmiştir (26).

Kimyasal yapı

Streptograminler, *Streptomyces pristinaespiralis*'ten izole edilen; pristinomisin, oestreomisin, mikamisin ve virginamycin in dahil olduğu aileye bağlıdır. Bu aile grup A ve grup B olarak iki moleküler yapıya bölünmüştür (26, 27). Dalfoprustin grup A, kinopristin grup B streptogramindir (28). Bu ilaçlar suda çözünebilirler ve

7/3 oranında kombine edilirler. Bu iki grup tek başlarına bakteriyostatiktirler, ancak kombine edildiklerinde herbir komponentin etkisinden sırasıyla sekiz ve onaltı kez daha etkin olurlar. Örneğin, vankomisine dirençli *E. faecium*'a karşı MIC değeri ($\mu\text{g/mL}$) kinopristin için >512, dalfoprustin için ise 32'dir. Kombine edildiklerinde MIC değeri 0.5'e düşer (1, 23-28). K/d 50/50 ve 70/30 oranında karıştırılarak yapılan bir etkinlik çalışmasında fark gözlenmemiştir (29).

Etki mekanizması

Makrolitler, linkozaminler ve streptogramin A ve B ribozom 50S alt ünitesinin 23S ribozomal RNA'sına birbirine yakın noktalardan bağlanırlar. Bu da translokasyonun veya peptid transferinin inhibisyonu yoluyla translasyonun elongasyon fazının durmasıyla sonuçlanır (1, 26, 28). Sinerjistin çiftlerinden; ilk komponentin 50S ribozomal alt ünitesine bağlanması sonrası belirli proteinlerin yapısında ardışık değişimler olur, ikinci komponentin bağlanması için kolaylık oluşur (1, 26, 27, 28, 30).

Direnç mekanizması

Streptograminlere karşı direnç, üç mekanizma ile oluşur (1, 26, 27, 31).

1) Ribozomdaki hedef bağlanma noktasının değişmesi

Streptograminlerde en sık gelişen direnç mekanizmasıdır. 50S ribozomal alt ünitenin 23S rRNA spesifik metilasyonunu içerir, böylece ribozomun MLS antibiyotiklere affinitesi azalır. Bu olay stafilokok ve streptokoklardaki gibi metilaz enzimini kodlayan erm genini taşıyan bir plazmidin kazanılmasıyla ya da *S. pneumoniae*'de olduğu gibi kromozom üzerindeki bir transpozon aracılığıyla olur.

2) Enzim yoluyla ilaç inaktivasyonu

Esteraz ve fosfotransferazların üretimiyle ilgilidir. Bu mekanizma sonucu enterokoklarda yüksek düzey makrolit direnci gelişir. Bazı stafilokoklar Streptogramin A'yı inaktive eden asetiltransferaz ve Streptogramin B'yi etkileyen hidrolaz üretirler. MLS-A+MLS-B fenotipi olarak adlandırılan bu durumda streptogramin direnci görülür.

3- Efflux ve aktif pompa mekanizmaları

Plazmidik msaA geni, 14 ve 15 C'lu küçük makrolitlere indüklenebilir dirence yol açan protein pompasını kodlar. Bazı koagülaz-negatif stafilokoklar ve *E. faecium* türleri, dalfoprustine efluks mekanizması ile direnç sağlar.

Enterococcus faecium ve stafilokoklarda direnç mekanizması Tablo 1'de gösterilmiştir (27, 32).

Tablo 1. Stafilokoklar ve *E. faecium*'da streptograminlere karşı direnç mekanizması

Mekanizma	Ribozomal modifikasyon	İlaç inaktivasyonu	Aktif transport
	MLS-B	DAT	KH Dalfoprustin Efflux
Genotip	erm-A	vatB veya vat; satA	Vgb veya benzeri vga veya benzeri
Patojen	Stafilokoklar (sadece kinopristine dirençli)	<i>E. faecium</i> KNS <i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i> KNS, <i>E. faecium</i>

MLS-B: Makrolit-linkomisin-streptogramin B,

erm: Eritromisine dirençli metilaz

DAT: Dalfoprustin asetiltransferaz, KH: Kinopristin hidrolaz

vat: Virginiamycin asetiltransferaz, sat: Streptogramin asetiltransferaz, vgb: Virginiamycin B, vga: Virginiamycin A, KNS: Koagülaz-negatif stafilokok

Etki profili

Asıl kullanım indikasyonu Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalardır (27). Hücre dışı etkisi iyidir ancak hücre içi etkisi sınırlıdır (33).

Gram pozitif etkinlik: Yapılan in-vitro çalışmalarda; *E. faecium* (vankomisin, eritromisine, gentamisin dirençli suşlar dahil), MRSA, MSSA, MSKNS, MRKNS, streptokoklara ve *Corynebacterium jeikeium*'a iyi etkilediği, *E. faecalis*'e karşı ise etki etmediği gösterilmiştir (26, 27, 34). Streptokoklar ve stafilokoklar üzerine bakterisidal etki gösterirken enterokoklar üzerine bakteriyostatik etki göstermektedir (13, 29). *S. pneumoniae* hariç bu etkenler için NCCLS (CLSI) kaydına giren MIC (mcg/mL) değerleri (27, 32); <1 duyarlı, 2 orta derece duyarlı, >4 dirençlidir. *Enterococcus faecium*'un Van A (vankomisin ve teikoplanine dirençli) ve Van B (vankomisine dirençli ve teikoplanine duyarlı) suşlarına da etkindir (27).

Morrissey ve ark. (35) yaptığı bir çalışmada ribozomal mutasyon sonucu makrolit direnci gelişen *S. pneumoniae* suşlarında k/d duyarlılığı %99.9 bulunmuştur. Türkiye'de Baysal ve ark. (10) yaptıkları bir çalışmada, MRSA'larda k/d direnci gösterilmemiştir.

Gram-negatif etkinlik: *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri hariç (hücre duvarından geçemediği için) diğer Enterobacteriaceae ailesi üyelerine ve Gram-negatiflere etki eder. Etkisi en iyi *Moraxella*, *Legionella* ve *Neisseria* türlerindedir. *Haemophilus* türlerinede etki eder (26, 27).

Anaerob Etkinlik: *Bacterioides fragilis* (diğer bacterioideslere etkimez), *Lactobacillus* türleri, *Propionibacterium acnes*, *C. perfiringnes*, *C. difficile*'ye etkilidir (27).

Atipik etkinlik: *Legionella* türleri, *Mycoplasma* türleri, *Chlamydia pneumoniae* üzerine bakterisidal etki gösterir (1, 26).

Farmakolojik özellikleri

Sitokrom p-450 enzim sistemi yoluyla karaciğerde metabolize edilir. İlaç ve metabolitleri; %75 oranında fekal yolla, %15-19 oranında değişmeden idrar ile atılmaktadır (26, 27, 36). Kinopristin/dalfoprustin kombinasyonunun sırasıyla pik serum düzeyi 3.2 ve 8 µg/mL (36), serum yarılanma ömrü 0.70-1.53 saat ve dağılım hacmi 0, 45-0, 24 L/kg'dır. İleri karaciğer yetmezliği ve siroz olan 16 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada farmakokinetiğinde ve yan etki profilinde bir farklılık gözlenmemiştir (27, 36, 37). K/d dokulara çok iyi dağılmaktadır. Böbrek karaciğer, dalak, tükrük bezi ve beyaz kan hücrelerindeki konsantrasyonu kandaki orandan daha fazladır (37). Hücre içi/hücre dışı oranı dalfoprustin için 30/1 iken kinopristin için 60/1'dir.

Klinik kullanım

FDA k/d kombinasyonunu MSSA ve *S. pyogenes*'in neden olduğu komplike deri-yumuşak doku infeksiyonları ve yaşamı tehdit eden VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasını önermektedir (1, 26). Yapılan çalışmalarda Gram-pozitif etkenler ile oluşan; bakteriyemiler, kateter ilişkili infeksiyonlar, Vankomisine dirençli *E faecium* infeksiyonları, komplike olsun veya olmasın deri ve yumuşak doku infeksiyonları, nozokomiyal pnömonilerde, kanser hastalarında çoğul ilaç direnci olan Gram-pozitif bakteriler ile oluşan bakteriyemilerin tedavisinde etkin bulunmuştur (13, 27, 28). Kateter ilişkili stafilokok bakteriyemilerinde ve nozokomiyal pnömonilerde; 7.5 mg/kg/ 8saat dozunda uygulanan k/d kombinasyonunun, 1gr/12saat dozunda uygulanan vankomisine eşit klinik ve yan etki insidensine sahip olduğu gösterilmiştir (27). Sefepim, glikopeptit veya linezolit ile kombine edilmesi hastalığın iyileşme sürecini hızlandırabilir (31). El-Azizi ve ark. (38) yaptığı çalışmada MRSA, MSSA, *S. epidermidis* türlerine bağlı oluşan biyofilm tabakalarında vankomisin, linezolit ve k/d etkinliği karşılaştırılmış ve en etkin antibiyotik olarak k/d bulunmuştur.

Uygulama ve doz

Streptograminler; vankomisin dirençli *E. faecium* infeksiyonlarında ve nozokomiyal pnömonilerde 7.5 mg/kg/8

saat dozunda, deri-yumuşak doku infeksiyonlarında ve toplumdan kazanılmış pnömonilerde 7.5mg/kg/12saat dozunda en az 60 dakika infüzyon şeklinde uygulanır (26, 27, 32). Eğer steril su ile verilecekse ilacın uygulanacağı i.v. set; infüzyon öncesi ve sonrasında %5 dekstroz ile yıkanmalı veya ilaç %5 dekstroz ile verilmelidir. Uygulama salin veya heparin solüsyonları ile yapılmamalıdır (27). Periferik venlerden verileceği zaman 250 ml, santral venden verileceği zaman 100 ml'lik sıvılar içerisinde 60 dk'da verilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 500 mg'lık bir flakonun fiyatı 107 dolardır ve günlük maliyet 300-400 doları bulmaktadır (26). Böbrek yetmezliği ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek yokken şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarla ilgili yeterli bilgi yoktur (26, 27). Gebelikte kullanımı grup B olarak kabul edilmektedir (26). Gebe hayvanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir, ancak yüksek dozlarda fetal immatürite yaptığı görülmüştür (27). Hayvan deneylerinde laktasyonda süte geçtiği gösterilmiştir, ancak insanlarla ilgili yeterli bilgi yoktur. Beyin-omurilik sıvısına geçiş oranı <%10'dur (26).

Yan etkiler

Yan etkileri venöz ve venöz olmayan reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılır.

1) **Venöz reaksiyonlar:** İnfüzyon alanında inflamasyon, ağrı, ödem ve tromboflebitistir. İnfüzyon hızının azaltılması, i.v. uygulama yerinin değiştirilmesi, infüzyon için santral venlerin kullanımı veya infüzyon sıvısının 500-750 ml'ye çıkarılması ile bu yan etkiler azaltılabilir.

2- **Venöz olmayan reaksiyonlar:** Mide bulantısı, diyare, kusma, deri döküntüsü, baş ağrısı, pruritus, kas ağrısı, myalji, hiperbilirubinemi, hepatit, direk bilirubin artışı, eozinofili, alanin amino transferaz ve gama glutamil transferaz artışı, serum kreatinin artışı, anemi ve trombositopenidir. Tedavinin kesilmesi ile bu bulgular normale döner (11, 26, 27).

İlaç etkileşimi

Amlodipin, diazepam, midazolam, siklosporin, delavardin, nevirapin, indinavir ve ritonavir ile kullanılıncaya bu ilaçların etkisi artmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri, doketaksel, lidokain, metilprednizolon, disopramid, karbamazepin ve statinler ile kullanılıncaya bu ilaçların toksitesi artmaktadır. Astemizole, terfenadin ile kullanılıncaya QT intervalı uzar, torseades de pointes oluşur (26, 27).

KAYNAKLAR

1. **Hancock REW.** Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* **2005**; 5: 209-18.
2. **Cui Y, Dang Y, Yang Y, Zhang S, Ji R.** Synthesis and antibacterial activity of a series of 3- (pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone. *Eur J Med Chem* **2005**; 40: 209-14.
3. **Bozdogan B, Appelbaum PC.** Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 23: 113-9.
4. **Jacqueline C, Asseray N, Batard E, et al.** *In vivo* efficacy of linezolid in combination with gentamicin for the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 24: 393-6.
5. **Ross JE, Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN.** Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002: Report from the worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2005**; 52: 53-8.
6. **Ammazzalorso A, Amoroso R, Bettoni G, Fantacuzzi M, Filippis BD, Giampietro L.** Synthesis and antibacterial evaluation of oxazolidin-2-ones structurally related to linezolid. *Il Farmaco* **2004**; 59: 685-90.
7. **Road I, Hanna HA, Hachem RY, et al.** Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to Linezolid, a comparison with quinupristin/dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 3583-5.
8. **Ferrel DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridges, Felmingham D.** *In vitro* activities of telithromycin, linezolid and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutation. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 3169-71.
9. **Tünger A, Aydemir A, Uluer S, Cilli F.** *In vitro* activity of linezolid quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci. *Indian J Med Res* **2004**; 120: 546-52.
10. **Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci L.** Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 23: 510-2.
11. **Usluer G.** Streptograminler (kinopristin/dalfopristin) ve oksazolidinonlar. 5. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*, 2003, Antalya. *Kongre Program ve Özet Kitabı*'nda **2003**;144-7
12. **Montpetit MC, Shammo JL, Loew J, Dunlap S, Pamboukian SV, Heroux A.** Case reports: Sideroblastic anemia due to linezolid in a patient with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* **2004**; 23: 1119-22.
13. **Smith PF, Booker BM, Ogundele AB, Kelchin P.** Comparative *in vitro* activities of daptomycin, Linezolid, and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive bacterial isolates from a large cancer center. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2005**;52: 255-9.
14. **Rodríguez JC, Cebrián L, López M, Ruiz M, Royo G.** Usefulness of various antibiotics against *Mycobacterium avium-intracellulare*, measured by their mutant prevention concentration. *Int J Antimicrob Agents* **2005**; 25: 221-5.
15. **von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O.** Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *Antibiotic Essentials: Zyvox .J Infect* **2006**; 52: 92-6.
16. **Cunha BA.** 3th ed. New York: Physician's Press, **2003**: 351-2.
17. **Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM.** Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 50: 747-50.
18. **Fiscella RG, Lai WW, Buerk B, et al.** Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. *Ophthalmology* **2004**; 111:1191-5
19. **Rumbak MJ.** Pneumonia in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Microbiol Infect* **2005**; 7: 274-7.
20. **Nathani N, Iles PB, Elliott TSJ.** Successful treatment of MRSA native valve endocarditis with oral linezolid therapy: a case report. *J Infect* **2005**; 51: 213-5.
21. **Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J.** Peripheral neuropathy associated with prolonged use of Linezolid. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4: 528-53.
22. **Egle H, Trittler R, Kummerer K, Lemmen SW.** Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations?. *Clin Pharmacol Ther* **2005**; 77: 451-3.
23. **Tartarone A, Gallucci G, Iodice G, et al.** Linezolid -induced bradycardia: a case report. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 23: 412-3.
24. **Jaksic B, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ.** Hematologic effects of linezolid in febrile neutropenic patients. *Biol Blood Marrow Transplant* **2005**; 11: 20.
25. **Jehl F, Chomarar M, Weber M, Gerard A.** *Antibiyotik Duyarlık Testinden Reçeteye*. 2. baskı [Çeviri]. Biomerieux Yayınları, **2003**: 24.
26. **Murchison A.** Quinupristin–dalfopristin: a streptogramin antibiotic. *Primary Care Update for OB/GYNS* **2002**; 9: 176-7.
27. **Allington DR, Rivey MP.** Quinupristin/Dalfopristin: A therapeutic review. *Clin Ther* **2001**; 23: 24-44.

28. **Livermore DM.** Quinupristin/dalfopristin and linezolid: Where, when, which and whether to use?., *J Antimicrob Chemother* **2000**; 46: 347-50.
29. **Jamjian C, Barrett MS, Jones RN.** Antimicrobial characteristics of quinupristin/dalfopristin (Synercid at 30:70 ratio) compared to alternative ratios for *in vitro* testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1997**; 27: 129-38.
30. **Kugler KC, Denys GA, Wilson ML, Jones RN.** Serious streptococcal infections produced by isolates resistant to streptogramins (quinupristin/dalfopristin): Case reports from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2000**; 366: 269-72.
31. **Degaudio AR, Di Filippo A.** What is the role of streptogramins in intensive care?. *J Chemother* **2003**; 15: 17-21.
32. **Dowzicky M, Talbot GH, Feger C, Prokocimer P, Etienne J, Leclercq R.** Clinical case studies characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin. Synercid during a worldwide clinical program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2000**; 37: 57-62.
33. **Edelstein PH, Edelstein MA.** *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin (Synercid, RP 59500) against *Legionella* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2000**; 36: 49-52.
34. **Speciale A, Ferla KL, Caccamo F, Nicolett G.** Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum. *Int J Antimicrob Agents* **1999**; 13: 21-8.
35. **Ferrel DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridges, Felmingham D.** *In vitro* activities of telithromycin, linezolid and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutation. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 3169-71.
36. **Cunha BA.** *Antibiotic Essentials: Synercid*. 3th ed. New York: Physician's Press, **2003**: 371-2.
37. **Bearden DT.** Clinical pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin. *Clin Pharmacokinet* **2004**; 43: 239-52.
38. **Azizi ME, Rao S, Kanchanapoom T, Khardori N.** *In vitro* activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of *staphylococci*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **2005**; 4: 2.

İLETİŞİM

Dr. Abdülkadir KÜÇÜKBAYRAK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
81620 DÜZCE
e-posta: abdulbayrak@mynet.com