

Yeni Antibakteriyeller

Ahmet Uğur AKBAL*, Ahmet Yılmaz ÇOBAN**, Belma DURUPINAR*

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bilimleri Fakültesi, Antalya

ÖZ

Antibiyotik direncinin artması ve yaygınlaşması bireyleri ve toplumu tehdit eden enfeksiyonların riskini daha da artırmaktadır. Enfeksiyonlara ve dirençli patojenlere karşı yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda antibakteriyellerin geliştirilmesinde yeni ve başarılı çalışmalar dikkati çekmektedir. Glikopeptid ve lipopeptit (oritavancin, telavancin, dalbavancin ve surtomisin), oksazolidinon (tedizolid, radezolid, kadazolid ve MRX-I), makrolid/ketolid (modithromisin ve solitromisin), aminoglikozit (plazomisin), kinolon (nemonoksasin, delafloksasin ve avarofloksasin) ve tetrasiklin (omadasiiklin ve eravasiklin) gruplarında yoğun çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Bu derleme makalede, antibakteriyellerdeki son yıllardaki gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antibakteriyel, antibiyotik, yeni antibakteriyeller

ABSTRACT

New Antibacterials

The increase and spread of antibiotic resistance further increase the risk of infections threatening the individual and the society. New antibiotics active against infections and resistant pathogens are needed. In recent years, new and successful studies in development of new antibacterials have been attracting attention. It has been observed that intensive studies have been carried out in glycopeptides and lipopeptides (oritavancin, telavancin, dalbavancin and surtomycin), oxazolidinones (tedizolid, radezolid, cadazolide and MRX-I), macrolides/ketolides (modithromycin and solitromycin), aminoglycosides (plasomycin), quinolones (nemonoxacin, delafloracin and avarofloxacin), tetracyclines (omadacycline and eravacycline). In this review, the developments in antibacterials in recent years have been reviewed.

Keywords: Antibacterial, antibiotic, new antibacterials

GİRİŞ

Antibiyotiklere karşı direncin artması ve yayılması hem bireyleri hem de toplumu tehdit eden enfeksiyonların riskini daha da artırmaktadır. Patojenler, mevcut direnç mekanizmalarına ek olarak, yeni direnç mekanizmaları da geliştirmektedirler⁽¹⁾. Bunun yanı sıra dirençli bakteriler için yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi konusunda bilgilerimizin yetersiz kalması, çok ilaca dirençli organizmaların (*Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* türleri) yayılımının artması ve *Acinetobacter baumannii* gibi, mevcut antibiyotiklere dirençli izolatların ortaya çıkması sonucunu doğurmaktadır^(2,3).

Enfeksiyonların ortadan kaldırılmasını sağlayacak antibiyotiklerin yanı sıra, dirençli patojenlere karşı da yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır⁽⁴⁾. Hâlen kullanılmakta olan antibiyotiklerin çoğu hızla çoğalan bakterilere karşı geliştirilmiş olup, statik organizmalara karşı çoğunun hiçbir etkinliğe bulunmamaktadır⁽⁵⁾.

Antibakteriyellerin geliştirilmesinde, son yıllarda başarılı çalışmaların artmakta olduğu ve bu çalışmaların genellikle bilinen antibakteriyel grupları kapsadığı dikkat çekmektedir. Örneğin, yeni ilaçlar arasında yer alan metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a etkili sefalosporinler (seftarolin ve seftobiprol) β -laktamaz grubundandır. β -laktam- β -laktamaz inhibitörlerinin yeni kombinasyonları (seftolozan/tazobaktam, seftazidim/

Alındığı tarih: 11.09.2017

Kabul tarihi: 16.12.2017

Yazışma adresi: Ahmet Uğur Akbal, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

e-posta: auakbal@gmail.com

avibaktam, imipenem/relebaktam ve meropenem/RPX7009); glikopeptidler ve lipopeptitler (oritavansin, telavansin, dalbavansin ve surotomisin); oksazolidinonlar (tedizolid, radezolid, kadazolid ve MRX-I); makrolidler/ketolidler (moditromisin ve solitromisin); aminoglikozitler (plazomisin); kinolonlar (nemonoksasin, delafloksasin ve avarofloksasin) ve tetrasiklinler (omadasiklin ve eravasiklin) ile ilgili yeni gelişmeler bulunmaktadır⁽⁶⁾.

Yeni ajanlardan FabI inhibitörleri, endolizinler, peptidomimetikler, lipid A inhibitörleri, metiyonil-tRNA sentetaz inhibitörleri ve teiksoaktin ile ilgili çalışmalar da farklı fazlarda devam etmektedir⁽⁶⁾.

Antibakteriyellerle ilgili bu derleme makalede, ilaç araştırma fazları hakkında bilgi verilmesini takiben antibakteriyellerdeki son gelişmeler ele alınacaktır.

I. İlaç Araştırma Fazları

İlaç araştırmalarının klinik çalışmaları 5 aşamada gerçekleşmektedir⁽⁷⁾.

Faz 0 Preklinik Çalışmalar: Geliştirilen ilacın deney hayvanlarında veya insanlarda çok düşük dozlarda uygulanması ile elde edilen etkilerin araştırıldığı çalışmaları kapsar.

Faz I Çalışmalar: İlacın farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin, biyoyararlanımının ve farmakolojik etkilerinin az sayıda sağlıklı gönüllülerde araştırıldığı fazdır. On-yirmi kadar sağlıklı gönüllüye tek doz veya kısa süreli tedavi (örneğin 2 hafta) verilmesiyle gerçekleştirilir. Bu fazdaki çalışmaların amacı, yeni ilacın istenilen ve fizyolojik olarak tolere edilebilecek klinik etkisinin olduğunun gösterilmesidir.

Faz II Çalışmalar: İlacın etkili doz sınırlarının, klinik etkinliğinin, biyolojik aktivitesinin, yarar

ve güvenilirliğinin az sayıdaki hastada araştırıldığı fazdır. Bu fazın ana amacı ilacın etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesidir. Bu aşamada optimum doz ve doz aralıkları hesaplanır. Yüz civarında hasta kullanılır. Eğer bu fazdaki çalışmalar, Faz III çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymak amacıyla kontrollü, randomize veya çift-kör çalışmaya dönüşürse Faz IIb (geç Faz II) olarak adlandırılır.

Faz III Çalışmalar: Birinci ve ikinci aşamayı geçen ilaçların daha geniş bir popülasyonda denenerek plasebo kontrollü çalışmalarla güvenilirliğinin, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliğinin araştırıldığı fazdır. Fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir. İlacın etkili ve güvenli olup olmadığına dair karar bu noktada verilir ve ilacın klinik çalışmalar dışında piyasaya sürülebilmesi için düzenleme yapan otoritelere (FDA ve EMA gibi) başvurusu yapılır.

Faz IV Çalışmalar: İlk 3 aşamayı geçen ilaçlar ruhsat alır ve pazara verilir. İlaç pazara verildikten sonra yapılan her türlü çalışma bu faza aittir.

II. Hücre Duvarı İnhibitörleri

II.a. Glikopeptidler

Telavansin: 2009 yılında onaylanan vankomisin türevi bir ilaçtır. Glikopeptidlerin, hücre duvarı sentezini, D-alanil-D-alanine bağlanarak bozmasının yanı sıra hücre zarının potansiyelini kesintiye uğratarak da etki eder. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etkisi vardır ve vankomisinden daha etkilidir⁽⁸⁾. Deri enfeksiyonlarının yanı sıra MRSA ve VRSA (Vankomisine dirençli *S. aureus*)'nın neden olduğu hastane kökenli ve ventilatörle ilişkili pnömoniler için endikedir^(9,10).

Oritavansin: Yarılanma süresi uzun olup, 393

saattir⁽¹¹⁾. Etki mekanizması telavansin gibidir ve hem hücre duvarı sentezini bozar hem de hücre zarının potansiyelini kesintiye uğratar. MRSA ve VRSA gibi gram pozitif bakterilerin yanı sıra *Bacillus anthracis* ve *Clostridium difficile*'ye de etkilidir^(12,13). Vankomisin yarı sentetik bir türevi olduğu için benzer şekilde nefrotoksiktir⁽⁹⁾. 2014 yılında ilaca onay verilmiştir^(14,15).

Dalbavansin: Teikoplaninin bir türevi olup, bakterilerin zar potansiyelini kesmek gibi ek bir etki mekanizması da vardır. Proteinlere yüksek seviyede bağlanabilir. Bu sayede haftada bir kez verilebilir⁽¹¹⁾. MRSA, anaerobik streptokoklar, klostridium ve korinebakterilere vankomisin, daptomisin veya linezolidten 4-32 kat fazla etkilidir⁽¹⁶⁾. Faz III denemeleri biten ilaç 2014 yılında onaylanmıştır^(9,17).

II.b. Karbapenemler

Doripenem: Dirençli *Pseudomonas*'a karşı etkili bir karbapenemdir⁽¹⁸⁾. Japonya'da geliştirilmiş ve 2007'de FDA tarafından onaylanmıştır. Doripenem'in epileptik hastalarda valproik asit düzeylerini düşürdüğü ve bu nedenle nöbetlere yatkınlık yarattığı gözlenmiştir^(9,19).

Faropenem,panipenem,biapenem: Japonya'da geliştirilen ve on yıldan daha uzun süredir kullanılan karbapenemlerdir. Faropenem oral olarak kullanılabilir. Klinik çalışmalarda akne, sinüzit ve pnömoni açısından test edilmiştir. Biapenem ise penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii*, Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*, *Serratia* ve *Citrobacter*'e karşı etkilidir^(9,20).

II.c. Sefalosporinler

Seftarolin fosamil: IV. nesil sefalosporin olan sefrozopranın yapısının modifiye edilmesi ile geliştirilmiştir⁽²¹⁾. Seftobiprol ile birlikte V.

kuşak olarak değerlendirilmektedir. Her ikisi de i.v. olarak uygulanır. Seftarolin, MRSA'da bulunan mutasyona uğramış PBP'e (penisilin bağlayan proteinler) ve *Enterococcus faecium*'ün düşük afiniteli PBP5'ine bağlanma yeteneğine sahiptir^(22,23). Etki spektrumları geniş olup, MRSA, enterokoklar, pnömokoklar, anaeroblar, VRSA ve linezolid dirençli bakterileri içerir. Ancak GSBL üreten organizmalara ve pseudomonaslara karşı etkili değildir⁽²²⁾. Seftarolin ve avibaktamın kombinasyonu etki spektrumunu dirençli *Enterobacteriaceae*'ya kadar genişletir⁽²⁴⁾. Sık görülen yan etkisi *C. difficile* ile ilişkili ishaldir. Hematolojik toksisite ve kızarıklıklar çok sayıda hastada görülmüştür⁽²⁵⁾. Son dönemde yapılan bir çalışmada, seftobiprol'ün toplum kökenli pnömoni tedavisinde seftriakson ve linezolid kadar etkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Seftozolan: Tazobaktamla olan kombinasyonu (Zerbaxa®), anti-psödomonal aktivitenin yanı sıra, bazı GSBL ve AmpC üreten bakterilere karşı da etkilidir. Kimyasal yapısı seftazidime benzemektedir. Ancak, farklı olarak antipseudomonal etkisinden sorumlu olan sefem nükleusunun 3 pozisyonunda bir yan zinciri bulunmaktadır. *P. aeruginosa*'nın sahip olduğu penisilin bağlayıcı protein mutasyonları ve efluks pompaları gibi direnç mekanizmalarından kaçma özelliği nedeniyle, çok ilaca dirençli (MDR) izolatlara karşı da etkilidir⁽²⁷⁻²⁹⁾.

II.d. *Pseudomonas* Dış Zar Proteinini Hedefleyen Peptidomimetikler

Dış membran proteini (Lpt D), *Pseudomonas*'ın yanısıra bir çok diğer gram negatif bakterinin lipopolisakaritini (LPS) nakletme işlevine sahiptir. LPS'nin taşınmasının önlenmesi, hücrenin geçirgenlik bariyerini bozar. Lpt D'ye bağlanan doğal bir peptid olan protegrin-I, LPS naklini inhibe eder. Yalnızca *Pseudomonas*'a etkilidir. Üzerinde çalışılan diğer bir bileşik olan POL 7080'in 2011'de sonuçlanan faz I çalışma-

larından iyi sonuçlar alınmıştır⁽³⁰⁻³²⁾.

II.e. Glikosiltransferazları Hedef Alanlar

Glikosiltransferazlar, hücre duvarının sentezi için yaşamsal öneme sahip enzimlerdir. Bu nedenle antibakteriyeller için cazip hedeflerdir. Bakterilerdeki bu mekanizmanın iyi bilinmesi sayesinde inhibitörlerin geliştirilmesi olası olmuştur. Glikosiltransferazların inhibisyonu penisilinlerin antibakteriyel etkinliğinin tetiklenmesine neden olur. Glikosiltransferaz inhibitörlerinin ökaryot hücrelere karşı herhangi bir etkinliği bulunmamaktadır⁽³³⁾.

Moenomisin A: *Streptomyces ghanaensis*'den elde edilen ve glikosiltransferazları inhibe ederek Gram pozitif organizmalara karşı etkili olan bir ilaçtır. Hayvancılıkta büyümeyi hızlandırmak amaçlı olarak yemlerde yaygın olarak kullanılmasına *E. faecium*'un doğal dirençli olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, hayvan ve insan çalışmalarında diğer bakterilere karşı ciddi bir direnç gözlemlenmemiştir⁽³⁴⁾. Uzun lipid kuyruğu moenomisin'in pek çok yan etkisinden sorumludur ve bu durum insanlarda kullanımını engellemektedir⁽³⁵⁾. Bu potansiyel hedefin kullanılabilmesi için lipid II gibi yeni moleküller üzerinde çalışılmaktadır⁽³⁶⁾.

III. Kinolonlar

Delafloksasin: Gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Anyonik yapısı nedeniyle hücre içinde birikir ve asidik pH'da daha etkilidir⁽³⁷⁾. *S. aureus*'a karşı potansiyel etkili bir ilaçtır⁽³⁸⁾. Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* izolatlarına karşıda etkilidir⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Hem i.v. yoldan hem de oral olarak kullanılabilir⁽²⁷⁾. Faz II denemelerinden umut verici sonuçlar alınmıştır⁽⁴²⁾.

Nemonoksasin: Florokinolon değildir. Levofloksasin ile karşılaştırıldığında, MRSA ve

vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) gibi Gram pozitif koklara karşı daha etkili olduğu görülmüştür⁽⁴³⁾.

GSK'944: Geniş spektrumlu aktivite sergileyen bir bakteri topoizomeraz IIA inhibitörüdür. Diğer fluorokinolonlarla karşılaştırıldığında, topoizomeraz ve DNA kompleksine farklı bir bağlanma yeri vardır. Üç farklı faz I çalışması devam etmektedir. Biyolojik terörle mücadele etmek amacıyla şarbon, veba ve tularemiye karşı geliştirilmektedir⁽⁴⁴⁾.

Finafloksasin: Levofloksasin ve siprofloksasine kıyasla *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı daha etkilidir. Asidik pH da daha düşük MIC değerlerine sahiptir. Bu özelliği sayesinde üriner sistem, mide mukozası ve pH'nın düşük olduğu cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılabilir⁽⁴⁵⁾. *A. baumannii*'nin siprofloksasine dirençli suşlarına karşı da etkilidir⁽⁴⁶⁾. Faz II seviyesindeki çalışmaları devam etmektedir^(47,48).

IV. RNA Sentez İnhibitörleri

Fidaksomisin: 2011 yılında onaylanmış olup, *C. difficile* gibi Gram pozitif bakterilerin RNA polimerazını inhibe eder. Dar bir etki spektrumuna sahiptir ve oral yoldan absorbe edilemez. Psödomembranoz koliti tedavi etmek için kullanılır⁽⁴⁹⁾.

V. Protein Sentez İnhibitörleri

V.a. Ketolidler

Peptid zincirinin uzamasını, peptidiltransferaz kısmında 50S ribozomal RNA'ya bağlanarak engellerler. Makrolidlere dirençli izolatlara karşı etkilidirler⁽⁵⁰⁾.

Solitromisin: Hem oral hem de i.v. yoldan kullanılabilen yeni bir fluoroketoliddir. Pnömonok,

Legionella, *Moraxella* ve *Haemophilus influenzae* gibi solunum yolları patojenlerine karşı etkili olmasının yanı sıra anti-inflamatuar etkisinin de olduğu kanıtlanmıştır⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Hamile koyunlar üzerine yapılan bir çalışmada, iyi intrauterin konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle fetal/amniotik enfeksiyonların tedavisinde değerli olabileceği düşünülmektedir. Faz III çalışmaları devam etmektedir⁽⁵⁴⁾.

V.b. Tetrasiklinler

30S altbirimine bağlanırlar ve tRNA'nın alıcı bölgeye bağlanmasını önlerler. Direnç genellikle efluks pompaları nedeniyle gelişir. Bunun yanı sıra 30S alt birimine tetrasiklin bağlanmasının, yer değiştiren bir proteinin üretilmesi ile engellemesinden de direnç gelişebilmektedir.

Tigesiklin: Efluks pompaları için substrat olmaması nedeniyle tetrasikline dirençli bakterilere karşı etkilidir. Farklı yapısından dolayı tetrasiklinlere karşı gelişen diğer direnç mekanizması da tigesiklin karşı etkisizdir. Gram pozitiflerin yanı sıra MRSA, VRSA, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter*, *Rickettsiae*, *Chlamydia*, *Legionella* ve hızla çoğalan mikobakteriler gibi gram negatif bakterileri içeren geniş bir spektruma sahiptir. Ancak *P. aeruginosa*'ya etkisi yoktur⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Omdasiklin: Semisentetik bir aminometilsiklidir. Tigesiklin benzer bir etki spektrumuna sahiptir. MSSA, MRSA, VRE, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* ve *Bacteroides fragilis*'e karşı aktivite gösterir. Genel olarak Gram pozitiflere daha etkilidir^(58,59). Hem efluks pompalarının substratı olmadığı hem de ribozomal koruma proteini tarafından inhibe edilmediği için tetrasiklinlere dirençli bakterilere karşı etkilidir. Hâlen faz III çalışmaları devam etmektedir⁽⁶⁰⁾.

Eravasiklin: Efluks pompaları ve ribozomal

koruma proteinleri gibi mekanizmalar tarafından engellenmeyen yeni bir florosiklidir. Faz II çalışmalarda *Enterobacteriaceae*'lar dâhil dirençli Gram negatif organizmaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir^(61,62). Eravasiklin hem i.v. yoldan hem de oral uygulanabilir. Toplum kökenli pnömoni tedavisinde umut vericidir. Ayrıca peritonit ve abdominal abselere sıklıkla neden olan patojenlere karşı kusursuz etkinlik gösterir⁽⁶²⁾.

V.c. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, protein sentezinin inhibisyonu yoluyla etki eden bakterisidal antibiyotiklerdir. Aminoglikozidlere karşı direnç, onları etkisiz hâle getiren enzimler veya bağladıkları 30S ribozomunun değişimi (metil transferaz enzimideki değişiklik) ile gelişir⁽⁶³⁾.

Plazomisin (ACHN-490): Deaktivasyon enzimleri üreten bakterilere karşı etkili olan sisomisin sentetik bir türevidir. İn vitro denemelerde, diğer aminoglikozitlere dirençli *Enterobacteriaceae* ve MRSA gibi Gram pozitif organizmalara karşı etkinliği gösterilmiştir^(64,65). Diğer aminoglikozitlerle karşılaştırıldığında, böbrek fonksiyonunu ve odyometri testlerini etkilemediği gözlenmiştir⁽⁶⁶⁾. 2014'te faz III denemelere başlanmıştır.

V.d. Oksazolidinonlar

Linezolid: 1980'li yıllarda geliştirilmiştir. 50S ribozomun 23S altbirimine bağlanarak etki eder ve bu yolla tRNA ve mRNA oluşmasını engeller. MRSA'nın da dâhil olduğu birçok Gram pozitif organizmaya karşı etkilidir. Direnç genellikle gram negatiflerde görülür ve efluks pompaları vasıtasıyla gelişir⁽⁹⁾.

Tedizolid: i.v. veya oral olarak kullanılabilen ve faz III çalışmaları tamamlanmış bir ilaçtır⁽⁶⁷⁾.

Radezolid: Daha iyi doku penetrasyonu sağlayan kimyasal yapısı sayesinde hücre içi patojenlere etkinliği iyidir⁽⁶⁸⁾. Radezolid ve tedizolid linezolide dirençli bakterilere karşı etkindirler. 23S ribozomal alt birimi üzerinde ek bir bağlanma yeri bulunduğundan daha güçlüdürler⁽⁶⁹⁾. Linezolid'den farklı olarak miyelosüpresyona neden olmazlar⁽⁹⁾.

V.e. Lipopeptitler

Daptomisin: Yirmi beş yıldan daha uzun süre önce keşfedilen lipopeptitler sınıfına ait bir ilaçtır. Uzun lipit kuyruğu ile bakteri hücre zarına tutunur. Bu sayede hücre duvarının sentezinde yer alan proteinlerin yerini değiştirerek gözenek oluşumuna neden olur. Böylece potasyum kaybı ve sonuçta depolarizasyon ile hücrenin parçalanması gerçekleşir^(70,71). Daptomisin akciğerlerde bulunan sürfaktanlar nedeniyle *S. pneumoniae*'ye etkisi yetersizdir⁽⁷²⁾. Ancak yapılan çalışmalarda *S. pneumoniae* kaynaklı septik ölümün önlenmesinde son derece etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁷³⁾.

Surotomisin: Hâlen *C. difficile*'ye karşı faz III denemeleri devam eden yeni bir lipopeptittir. Oral yoldan alınır ve minimal emilim gösterir⁽⁷⁴⁾.

VI. Antibakteriyellerin Etkinliğinde Bazı Yeni Hedefler

VI.a. tRNA Sentezi

Aminoasit tRNA sentetaz, ATP varlığında, spesifik bir aminoasit ile tRNA'yı yükleyen enzimdir. Aminoasit tRNA'nın 3' ucuna bağlanır. Daha sonra bu yüklü aminoasit tRNA, protein sentezi için ribozoma bağlanır⁽⁹⁾.

GSK-052: Yapısındaki bor atomu vasıtasıyla tRNA'nın 3' ucuna yapışarak protein sentezini inhibe eder. Erken yapılan çalışmalarda, Gram

pozitif bakterilere karşı etkinliği görülmesine ve faz II denemelerine girilmesine rağmen daha fazla ilerleme olmamıştır^(75,76).

VI.b. Peptidil Deformilaz İnhibitörleri

Protein sentezinde yer alan ilk aminoasit, ökar-yotlarda metiyonin ve prokaryotlarda ise formil-metiyonindir. Peptidil deformilaz, prokaryotlarda peptidin uzaması sırasında formil grubunu metiyoninden çıkaran bir enzimdir⁽⁹⁾.

GSK-322: Peptidil deformilaz enzimini inhibe eden, faz I ve faz II denemeleri tamamlanmış yeni bir peptid ajandır. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes* ve *S. aureus* gibi solunum yolu patojenlerine karşı etkilidir^(77,78).

Aktinonin: *Streptomyces* türlerinden elde edilen ve analogları üzerinde çalışılan bir etken maddedir⁽⁷⁹⁾.

VI.c. Yağ Asidi Sentezi İnhibitörleri

Yağ asidi sentetaz (FAS), substratları asetil-koA ve NADPH olan bir enzim kompleksidir. Bu kompleks hem ökaryotlarda (FAS I) hem de prokaryotlarda (FAS II) yer alan yedi enzim içerir. Ancak bakteriyel FAS II, insan hücreindeki FAS I'den farklıdır. Bu enzimlerden birisi de enoil-reductase'dir (FabI)⁽⁹⁾.

AFN-1252: Deneysel bir ilaç olup, stafilokoklarda enoil-redüktazı, dolayısıyla yağ asidi sentezini inhibe eder. Oral preparatlarının faz I ve faz II çalışmaları tamamlanmıştır. i.v. preparatların ise faz I çalışmalarının başlaması beklenmektedir⁽⁸⁰⁾. Ayrıca MRSA ile meydana gelen akut bakteriyel deri enfeksiyonlarının (ABSSSI) tedavisinde etkili olduğunu ve iyi tolere edilebildiğini gösteren çalışmalar vardır⁽⁸¹⁾.

İzoniazid: Mikobakterilerin yanı sıra *S. aureus*,

H. influenzae, *Moraxella catarrhalis* ve *Escherichia coli*'nin yağ asidi sentez basamağını katalize etmek için kullanılan tek enzim Fab I dir. İzoniazid'de Fab I'yi inhibe etmektedir⁽⁸²⁾.

VII. β -laktamaz İnhibitörleri

Avibaktam (NXL104): Güçlü bir β -laktamaz inhibitörüdür. Tüm A ve C sınıfı β -laktamazlara karşı daha geniş bir etkiye sahiptir. GSBL ve KPC'ye de etkilidir. İmipenem, sefepim, seftazidim ve seftarolin ile kombinasyonları üzerinde çalışılmaktadır^(83,84).

Relebaktam (MK-7655): İmipenem/cilastatin ile kombinasyonları araştırılan yeni bir β -laktamaz inhibitörüdür. Amp C, GSBL ve KPC'ye karşı etkinliği gösterilmiştir⁽⁸⁵⁾. Faz II denemeleri devam etmektedir^(86,87).

RPX7009 (RPX): Meropenem ile birlikte kombinasyonu test edilen bir serin β -laktamaz inhibitörüdür. Karbapenem-dirençli *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu ciddi infeksiyonlarda denenmiştir⁽⁸⁸⁾. İki farklı faz III çalışma devam etmektedir^(89,90).

VIII. Gram Negatiflere Karşı Etkili Sideroforlar

Bakteriler demir iyonlarına gereksinim duyarlar ve gereksinim duydukları demiri, siderofor olarak bilinen, demirle kompleks oluşturabilen proteinler salgılayarak alabilirler. Oluşan demir-siderofor kompleksi, özel bakteriyel alım sistemleri tarafından tanınarak, bakterinin dış membranındaki reseptörlere bağlanır. Daha sonra bu kompleks hücre içine girerek periplazmik aralığa ve sitoplazmaya ulaşır. Bakteri hücrelerine erişmek için, "Truva Atı" yaklaşımı kullanılarak, bakterilerin demir iyonlarına olan gereksinimlerinden yararlanır. Bu sayede sideroforların β -laktamlarla oluşturdukları

komplekslerin hücrenin içine nüfuz etmesi sağlanmış olur. B-laktam antibiyotikleri, siderofor konjugatları için olası taşıyıcılar olarak en çok çalışılan sınıftır. Ancak bu yerleşim, porinler ve eflüks mekanizmaları nedeniyle bakteri içine girişleri azalan ya da tamamen durdurulan fluorookinolonlar ve diğer antibiyotik sınıflarına da uygulanabilir⁽⁹¹⁾.

MC1: Sideroforla konjuge edilen yeni bir monokarbam antibiyotiktir. MDR *P. aeruginosa*'ya ve *Enterobacteriaceae*'nin ESBL üreten üyelerine karşı etkilidir⁽⁹²⁾.

BAL30072: Demir şelatlayıcı dihidroksipiridin ile konjuge edilmiş bir monosülfaktamdır. MDR *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve birçok karbapeneme dirençli suşlara etkilidir^(93,94).

S-649266 (Cefiderocol): Yeni bir siderofor sefalosporin antibiyotığıdır. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*'e karşı etkili olabileceği düşünülmektedir^(95,96).

IX. Doğal Antibiyotikler

Teiksobaktin: Antibiyotik üreten toprak mikroorganizmalarından (*Eleftheria terrae*) elde edilen ve *S. aureus* (MRSA türleri dahil), *S. pneumoniae*, *C. difficile*, *B. anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkili doğal bir antibiyotiktir. *S. aureus*'taki peptidoglikan biyosentezini, lipit II (peptidoglikanın öncüsü)'ye ve lipit III (teikoik asitin bir öncüsü)'e bağlanarak inhibe eder. Direnç gelişimi olasılığının düşük olduğu belirtilmektedir. Ancak *E. coli* ve *Klebsiella* gibi Gram negatiflere etkisizdir^(97,98).

X. Antimikobakteriyeller

Bedaquiline (TMC207): Çok ilaca dirençli tüberküloz (TB) tedavisi için 2012 yılında onaylanmıştır. Mikobakteriyel ATP sentetazı inhibe

eder. Hem aktif hem de uyku hâlindeki bakterilere etkilidir. Hücre içi bakterilere etkisi, hücre dışı olanlardan daha fazladır^(99,100).

Nitroimidazoller (delemanid, pretomanid): TB tedavisinde gelecek vaat eden iki antimikobakteriyel olan delemanid ve pretomanidin, fare deneylerinde rifampisin ve pirazinamid ile kombinasyonlarının, tedaviyi en az 2 ay kısalttığı gösterilmiştir^(101,102). Delamanid (OPC-67683): Mikolik asit sentezini engeller⁽¹⁰³⁾. Avrupa'da 2014 yılında onaylanmıştır ve yakında klinik kullanıma girmesi beklenmektedir. Antiretroviral tedavi uygulanan denekler de dâhil olmak üzere, çoklu ilaç direncine sahip TB'li yetişkinlerde, delemanidle ilgili geniş kapsamlı bir faz III çalışması devam etmektedir⁽¹⁰⁴⁾.

Oksazolidinonlar (Linezolid, sutezolid, AZD5847): Protein sentez inhibitörleridir⁽¹⁰⁵⁾. Nöropati ve miyelosupresyon gibi toksisiteleri Linezolidin uzun süreli kullanılması ile ilişkilidir. Çok ilaca dirençli ve yaygın ilaç dirençli TB'lu hastalarda linezolidle ilgili yeni klinik çalışmalar planlanmaktadır^(106,107).

Sutezolid: Preklinik modellerde ve faz I bakterisidal etkinlik çalışmalarında daha üstün olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁸⁾. Linezolid'den farklı olarak, başarılı TB tedavisinde önemli bir faktör olan sterilize edici aktiviteye sahip görünmektedir⁽¹⁰⁹⁾.

KAYNAKLAR

- Lewis K. New approaches to antimicrobial discovery. *Biochemi Pharmacol.* 2017;134:87-98. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.002>
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12. <https://doi.org/10.1086/595011>
- Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):233-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp428>
- Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(12):894-6. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2693>
- Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357-72. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134306>
- Kern WV. New antibacterial agents on the market and in the pipeline. *Internist (Berl).* 2015;56(11):1255-63. <https://doi.org/10.1007/s00108-015-3705-0>
- Üresin Y, Terlemez B. Faz 0, I, II, III, IV İlaç Araştırmaları ve Biyobelirteçler, 2014. <http://istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/2015/02/2.Faz0IIIII-ilac%CC%A7-aras%CC%A7t%C4%B1rmalar%C4%B1-ve-biyobelirtec%CC%A7ler.pdf> (Erişim tarihi:10.Eylül.2016)
- Higgins DL, Chang R, DeBabov DV, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1127-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1127-1134.2005>
- Shah NJ. Reversing resistance: The next generation antibacterials. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(3):248-55. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.157109>
- Nannini EC, Corey GR, Stryjewski ME. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia: Findings from the ATTAIN studies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):847-54. <https://doi.org/10.1586/eri.12.81>
- Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, et al. New lipoglycopeptides: A comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs.* 2010;70(7):859-86. <https://doi.org/10.2165/11534440-000000000-00000>
- Heine HS, Bassett J, Miller L, et al. Efficacy of oritavancin in a murine model of *Bacillus anthracis* spore inhalation anthrax. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3350-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00360-08>
- Chilton CH, Freeman J, Crowther GS, Todhunter SL, Wilcox MH. Effectiveness of a short (4 day) course of oritavancin in the treatment of simulated *Clostridium difficile* infection using a human gut model. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2434-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dks243>
- FDA Issues Complete Response Letter for Oritavancin. Fierce Biotech. <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/fda-issues-complete-response-letter-oritavancin>. (Erişim tarihi: 21.Ekim.2013).
- The Medicines Company: FDA Accepts Filing of The Medicines Company's New Drug Application for Intravenous Antibiotic Oritavancin with Priority Review. <http://www.ir.themedicinescompany.com/phoenix.zhtml?c=122204 and p=irol newsArticle and ID=1901078 and highlight>. (Erişim tarihi: 12.

- Mayıs.2014)
16. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(3):304-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.024>
 17. Durata Therapeutics Announces FDA's Acceptance for Priority Review of NDA for Dalvance (dalbavancin hydrochloride) http://www.newdrugapprovals.wordpress.com/2013/11/27/duratatherapeutic_sannounces-fdas-acceptance-for-priority-review-of-nda-for-dalvance-dalbavancinhydrochloride. (Erişim tarihi: 08.Aralık.2013).
 18. William A, Petri J. Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:1477-503.
 19. Drug Approval Package: Doribax (Doripenem) NDA #022106. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022106s000_LBL.pdf. (Erişim tarihi:13.Ocak.2014)
 20. Hayashi N, Kawashima M. Multicenter randomized controlled trial on combination therapy with 0.1% adapalene gel and oral antibiotics for acne vulgaris: Comparison of the efficacy of adapalene gel alone and in combination with oral faropenem. *J Dermatol.* 2012;39(6):511-5. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01450.x>
 21. Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: Synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(11):2427-37. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(03\)00126-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00126-3)
 22. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs.* 2009;69(7):809-31. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00003>
 23. Henry X, Verlaine O, Amoroso A, Coyette J, Frère JM, Joris B. Activity of ceftaroline against *Enterococcus faecium* PBP5. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6358-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.00923-13>
 24. Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR, et al. In vitro activity of ceftaroline-avibactam against gram negative and gram positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2010 to 2012: Results from the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5600-11. <https://doi.org/10.1128/AAC.01485-13>
 25. Jain R, Chan JD, Rogers L, Dellit TH, Lynch JB, Pottinger PS. High incidence of discontinuations due to adverse events in patients treated with ceftaroline. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):758-63. <https://doi.org/10.1002/phar.1435>
 26. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(3):240-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005>
 27. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram negative bacterial infections. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(5):402-11. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235>
 28. Moyá B, Zamorano L, Juan C, et al. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3933-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-10>
 29. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2390-94. <https://doi.org/10.1128/AAC.01737-1>
 30. Scorciapino MA, Rinaldi AC. Antimicrobial peptidomimetics: Reinterpreting nature to deliver innovative therapeutics. *Front Immunol.* 2012;3:171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00171>
 31. Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, et al. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science.* 2010;327(5968):1010-3. <https://doi.org/10.1126/science.1182749>
 32. Polyphor-Antibiotic POL7080 <http://www.polyphor.com/products/pol7080>. (Erişim tarihi: 10. Aralık.2013)
 33. Derouaux A, Sauvage E, Terrak M. Peptidoglycan glycosyltransferase substrate mimics as templates for the design of new antibacterial drugs. *Front Immunol.* 2013;4:78. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00078>
 34. Ostasha B, Walkera S. Moenomycin family antibiotics: chemical synthesis, biosynthesis, biological activity. *Nat Prod Rep.* 2010;27(11):1594-617. <https://doi.org/10.1039/c001461n>
 35. von Wasielewski E, Muschaweck R, Schütze E. Meonomycin, a new antibiotic 3. Biological properties. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1965; 5:743-8.
 36. Welzel P. Syntheses around the transglycosylation step in peptidoglycan biosynthesis. *Chem Rev.* 2005;105(12):4610-60. <https://doi.org/10.1021/cr040634e>
 37. Lemaire S, Tulkens PM, van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 2011;55(2):649-58.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01201-10>
38. Anstead GM, Cadena J, Javeri H. Treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Methods Mol Biol*. 2014;1085:259-309.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-664-1_16
 39. Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, Dalton JM, Devito JA. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Ther*. 2012;67(12):2814-20.
<https://doi.org/10.1093/jac/dks307>
 40. Nilius AM, Shen LL, Hensey-Rudloff D, et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10):3260-9.
<https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3260-3269.2003>
 41. Almer LS, Hoffrage JB, Keller EL, Flamm RK, Shortridge VD. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against gram positive and gram negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(7):2771-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2771-2777.2004>
 42. A Study to Assess Objective Endpoint Measurements of Response in Bacterial Skin Infections-Study Results-Clinical Trials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01283581?term=delafloxacin&rank=3§=X6015#outcome1>. (Erişim tarihi: 12.Aralık.2013).
 43. Li CR, Li Y, Li GQ, et al. In vivo antibacterial activity of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(11):2411-5.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq341>
 44. HHS (U.S. Department of Health and Human Services) Forms Strategic Alliance to Develop New Antibiotics. <http://www.phe.gov/Preparedness/news/Pages/strategic-alliance-130522.aspx>. (Erişim tarihi: 12.Aralık.2013).
 45. Stubbings W, Leow P, Yong GC, et al. In vitro spectrum of activity of finafloxacin, a novel, pH-activated fluoroquinolone, under standard and acidic conditions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9): 4394-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00833-10>
 46. Higgins PG, Stubbings W, Wisplinghoff H, Seifert H. Activity of the investigational fluoroquinolone finafloxacin against ciprofloxacin-sensitive and -resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1613-5.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01637-09>
 47. ClinicalTrials.gov. Finafloxacin 300 mg twice a day (b.i.d.) versus ciprofloxacin 250 mg twice a day (b.i.d) in patients with lower uncomplicated UTI (uUTI) (FLUT). Identifier NCT00722735.
 48. ClinicalTrials.gov. A multi-dose, double-blind, double-dummy, active-control, randomized clinical (phase II) study of two dosing regimens of finafloxacin for the treatment of cUTI and/or acute pyelonephritis requiring hospitalisation. Identifier NCT01928433.
 49. Cruz MP. Fidaxomicin (Dificid), a novel oral macrocyclic antibacterial agent for the treatment of *Clostridium difficile*-Associated diarrhea in adults. *P T*. 2012;37(5):278-81.
 50. McDougall C, Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:1521-48.
 51. Farrell DJ, Sader HS, Castanheira M, Biedenbach DJ, Rhomberg PR, Jones RN. Antimicrobial characterisation of CEM-101 activity against respiratory tract pathogens, including multidrug-resistant pneumococcal serogroup 19A isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(6):537-43.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.026>
 52. Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2526-34.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00197-13>
 53. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- κ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(1):76-84.
<https://doi.org/10.1124/jpet.112.200733>
 54. Keelan JA, Kemp MW, Payne MS, et al. Maternal administration of solithromycin, a new, potent, broad-spectrum fluoroketolide antibiotic, achieves fetal and intra-amniotic antimicrobial protection in a pregnant sheep model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):447-54.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01743-13>
 55. Rose W, Rybak M. Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy*. 2006;26(8): 1099-110.
<https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1099>
 56. Nguyen, F. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem*. 2014;395(5):559-75.
<https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292>
 57. Scheinfeld N. Tigecycline: a review of a new glycylicycline antibiotic. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16(4):207-12.
<https://doi.org/10.1080/09546630510011810>
 58. Macone AB, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):1127-35.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01242-13>
 59. Robert D, Arbeit DR, Roberts JA, et al. Safety and efficacy of PTK 0796: results of the phase 2 study in complicated skin and skin structure infections following IV and oral step down therapy. Presented at:

- 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA, 2014.
60. Draper MP, Weir S, Macone A, et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1279-83. <https://doi.org/10.1128/AAC.01066-13>
 61. Clark RB, Hunt DK, He M, et al. Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. *J Med Chem.* 2012;55(2):606-22. <https://doi.org/10.1021/jm201467r>
 62. Solomkin JS, Ramesh MK, Cesnauskas G, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community-acquired complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1847-54. <https://doi.org/10.1128/AAC.01614-13>
 63. Zarubica T, Baker MR, Wright HT, Rife JP. The aminoglycoside resistance methyltransferases from the ArmA/Rmt family operate late in the 30S ribosomal biogenesis pathway. *RNA.* 2011;17(2):346-55. <https://doi.org/10.1261/rna.2314311>
 64. Galani I, Souli M, Daikos GL, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother.* 2012;24(4):191-4. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000015>
 65. Walkty A, Adam H, Baxter M, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram negative and gram positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2554-63. <https://doi.org/10.1128/AAC.02744-13>
 66. Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5874-80. <https://doi.org/10.1128/AAC.00624-11>
 67. Cubist Announces Submission of New Drug Application for Investigational Antibiotic Tedizolid for Treatment of Serious Skin Infections. http://www.cubist.com/news/111cubist_announces_submission_of_new_drug_application_for_investigational_antibiotic_tedizolid_for_treatment_of_serious_skin_infectios. (Erişim tarihi: 14.Aralık.2013).
 68. Lemaire S, Tulkens PM, van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of the novel biaryloxazolidinone radezolid in phagocytic cells: Studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2540-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.01723-09>
 69. Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(12):4442-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00859-08>
 70. Pogliano J, Pogliano N, Silverman JA. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. *J Bacteriol.* 2012;194(17):4494-504. <https://doi.org/10.1128/JB.00011-12>
 71. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(12):4255-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.00824-07>
 72. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(2):144-15. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.02.031>
 73. Henken S, Bohling J, Martens-Lobenhoffer J, et al. Efficacy profiles of daptomycin for treatment of invasive and noninvasive pulmonary infections with *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):707-717. <https://doi.org/10.1128/AAC.00943-09>
 74. Lee CH, Patino H, Stevens C, et al. Surotomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Phase 2, randomized, controlled, double-blind, non-inferiority, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2964-71. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw246>
 75. Rock FL, Mao W, Yaremchuk A, et al. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. *Science.* 2007;316(5832):1759-61. <https://doi.org/10.1126/science.1142189>
 76. GSK Exercises Option on Anacor's Novel Antibiotic for the Treatment of Gram Negative Infections. http://www.us.gsk.com/html/medianews/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10081.htm. (Erişim tarihi:28.Aralık.2013).
 77. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1322322 After an Intravenous and an Oral Dose. Identifier NCT01663389
 78. O'Dwyer K, Hackel M, Hightower S, et al. Comparative analysis of the antibacterial activity of a novel peptide deformylase inhibitor, GSK1322322. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2333-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.02566-12>
 79. Chen DZ, Patel DV, Hackbarth CJ, et al. Actinonin, a naturally occurring antibacterial agent, is a potent deformylase inhibitor. *Biochemistry* 2000;39(6):1256-62. <https://doi.org/10.1021/bi992245y>
 80. Karlowsky JA, Laing NM, Baudry T, et al. In vitro activity of API-1252, a novel FabI inhibitor, against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(4):1580-1.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.01254-06>
81. Hafkin B, Kaplan N, Murphy B. Efficacy and safety of AFN-1252, the first *Staphylococcus*-specific antibacterial agent, in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections, including those in patients with significant comorbidities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(3):1695-01. <https://doi.org/10.1128/AAC.01741-15>
 82. Rafi S, Novichenok P, Kolappan S, et al. Structure of acyl carrier protein bound to FabI, the FASII enoyl reductase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 2006;281(51):39285-93. <https://doi.org/10.1074/jbc.M608758200>
 83. Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against gram negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):86-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.012>
 84. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(29):11663-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205073109>
 85. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, et al. In vitro activity of MK-7655, a novel β -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3753-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.05927-11>
 86. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability, and efficacy of MK-7655 imipenem/cilastatin versus imipenem/cilastatin alone for the treatment of complicated urinary tract infection (cUTI) (MK-7655-003). Identifier NCT01275170.
 87. ClinicalTrials.gov. Study of the safety, tolerability, and efficacy of MK-7655 imipenem/cilastatin versus imipenem/cilastatin alone to treat complicated intra-abdominal infection [cIAI] (MK-7655-004). Identifier NCT01506271.
 88. Castanheira M, Becker HK, Rhomberg PR, Jones RN. Effect of the β -Lactamase inhibitor RPX7009 combined with meropenem tested against a large collection of KPC-producing *Enterobacteriaceae*. Presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5–9 September 2014, Washington, United States, 2014.
 89. ClinicalTrials.gov. A phase 3, multi-center, randomized, open-label study of carbavance (Meropenem/RPX7009) versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Identifier NCT02168946.
 90. ClinicaTrials.gov. A phase 3, multi-center, randomized, open-label study of carbavance (Meropenem/RPX7009) versus best available therapy in subjects with selected serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Identifier NCT02168946.
 91. Tillotson GS. Trojan horse antibiotics-A novel way to circumvent Gram-negative bacterial resistance? *Infect Dis (Auckl).* 2016;9:45-52. <https://doi.org/10.4137/IDRT.S31567>
 92. McPherson CJ, Aschenbrenner LM, Lacey BM, et al. Clinically relevant gram negative resistance mechanisms have no effect on the efficacy of MC-1, a novel siderophore-conjugated monocarbam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6334-42. <https://doi.org/10.1128/AAC.01345-12>
 93. Page MG, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multiresistant gram negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2291-302. <https://doi.org/10.1128/AAC.01525-09>
 94. Russo TA, Page MG, Beanan JM, et al. In vivo and in vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):867-73. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr013>
 95. Kohira N, West J, Ito A, et al. In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against *Enterobacteriaceae* clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *J Antimicrob Chemother.* 2015;60(2):729-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.01695-15>
 96. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;71(3):670-77. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv402>
 97. Piddock LJ. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2679-80. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv175>
 98. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature.* 2015;517(7535):455-9. <https://doi.org/10.1038/nature14098>
 99. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005;307(5707):223-7. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>
 100. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014; 371(8):723-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
 101. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006;3(11):e466. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030466>
 102. Tasneen R, Tyagi S, Williams K, Grosset J,

- Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3664-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00686-08>
103. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112433>
104. Podany AT, Swindells S. Current strategies to treat tuberculosis. *F1000Res.* 2016;5:Rev-2579. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7403.1>
105. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1189-91.
106. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009;34(2):387-93. <https://doi.org/10.1183/09031936.00009509>
107. Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):49-55. <https://doi.org/10.1086/648675>
108. Williams KN, Stover CK, Zhu T, et al. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1314-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01182-08>
109. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(4):371-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0611OC>