



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA SEFTAROLİN FOSAMİLE DUYARLILIĞIN İRDELENMESİ

Dr. Kadir EFE

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA SEFTAROLİN FOSAMİLE DUYARLILIĞIN İRDELENMESİ**

**Dr. Kadir EFE**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN**

**BURSA – 2017**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	34
Tartışma ve Sonuç.....	39
Kaynaklar.....	46
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

## ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olabilen önemli patojenlerdir. Bu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin sınırlı kalmasından dolayı alternatif tedavi arayışlarına devam edilmektedir. Seftarolin, MRSA kaynaklı cilt ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlayan geniş spektrumlu yeni kuşak bir sefalosporindir.

Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya toplam 143 MRSA, 88 *E. coli*, 85 *K. pneumoniae* suşu dahil edilmiş ve seftaroline duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 316 suşun 309 adedi kan, 6 adedi beyin omurilik sıvısı (BOS) ve 1 adedi periton sıvı örneğinden izole edilmiştir. Çalışmada, MRSA izolatlarının Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değeri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirildi ve duyarlılık sınır değeri 1 µg/ml ve altında saptanan 97(%67,8) izolat duyarlı olarak belirlendi; 44(%30,8) izolatın MİK değeri ise 2 µg/ml olarak saptanarak seftaroline orta duyarlı ve 2(%1,4) suşun MİK değeri ise 4 µg/ml olarak saptanarak dirençli olarak değerlendirildi. MRSA izolatlarında seftarolin için MİK aralığı 0,0625 - 4 µg/ml olarak bulundu. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) negatif *E. coli* izolatlarının seftaroline duyarlılık oranı %40 bulundu. ESBL negatif *K.pneumoniae* izolatlarının %46,9'sı duyarlı bulundu. ESBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının hepsinin seftaroline dirençli olduğu görüldü.

Hastanemiz kliniklerinden elde edilen izolatların seftarolin MİK değerlerinin dağılım profili ve duyarlılık oranları Avrupa ve Amerika kaynaklı

alışmalara yakın bulunmuştur. Bu alışma Türkiye’de, seftarolinin MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* zerine etkinliği ile ilgili ilk elde edilen verilerden biridir. Bu veriler, seftarolinin Türkiye’deki izolatlara da etkili olduğunu ve geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı gereken durumlarda kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, seftarolin, duyarlılık, MİK, sıvı mikrodilüsyon, Türkiye.



## SUMMARY

### **Investigation of Ceftaroline Fosamil Sensitivity in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Strains**

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* are the pathogens that can cause significant community-acquired and hospital-associated infections. Since the treatment options for those infections are restricted, research on alternative treatments is ongoing. Ceftaroline is a broad-spectrum new generation antibiotic that recently started to be used for skin and respiratory tract infections caused by MRSA.

In this study, we investigated in vitro effectiveness of ceftaroline against MRSA, *E. coli*, and *K. pneumoniae* strains which were isolated from various clinical samples and sent to our hospital's microbiology laboratory. Total of 143 MRSA, 88 *E. coli*, 85 *K. pneumoniae* strains were involved in the study and their sensitivity against ceftaroline was investigated by using a broth microdilution method.

Total of 316 isolates involved in this study were isolated from blood (n=309), cerebrospinal fluid (n=6), and peritoneal fluid (n=1) samples. In the study, the minimum inhibitory concentration (MIC) of the MRSA isolates was evaluated by using the clinical laboratory standard institute (CLSI) criteria and isolates that have sensitivity value 1 µg/ml and below is considered as sensitive (n=97, %67,8); sensitivity value 2 µg/ml is considered as semi-sensitive (n=44, %30,8) and sensitivity value 4 µg/ml is considered as resistant (n=2, %1,4). MIC interval of ceftaroline for the MRSA was between ≤0,0625-4 µg/ml. Forty percent of expanded spectrum beta lactase (ESBL) negative *E. coli* isolates were sensitive to ceftaroline. Sensitivity ratio for

ESBL negative *K. pneumoniae* isolates were 46,9%. All of the ESBL positive *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were resistant to ceftaroline.

MIC value distribution and sensitivity profile of ceftaroline against the isolates obtained from our hospital clinics were similar to the studies from Europe and America. This is one of the first data in Turkey investigating the effectiveness of ceftaroline against MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* isolates. Our data demonstrated that ceftaroline is effective against the isolates in Turkey as well and it can be used in the situations that require broad-spectrum antibiotic use.

**Key words:** MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, ceftaroline, sensitivity, MIC, broth microdilution, Turkey.

## GİRİŞ

Enfeksiyonlar tarih boyunca insanların hayat kalitesini olumsuz etkileyen en önemli etkenlerden biri olmuştur. Çıkan salgınlar dünya tarihini derinden etkilemiş, bazen medeniyetlerin uzun süreler duraklamalarına yol açmıştır. Binlerce yıllık insanlık tarihinde, enfeksiyonlara etkili tedavi yöntemlerinin ciddi bir kısmı yaklaşık son 70 yılın ürünüdür. Başlangıçta antibiyotiklerin keşfedilmesi ile birlikte bakteriyel enfeksiyonların ortadan kalkacağı umut edilsede bu umut hızlı bir şekilde azalmıştır.

Bir başka açıdan bakıldığında, mikroorganizmalar ve insan arasındaki bu çatışmanın, her iki tarafın, karşılıklı saldırı ve savunma stratejilerini harekete geçirmesiyle başlayıp süren ve olaylar ayrıntılarıyla ele alındığında muazzam bir süreç olduğu görülecektir. Sonuç olarak antibiyotiklerin geliştirilmesi, enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede asla son nokta olmayacağını göstermiştir. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı sonucu günümüzde enfeksiyon hastalıkları açısından en önemli sorun olarak çoklu dirençli bakteri enfeksiyonları karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde en fazla antibiyotik direnci gösteren bakteriler, çoğunlukla hastane enfeksiyonu etkenleridir. Bunun yanında toplumdan elde edilen dirençli bakterilerin meydana getirdiği enfeksiyonlar da azımsanmayacak düzeylere ulaşmıştır. Bu etkenler içinde *S. aureus* suşlarında metisiline direnç oranı önemli boyutlara ulaşmış, hatta vankomisine azalmış duyarlılıktan ve dirençten söz edilmeye başlanmıştır.

Gram negatif basiller içinde hastane enfeksiyonu etkenlerinden en sık yer alanlar arasında *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin önemi, bu enfeksiyonların ciddi mortalite ile seyretmesinden ileri gelmektedir ve bu mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olması başlı başına mortalite ile ilişkili bir risk faktörüdür.

Bugün hastane kaynaklı diye adlandırdığımız çoklu dirençli mikroorganizmaların bir gün toplum kökenli olarak karşımıza çıkması en



büyük tehlikedir. Bu tehlikeyi önlemek amacı ile ciddi önlemlerin alınması gerekmektedir.

Yeni antibiyotik arayışları sonucu geliştirilen beşinci grup sefalosporin olan seftarolin fosamil MRSA suşlarına etki eden ilk beta-laktam antibiyotik olarak Food and Drug Administration (FDA) tarafından onayı ile 2010 yılında klinik kullanıma sunulmuştur. MRSA dışında birçok bakteriyede etkin olan seftarolin fosamil geniş spektruma sahiptir. Ülkemizde halen klinik kullanım ruhsatı olmayan seftarolin fosamil için çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda hastanemizin değişik kliniklerden izole edilen MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızın bize sunduğu veriler ile henüz ülkemizde kullanılmayan bu antibiyotığın duyarlılık durumunu değerlendirmek ve sonraki yapılacak çalışmalara ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## **1. Stafilokoklar**

### **1.A. Tarihçe**

Stafilokokları ilk olarak 1878'de Robert Koch ışık mikroskopunda tanımlamış, 1880'de sıvı besiyerinde üretmiştir. İskoçyalı bilim adamı Alexander Ogston 1881'de stafilokokların deney hayvanları için patojen olduğunu göstermiş ve bu mikroorganizmalara; üzüm salkımına benzeyen düzensiz kümeler oluşturduklarından "*Staphylococcus*" (*Staphyle*: üzüm salkımı) adını vermiştir. İnsanlardan ise ilk defa Rosenbach 1884'de izole etmiştir. *Staphylococcus albus* olarak adlandırılan bakteri grubunun birden fazla alt tür içerdiği anlaşılmış ve 1970'lerden itibaren *Staphylococcus epidermidis* dışındaki diğer koagülaz negatif stafilokok (KNS) türleri de tanınmaya başlamıştır (1, 2).

Alexander Fleming'in 1928'de penisilini bulması ve 1940'da Florey ve Chain tarafından penisilin üretiminin başarılması ile stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Penisilini parçalayarak etkisiz kılan penisilinaz üretimi ilk olarak *E. coli* bakterisinde

1940'da Abraham Chain tarafından bildirilmiştir. *S. aureus* suşlarında penisilin direncini ilk defa 1944'de Kirby tanımlamıştır (3).

İlk semisentetik, penisilinaza dirençli antimikrobiyal olan metisilin 1959'da kullanılmaya başlanmıştır. 1961'de ilk MRSA izolatları İngiltere'den bildirilmiştir. *S. aureus* suşlarındaki bu direnç 1960'lı yıllarda Avrupa'da ve 1970'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de önemli bir sorun haline gelmiştir. Özellikle 1980'li yıllarda MRSA suşları hastane kaynaklı salgın etkeni olarak bildirilirken; kinolonlar, klindamisin, makrolidler, kloramfenikol ve rifampisin gibi antibiyotiklere karşı çoklu direnç ile sık şekilde karşılaşmıştır (4, 5).

Çoklu direnç gösteren MRSA suşlarına bağlı enfeksiyonların artması nedeniyle son 25 senedir vankomisin, nozokomiyal stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. İlk olarak 1995'de Fransa'da, 1996'da Japonya'da, 1997 yılı içinde ABD, Hong Kong ve Kore'de vankomisine azalmış duyarlılık (VISA: Vancomycin intermediate *S. aureus*) gösteren MRSA suşlarının izole edilmesi direnç sorununun ne kadar önemli olduğunu göstermiştir (6-10). İlk vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) suşu, Haziran 2002'de ABD'nde diyaliz tedavisi gören 40 yaşındaki bir erkek hastanın kateter ucundan izole edilmiştir (11, 12). Direnç oranlarının yükselmesi sebebiyle MRSA tüm dünyada nozokomiyal epidemilere neden olan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

## **1.B. Morfolojik ve Kimyasal Özellikleri**

### **1.B.a. Görünüm ve Boyanma**

Stafilokoklar; 0,5-1,5 µm çapında, gram pozitif, yuvarlak, hareketsiz, sporsuz mikroorganizmalardır. Mikroskopta boyalı direkt preparatlarda genellikle üzüm salkımı şeklinde kümeler halinde görünürler. Pürülan örnek içinde veya sıvı besiyerlerinden hazırlanmış preparatlarda üçlü dördü kısa zincir yapan koklar şeklinde görünebilirler. Bu görünümüleri sebebi ile streptokoklara benzeyen stafilokoklar, katalaz testinin pozitif olması ile ayırt edilir (1, 2, 13).

### **1.B.b. Üreme ve Kültür Özellikleri**

Kanlı agar, nutrient agar, triptik soy agar veya beyin kalp infüzyon agar gibi besiyerlerinden izole edilen stafilokok türlerinin çoğunluğu 30-37°C'de 18-24 saat içinde 1-3 mm çapında koloni oluşturur (1, 2). *S. aureus* 18-24 saatte sarımsı krem renkte pigment yapan, yuvarlak, hafifçe kabarık ve genellikle kanlı agarda beta hemoliz yapan koloniler oluşturur. Kapsül yapabilen suşlar parlak ve ıslak görünüm verebilir. *S.aureus*'un kanlı agarda ufak, pigmentsiz ve hemoliz yapmayan koloniler halinde üreyen küçük koloni varyantları da tanımlanmıştır (1, 14-16).

### **1.B.c. Biyokimyasal Özellikleri**

*Staphylococcus aureus* suşları koagülaz pozitifdir. Bunun yanında *S. intermedius*, *S. lugdunensis*, *S. hyicus*, *S. delphini*, *S. lutrae* ve *S. schleiferi subsp. coagulans* koagülaz pozitifliği gösterebilen diğer stafilokoklardır. Stafilokoklar glukozu fermente edebilir ve laktik asit son ürün olarak oluşturur. Ayrıca laktoz, sükröz, mannoz, trehaloz ve maltoz gibi diğer şekerleri de fermente edebilirler. Mannitolü ise sadece *S. aureus* fermente eder (16, 17). Stafilokokların çoğunluğu %7,5-10 NaCl içeren basit besiyerlerinde üreyebilirler. Suşların uygun üreme sıcaklığı 30-37°C ve pH 7-7,5 aralığındadır. Lizostafine karşı duyarlı olmalarına karşın, basitrasinin ve lizozime direnç gösterirler. Nitratları nitritlere indirgerler. *S. aureus* ısıya ve kuruluğa dirençlidir. Stafilokoklar dezenfektan ve antiseptiklere duyarlıdır. Kuarterner amonyum klorür bileşikleriyle etkin bir şekilde dezenfekte edilebilir ayrıca alkol ve iyot içeren antiseptiklere de oldukça duyarlıdır (1, 13).

### **1.C. Virülans ve Patojeniteleri**

#### **1.C.a. Kapsül**

*Staphylococcus aureus*'un bazı mukoid türlerinde polisakkarid yapıda kapsül bulunabilmektedir. Bu kapsüller yapı, bakterinin fagositozunu engeller ve kateter gibi yabancı cisimlere adherensini kolaylaştırır. Stafilokoklarda 11 değişik mikrokapsüller polisakkarit serotipi tanımlanmıştır. *S. aureus* suşlarında en çok tip 5 ve tip 8 kapsül serotipine rastlanmıştır (2, 13, 16). Penisilin dirençli *S. aureus* suşlarının çoğunluğu tip 5 kapsül içermektedir (13, 16).

## **1.C.b. Hücre Duvarı**

### **1.C.b.1. Peptidoglikan Tabaka**

Gram pozitif ve gram negatif bakterilerde hücre duvarı ana yapısını oluşturan makromoleküldür. İnsan hücre yapısında hücre duvarı bulunmadığı için bakterilerdeki hücre duvarı yapısı antibakteriyeller için iyi bir hedef oluşturmuştur. Bu yapı üç kısımdan oluşur. Birinci kısım  $\beta$ 1-4 glikozid bağları ile birbirine bağlanan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asit (NAMA) alt gruplarından meydana gelen disakkarid yapısıdır. İkinci kısım NAMA'ye bağlı D ve L aminoasitlerinden meydana gelen pentapeptid zincirdir. Bu pentapeptid yapı sırası ile; L-alanin, D-glutamik asit, L-lizin, D-alanin, D-alanin şeklinde dizilmiştir. Üçüncü kısım ise NAMA'ye bağlı olan pentapeptid yan zincirleri, pentaglisin köprüleri aracılığı ile ilk zincirden D-alanin ile diğer zincirdeki L-lizin arasında olacak şekilde birbirlerine çapraz bağlanan kısımdır. *S. aureus*'da çapraz bağlanma oranı yüksektir ve bu özellik bu bakterilerin lizozim enzimine karşı dayanıklı olmasını sağlamaktadır (2, 13, 16, 18, 19).

Beta-laktam antibiyotikler, peptidoglikan sentezini, spesifik olarak özellikle transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerini inhibe ederek durdururlar. Bu enzimlere penisilin bağlayan proteinler (PBP) adı verilir. *S. aureus*'ta PBP1, PBP2, PBP3, PBP4 olmak üzere dört tane PBP vardır (16, 18, 19).

Stafilokokların peptidoglikan tabakası, komplemanın aktivasyonuna makrofajlardan sitokin salınımına ve trombosit agregasyonuna yol açar. Bunların yanında monositlerden IL-1 salınımını tetikleyerek polimorfonükleer lökositlerin enfeksiyon alanına toplanmasına ve sonuç olarak abse oluşumuna yol açar (2, 13, 16, 18, 19).

### **1.C.b.2. Teikoik Asit**

Teikoik asit, suda çözünebilen, fosfodiester bağlar ile bağlanarak uzun zincirler oluşturan şeker-alkol-fosfat polimerleridir. Peptidoglikan tabakasında bulunan NAMA molekülüne fosfodiester bağları ile kovalent yapıda bağlanmıştır.

Teikoik asit, *S. aureus*'da kendine özgü ribitol fosfat polimeri yapısındadır. Sadece gram pozitif bakterileri hücre duvar yapısında bulunan teikoik asit hücre yüzeyinde negatif yük oluşturarak, metal iyonlarının, katyonların lokalizasyonunda ve otolitik enzimlerin aktive edilmesinde rol oynar. Stafilokokların türe özgü antijenleri teikoik asitlerdir. Mukozalarda bulunan kendine özgü reseptörlere bağlanarak stafilokokların konağa adherensini sağlar (2, 13, 16, 20).

### **1.C.b.3. Yüzey Proteinleri**

Protein A, elastin, kümeleşme faktörü (clumping faktör), kollajen ve fibronektin bağlayan proteinler kimyasal yapıları birbirlerine benzeyen stafilokokal yüzey proteinleridir. Bu proteinler stafilokokların konak dokularında kolonize olmasında en önemli faktörlerdir (2, 13, 17, 20). Protein A bu proteinlerin prototipidir. Çoğu kısmı peptidoglikan yapıyla kovalent bağ yapmıştır. Bazı Protein A'lar hücre dışına salınmaktadır (2, 13, 16). Bu sebeple protein A'nın antikomplemanter ve antifagositer etkinliği de vardır. Bakterilerin hücre yüzeylerinde bulunan, aynı zamanda hücre dışına salınabilen protein A, IgG molekülünün Fc parçasına bağlanarak hem komplemanın harcanmasına yol açar, hem de bakteriye bağlanan IgG'ye fagositlerin bağlanmasına engel olur. Ayrıca bakteri yüzeyindeki protein A'ya Fc kısmıyla ters olarak bağlanan IgG'ler yüzeyi kaplayarak kompleman ve diğer spesifik IgG'lerin bakteri yüzeyine bağlanmasını engelleyici etki yaratır, nonspesifik ve spesifik immun mekanizmaları bozar (2, 13, 17, 20).

### **1.C.c. Toksinler**

#### **1.C.c.1. Sitolitik Toksinler**

Stafilokoklar ekstrasellüler sitotoksik toksinler sayesinde yoğun inflamatuvar yanıt oluşan bölgelerde üremelerini sürdürebilirler. Bunlardan en iyi bilinenleri hemolizin ve lökositindir (17).

#### **1.C.c.1.1. Hemolizinler**

**Alfa Hemolizin (Alfa toksin):** Membranda hasar yapan en etkin proteindir ve *S. aureus* suşlarının ana hemolizindir. Bakterilerde kromozom ve plazmidde kodlanır. Makrofaj ve trombosit membranlarında litik etkiye sahiptir ancak monositlere karşı etkili değildir (2, 13, 16, 17).

**Beta Hemolizin (Beta toksin):** Stafilokokal sfingomyelinaz olarak da bilinir. Eritrositlerdeki lizis etkisi soğukla birlikte artar. Antijeniktir, antitoksini ile nötralize olur ve formol ile toksoid haline getirilebilir (2, 13, 16, 17).

**Gama Hemolizin (Gama toksin):** İnsan eritrositleri üzerine etkisi orta derecededir. Özellikle stafilokoklar tarafından oluşturulan kemik enfeksiyonlarında bu toksine karşı antikor düzeylerinin yükselmesi, gama toksininin bu hastalıklarda etkin olduğunu düşündürmektedir (13, 16, 17).

**Delta Hemolizin (Delta toksin):** Hücre membranlarının yapısını bozar ve adenilat siklaz aktivasyonu sonucunda cAMP salınımına sebep olur. Bu enzimatik aktivite, Stafilokoksik Toksik Şok Sendromu (STSS) ve stafilokokların neden olduğu besin zehirlenmesinin patogenezinde rol oynar. Delta hemolizin alfa toksin ile beraber insanlarda hastalık yapan stafilokokal suşlarda en çok bulunan hemolizindir (2, 13, 17).

#### **1.C.c.1.2. Lökosidin (Panton-Valentine Toksin)**

Birbirlerini sinerjik olarak etkileyen, moleküler ağırlıkları 32 kDa olan F (fast) ve 35 kDa olan S (slow) adında iki protein yapıdan oluşmuştur. Toksinin aktivite gösterebilmesi için alt birimlerin her ikisi de gereklidir. Toksin, hücre zarındaki gözeneklerin açılmasını sağlayarak, potasyum ve diğer katyonlara karşı geçirgenliği arttırarak etkili olur. Bu toksini bulunduran stafilokokal türlerin enfeksiyonlarında hızlı ilerleme, kanama diyatezleri ve nekrotizan pnömoni tablosu görülmektedir (2, 13, 16, 17).

#### **1.C.c.2. Enterotoksin**

Polipeptid yapısında, ısıya dayanıklı toksinlerdir. Enterotoksinin A, B, C1, C2, C3, D, E ve F olarak isimlendirilen sekiz ayrı tipi mevcuttur. Enterotoksin; makrofajlardan IL-1, yardımcı T hücrelerinden IL-2 salınımını uyarak, sindirim sisteminde süper antijen olarak görev alır. A ve D tipi, besin zehirlenmesinde en sık karşılaşılan enterotoksinlerdir (13, 16).

#### **1.C.c.3. Eksfoliyatif Toksin (Eksfoliyatin)**

Epidermolitik bir toksindir. Stafilokokal enfeksiyonların veziküler ve eksfoliyatif cilt lezyonlarından sorumludur. Antijenik ve biyokimyasal özelliklerine göre iki tipe ayrılır. Eksfoliyatif toksin A; ısıya duyarlı ve plazmid orjinlidir, eksfoliyatif toksin B ise ısıya dirençli ve yapısal geni kromozomaldır.

Bu iki protein yapısal olarak farklı olmasına rağmen benzer biyolojik aktiviteye sahiptir. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu'ndan sorumludur (13, 16).

#### **1.C.c.4. Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1)**

TSST-1; sistemik olarak salınır ve toksik şok sendromuna neden olur. Süper antijen olarak davranır. T lenfosit proliferasyonu ve monositlerden IL-1 salınımını uyarırlar. *S. aureus* suşlarının %5-25 kadarı TSST-1 geni taşır (13, 16, 21).

#### **1.C.d. Enzimler**

##### **1.C.d.1. Katalaz**

Stafilokokların çoğu (*S. saccharolyticus* ve *S. aureus subsp. anaerobius* hariç) tarafından üretilen bu enzim hidrojen peroksidi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), su ve oksijene ayırıştırır. Stafilokoklar, katalaz enzimi sayesinde fagositler içinde toksik oksijen radikalleri tarafından öldürülmeye karşı direnç gösterirler (13).

##### **1.C.d.2. Koagülaz**

Stafilokokların ürettiği plazma pıhtılaşma proteini. Koagülaz pozitif Stafilokokların çevresinde oluşan fibrin tabakasının, bu mikroorganizmaları fagositoza karşı koruyarak, patojeniteye katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (13, 17).

##### **1.C.d.3. Lipaz**

*Staphylococcus aureus* suşlarının tümü lipaz enzimi üretir. Lipaz, yağları hidrolize ederek vücudun lipid bulunduran bölgelerinde stafilokokların yüzeyel dokuları invaze ederek enfeksiyon geliştirmelerine olanak sağlamaktadır (13, 17).

##### **1.C.d.4. Hyalüronidaz**

Antijenik özellikte bir enzim olan hyalüronidaz bağ dokusu matriksinde bulunan hyalüronik asiti parçalayarak mikroorganizmanın hızlı yayılımını sağlar. *S. aureus* suşlarının %90'dan fazlası bu enzimi oluşturur (13, 17).

##### **1.C.d.5. Fibrinolizin (Stafilokinaz)**

Bu enzimin fibrinolitik özelliği sayesinde fibrini parçalayarak mikroorganizmaların yayılmasına yardımcı olur (13).

#### **1.C.d.6. Deoksiribonükleaz (DNAaz)**

Nükleik asit moleküllerini 3'-fosfomononükleotidlere parçalayabilen fosfodiesterazlardır. Isıya dirençli enzimlerdir (13).

#### **1.C.d.7. Beta-laktamaz (Penisilinaz)**

Beta-laktamaz enzimleri ile penisilin grubu antibiyotiklerde bulunan beta-laktam halkasındaki hidroksil grubunu parçalayarak etkisizleştirir. Enzimi kodlayan genin aktarımı plazmid ve transpozonlar ile sağlanır (1, 2, 13).

#### **1.C.d.8. Slime Faktör**

Slime faktör bulunduran stafilokok suşlarının antibiyotiklere daha dirençli ve daha virülan oldukları bildirilmektedir. Slime faktör opsonizasyonu, nötrofil kemotaksisini, nötrofil fagositozunu engeller ve hücrel immün yanıtı baskılar (13, 17).

#### **1.D. S. aureus'un Neden Olduğu Hastalıklar**

*Staphylococcus aureus* basit deri enfeksiyonlarından, hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilir. Hastalıklar kendini toksin bağımlı hastalıklar (besin zehirlenmesi, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu gibi), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (fronkül, selülit, impetigo gibi), derin enfeksiyonlar (hemen hemen her organı tutabilirken özellikle kemik, eklem, kalp kapağı, karaciğer, dalak), akciğer ve üriner sistem enfeksiyonu şeklinde gösterebilir (22). *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar tablo 1'de özetlenmiştir.



**Tablo – 1:** *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar.

<b>Hastalık</b>	<b>Klinik Görünüm</b>
<b>Gıda zehirlenmesi</b>	Isıya dayanıklı enterotoksin ile kontamine gıda tüketiminden kaynaklanır. Kusma, diyare ve karın ağrısıyla seyreder. Semptomlar 24 saat içerisinde geçer.
<b>Haşlanmış Deri Sendromu</b>	Eksfoliyatif toksin tarafından oluşturulur. Daha çok yenidoğanlarda görülür ve yaygın epitelium deskuamasyonu vardır. Deri lezyonları lökosit ve mikroorganizma içermez.
<b>Toksik Şok Sendromu</b>	TSST-1* ile oluşur. Septik şoka benzer bir klinik tablodur.
<b>İmpetigo</b>	Derinin yüzeysel tabakalarında kabuklu püstüllerin oluşumuyla karakterizedir.
<b>Folikülit</b>	Kıl follikülünün yüzeysel enfeksiyonudur.
<b>Fronkül</b>	Kıl follikülünün yoğun olduğu bölgelerde lokalize olan büyük, ağrılı, irinli deri nodülleridir.
<b>Karbonkül</b>	Fronküllerin subkutan dokuya yayılımı ile oluşan deri enfeksiyonudur.
<b>Bakteriyemi ve Endokardit</b>	Bakterinin enfeksiyon odağından kana yayılımıyla oluşur. Endokardit kalbin endotel tabakasının hasarıyla karakterizedir.
<b>Pnömoni ve Ampiyem</b>	Akciğerlerde konsolidasyon ve abse oluşumuyla karakterizedir.
<b>Osteomyelit</b>	Uzun kemiklerin metafizinde kemik harabiyetiyle seyreden enfeksiyonudur.
<b>Septik artrit</b>	Eklem bölgesinde pürülan materyal toplanması sonucunda oluşan ağrılı ve eritemli eklem enfeksiyonudur.
<b>Yara enfeksiyonu</b>	Travmatik ya da cerrahi kesilerin enfekte olmasıyla oluşur.

\* TSST-1: Toksik Şok Sendrom Toksin - 1

## 1.E. Antibiyotik Direnci

### 1.E.a. Penisilin Direnci

*Staphylococcus aureus*'un beta laktamlara karşı gösterdiği direnç mekanizması çoğunlukla penisilinaz enzimi üretimidir (16). Stafilokoklarda penisilinaz üretiminden *blaZ* geni sorumludur. Bu gen anti-represör *blaI*, ve represör *blaI* komşu genlerinin kontrolü altında çalışmaktadır (23). Penisilin kullanma girmesinden hemen sonra az sayıda görülen penisilin direnci, bugün insanlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının %95'inden fazlasında görülmektedir (24). Gram pozitif bakterilerde beta laktam direncinin nedeni, beta laktamaz enzimlerine veya PBP'lerdeki değişikliklere bağlanmaktadır. PBP'lerdeki değişiklikler; PBP'nin beta laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir (25). MRSA, penisilinlere, sefalosporinlere ve diğer tüm beta laktam antibiyotiklere dirençli olması yanında sıklıkla makrolidler, klindamisin, kloramfenikol, aminoglikozid ve antiseptik maddelere de dirençli olabilmektedir. Toplum kaynaklı (TK)-MRSA suşlarının, hastane kaynaklı (HK)-MRSA suşlarına göre, beta laktam olmayan antibiyotiklere daha duyarlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (26, 27).

### 1.E.a. Metisilin Direnci

Metisiline veya oksasiline dirençli *S. aureus* suşları MRSA olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde ise MRSA tarama testi olarak üçüncü kuşak sefalosporin olan sefoksitin kullanılmaktadır. CLSI tarafından sefoksitin MİK'nun  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  olması ve disk diffüzyon testi ile zon çapı 22 mm ve altında ölçülmesi MRSA'yı tanımlamaktadır (28).

Beta laktamaz enzimlerinin aşırı üretimi ve penisilinlere karşı düşük afinite gösteren intrensek penisilin bağlayan protein sentezi gibi farklı mekanizmalar tanımlansa da klinik olarak asıl öneme sahip direnç mekanizması *mecA* geninin kontrolünde PBP2a sentezlenmesidir. Metisilin direnci homojen ve heterojen olmak üzere iki şekilde görülmektedir (24, 29). Homojen dirençte, koloniyi oluşturan tüm bakteriler *mecA* geni taşır ve hepsinde bu direnç vardır. Bakterilerin tümünde yüksek düzey metisilin

direnci bulunmaktadır. Heterojen dirençte ise yine tüm bakteriler *mecA* geni taşımakla birlikte, bunların  $1/10^4$ - $1/10^8$  bakteride metisilin direnci vardır. Bu direnç *in vitro* olarak saptanabilmektedir. Bu küçük düzeydeki direncin nedeninin *chr* olarak tanımlanan *mec* elementi dışındaki bir bölgede gelişen ek kromozomal mutasyonlar olduğu öne sürülmektedir. Bu direnç tipine daha sık rastlanmaktadır. Oksasilin MİK değerinin 4-8 µg /ml olması durumunda sınırda oksasilin direncinden bahsedilmektedir. Bazı *S. aureus* suşları *mecA* geni taşımamalarına ve PBP2a üretmemelerine rağmen, metisilin direncini saptamak için laboratuvar da kullanılan oksasiline sınır düzeyde direnç gösterirler. Bunun bir nedeni bu suşların aşırı beta laktamaz üretmesi, diğer bir nedeni de PBP2 geninin beta laktam antibiyotiklere afinitesinin azalmasıdır. Ancak sınırda direncin klinikte tedavi zorluğu yaratıp yaratmadığı tartışmalıdır. Bu suşların laboratuvar şartlarında ortaya çıkan mutantlar olduğu ileri sürülmüştür (24).

Metisilin direncinden sorumlu gösterilen ve penisiline azalmış afinitesi bulunan PBP *mecA* geni tarafından kodlanmaktadır. *mecA* geni mobil genetik eleman olan stafilokokal kaset kromozom *mec* [*Staphylococcal Casette Chromosome mec* (*SCCmec*)] üzerinde taşınmaktadır. *S. aureus* için beş farklı *SCCmec* tipi tanımlanmıştır. Taşıdıkları genetik elemanların yapı ve kompozisyonları farklıdır. Bunlar *mecA* kompleksinin yanısıra çeşitli plazmidler ve transpoze olabilen genetik elemanlar içerebilirler. Taşıdıkları *Tn554*, makrolid, klindamisin ve streptogramin B direncinden sorumluyken, *pT181* tetrasiklinlere karşı dirençten sorumludur. HK-MRSA suşlarında genellikle *SCCmec* tip I, II ve III, TK-MRSA suşlarında *SCCmec* tip IV ve V saptanmaktadır (16, 30).

Çiftlik hayvanlarıyla ilişkili MRSA (Livestock MRSA; LA-MRSA); Yakın zamanda önem kazanan diğer bir konudur. LA-MRSA izolatları özellikle domuzlarda ve sığırlarda saptanmıştır. CC398 klonunda yer alan bu izolatlar tip V *SCCmec* taşırlar. LA-MRSA izolatları ilk kez 2003 yılında insanlarda saptanmıştır. MRSA CC398 izolatları en sık Avrupa ülkelerinde görülmektedir. Avrupa'da görülen MRSA izolatları içinde MRSA CC398 oranı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Hollanda, Belçika ve Danimarka olmak

üzere bazı ülkelerde daha sık izole edilmektedir. Özellikle domuz çiftlikleri başta olmak üzere hayvan çiftliklerinde çalışan bireylerde daha sık rastlanmaktadır. MRSA pozitif olarak belirlenen domuz çiftliklerinde çalışan bireylerde %23-38 oranında kolonizasyon saptanmıştır. Aynı zamanda CC398 pozitifliğinin yüksek olduğu bölgelerde başta sağlık merkezlerinde olmak üzere MRSA epidemiyolojisi de etkilenmektedir. Örneğin Almanya'da domuz çiftliklerinin yoğun olduğu bir bölgede yer alan bir hastanede bu durum MRSA insidansında üç kat artışa yol açmıştır. Dolayısıyla MRSA CC398'in hastanelere taşınması, bu suşların nozokomiyal yayılımıyla sonuçlanabilir (31-35).

#### **1.E.c. Aminoglikozid Direnci**

Gram pozitif bakterilerde olduğu gibi stafilokoklarda, aminoglikozid direncinden ribozomal mutasyon veya aminoglikozid modifiye eden enzimler sorumludur (36).

#### **1.E.d. Florokinolon Direnci**

DNA giraz (topoizomerez II) (sıklıkla *gyrA* geninin kinolon direncini belirleyen bölgesi), topoizomerez IV enzimlerinde (sıklıkla *parC* geninin kinolon direncini belirleyen bölgesi) mutasyonel değişiklikler ve ilacın dışarı pompalanması ile olmaktadır (36-38). Kinolon direnci gösteren *S. aureus* suşlarında, kinolon ile karşılaşmasından sonra, bakterilerin doku yüzeyine tutunmalarını sağlayan "fibronektin bağlayıcı protein" üretiminin arttığı gösterilmiştir (39).

#### **1.E.e. Makrolid – Linkozamid - Streptogramin Direnci**

Makrolid – Linkozamid - Streptogramin-B (MLSB) antibiyotiklere dirençli bakterilerde, *erm* geni tarafından kodlanan ve 23S rRNA'yı metilasyona uğratan metilaz enzimleri sentezlenmektedir. Bu enzimler, MLSB ajanlarının 23S rRNA ile etkilerini sağlayan A2058 nükleotidini, metilasyona uğratarak değiştirmektedir. Metilasyon sonucu her üç sınıf antibiyotiğe birden çapraz direnç gelişmektedir. Bu bakteriler *in vitro* bütün MLSB ajanlarına dirençlidir. Aktif pompalama sistemi ile gelişen makrolid ve streptogramin-B direncinden stafilokoklarda *msrA* geni sorumludur (37). Stafilokoklarda *vatA*, *vatB* ve *vatC* genleri tarafından kodlanan asetiltransferaz enzimleri,

streptogramin kombinasyonlarına dirençten sorumlu tutulmaktadır. Streptogramin direnci ile ilgili *vgaA* ve *vgaB* tarafından kodlanan aktif pompa proteinleri de tanımlanmıştır (37, 40).

#### **1.E.f. Linezolid Direnci**

Linezolid direnci, 23S rRNA kodlayan kromozomal gen mutasyonuna bağlanmakta ve stafilokoklarda en yaygın olarak G2576T mutasyonu görülmektedir (40). *S. aureus* suşlarında linezolid direncine nadir rastlanmaktadır. Çok merkezli bir çalışmada direnç oranı %0,03 olarak bildirilmiştir (41).

#### **1.E.g. Daptomisin Direnci**

Gram pozitif bakterilerde daptomisin direnci ender olarak görülmektedir. Faz II ve faz III klinik çalışmalarda direnç gelişme oranı %0,2'den az bulunmuştur (40).

#### **1.E.h. Tigesiklin Direnci**

Stafilokokların *tetX* tarafından kodlanan ve flavine bağımlı bir monooksijenaz enzimi olan TetX proteini aracılığı ile tigesikline direnç geliştiği bildirilmiştir (42).

#### **1.E.i. Vankomisin/Teikoplanin Direnci**

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde, vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptidlere orta derecede duyarlı ve dirençli *S. aureus* suşlarının saptanması, son zamanların en tehlikeli gelişmesidir. Bu direncin, aşırı peptidoglikan üretimi ve artan PBP2 aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir (43). Enterokoklardaki vankomisin direncinden sorumlu *vanA* genini kodlayan *Tn1546* transpozonu *S. aureus*'a transfer edilebilmektedir ki, bu da vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının insanlarda da görülmesini açıklamaktadır (16, 44).

#### **1.E.i. Mupirosin Direnci**

Yüksek düzey direnç, kazanılmış *mupA* geniyle oluşmaktadır. *mupA* geninin *in vivo* olarak KNS suşlarından, *S. aureus* suşlarına transfer edildiği düşünülmektedir (45).

## **2. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae***

### **2.A. *Escherichia coli***

İlk defa 1885 yılında Thedor Escherich tarafından diyare gelişen süt çocuklarının dışkılarından izole edilip, *Bacterium coli commune* ismi ile tarif edilmiştir. İlerleyen zamanlarda bağırsak dışı bölgelerden de enfeksiyon etkeni olarak izole edilmiştir. 1919 yılında Castellani ve Chalmer tarafından *Bacterium coli* yerine *Escherichia coli* ismi kullanılmaya başlanmıştır (46, 47).

#### **2.A.a. Morfoloji ve Kimyasal Özellikleri**

*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyeleri gibi, gram negatif basil yapısında sporsuz bir bakteridir. Nadir olarak kapsül oluştururlar. Buna karşılık birçok *E. coli* suşu polisakkarit yapısında M antijeni içeren bir mikrokapsül ya da polisakkarit yapıda K antijenlerini barındıran slime tabaka içerebilir (47). *E. coli* peptonlu su, buyyon ve jelöz gibi zengin olmayan besiyerlerinde fakültatif anaerob olarak üreyebilir. En uygun üreme 37°C'de ve nötr pH ortamında olur. Fakat 18-44,5°C arası ve pH 5-8 aralığında yavaşta olsa üreyebilir. 44°C'de laktozu fermente edebilmeleri ve indol oluşturmaları diğer laktozu fermente eden bakterilerden ayrılmasında kullanılır (48,49). Sıvı besiyerlerinde homojen dağılımda bulanıklık meydana getirirler. Agar besiyerlerinde ise 24 saatte 2-3 mm çapında, S (smooth) tipinde, ortası kalkık, pigmentsiz koloniler oluşturur (47). Laktozu fermente ettiklerinden MacConkey besiyerinde kırmızı, Eosin Methylene Blue (EMB) besiyerinde metalik refle veren yeşil-siyah renkte koloniler oluştururlar (48, 49).

*Escherichia coli*'nin biyokimyasal özelliklerine bakıldığında glikozdan asit ve gaz oluşturabilirler. Laktoz, maltoz, trehaloz, D-mannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L-ramnoz, D-ksiloz ve D-mannozu fermente edebilirler. Nitratı indirgerler, katalaz ve lizin dekarboksilaz enzim aktiviteleri pozitifdir. Oksidaz, Voges-Proskauer, fenilalanin deaminaz, lipaz, 25°C'de DNAaz testleri negatifdir. H<sub>2</sub>S oluşumu, üreaz, sitrat testleri negatifdir. Jelatini hidrolize edemezler. *E. coli*'nin hareketsiz, laktozu fermente etmeyen, glikozdan gaz

oluşturmayan suşları inaktif suşlar olarak kabul edilir ve bu suşlar birçok özellikleri ile *Shigella* cinsine daha yakın bulunur (47-49).

## **2.A.b. *E. coli*'nin Neden Olduğu Hastalıklar**

### **2.A.b.1. Bağırsaklarda Oluşturdukları Hastalıklar**

*Escherichia coli*'lerin bağırsaklarda oluşturdukları hastalık mekanizmaları ile çeşitli isimler verilmektedir.

**1. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC):** ETEC bağırsaklarda enterotoksin oluşturarak, hafif klinik formdan kolera benzeri ağır klinik forma kadar değişik derecede hastalık oluşturabilir. Yüzeyel antijenleri ve pilusları aracılığı ile bağırsak epitel hücrelerine tutunarak, labil ve stabil enterotoksinleri vasıtası ile diyarelere neden olurlar. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda bakteriyel ve turist diyaresinin en önemli sebebidir (47-49).

**2. Enteroinvazif *E. coli* (EIEC):** EIEC daha çok çocuklarda olmakla birlikte erişkinler de dizanteriform diyarelere neden olurlar. Enterotoksin yapmazlar. Bağırsak mukozasında ülserli, pürülan salgılı lezyonlara sebep olurlar (48).

**3. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC):** En sık EHEC O157:H7 suşları hemorajik kolite sebep olur. Su ve gıda kaynaklı diyarelere neden olurlar. Oluşturdukları toksin, Shiga toksine oldukça benzerdir, Verotoksin olarak da isimlendirilen bu toksin aracılığı ile çocuklarda akut kanlı diyareyi takiben renal yetmezlik, trombositopeni ve hemolitik anemi ile seyreden Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) gelişebilir. EHEC tanısında sorbitollu MacConkey agar'da sorbitolu fermente etmemesi yardımcı olmaktadır. EHEC antiserumu ile kesin tanı konur (49).

**4. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC):** EPEC'nin süt çocuklarında ishal salgınlarına sebep olma potansiyeli vardır. Patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (48, 49).

**5. Enteroaggregatif *E. coli*:** Enterotoksin veya invazyon yapmayan daha çok kronik diyareye neden olur. Ayrıca her yaş grubunda görülebilen akut diyareyede neden olabilir (49).

## **2.A.b.2. Bağırsak dışında oluşturdukları hastalıklar**

**1. Üriner sistem enfeksiyonları:** En önemli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli*'dir. Başlıca virülans faktörü, P Fimbriadır. Bu fimbria üriner sistemi kaplayan epitele tutunmayı sağlar (48-50).

**2. Solunum Sistemi Enfeksiyonları:** *E. coli* hastane kaynaklı pnömoni nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Hastaların çoğu ileri yaştadır ve altta yatan bir başka hastalığa sahiptir. Özellikle hastalarda aspirasyon nedeniyle ampiyem gelişir (48-50).

**3. Yeni Doğan Menenjit:** K1 kapsül antijeni bulunduran suşlar tarafından oluşturulur. Nadir olarak yaşlılarda da menenjit nedeni olup, mortalitesi yüksektir (48-50).

**4. Diğer Enfeksiyonlar:** Fırsatçı bir patojen gibi davranıp, travma ve apandisit sonrası peritonit yapabilir, kana yayılıp sepsise neden olabilir. Ayrıca septik artrit, endoftalmit, karaciğer absesi, osteomyelit, prostat ile ilgili enfeksiyonlar, sinüzit ve diğer enfeksiyonlar ile karşımıza çıkabilir (48-50).

## **2.B. Klebsiella pneumoniae**

*Klebsiella* cinsi adını 19. yüzyılın sonlarında yaşamış olan mikrobiyolog Edwin Klebs'ten almıştır. *Klebsiella pneumoniae*'ye 1882 de tarif eden Carl Friedlander' in adına itafen Friedlander basili de denir (46, 49).

### **2.B.a. Morfoloji ve Kimyasal Özellikleri**

*Klebsiella pneumoniae*, uçları yuvarlak, sporsuz, hareketsiz, 1-2 µm boyunda ve 0,5-0,8 µm eninde basillerdir. Dış kısmında polisakkarit yapıda geniş bir kapsülü vardır. Gram negatif boyanma özelliğine sahip olup bakteriyolojik boyalarla iyi boyanırlar (49, 51). *Klebsiella* suşları, buyyon, jelöz, %5 koyun kanlı agar, MacConkey agar, EMB agar gibi besiyerlerinde üreme yeteneğindedirler. Fakültatif anaerop ortamlarda ürerler. En iyi üreme sıcaklığı 37°C'dir. Optimal üreme sıcaklığından düşük sıcaklıklarda kapsül oluşturma olasılığı daha fazladır. Suşların çoğu geniş kapsül oluşturup, katı besiyerlerinde büyük, mukoid (M tipi) koloniler oluşturur. Kapsül oluşturmeyen suşlar daha çok R tipi koloniler yaparken, bazıları daha ince kapsül oluşturarak S tipi koloni görünümüne sahip olabilir (52, 53).



*Klebsiella pneumoniae* suşlarının tümüne yakını, şekerlerin çoğunu gaz ve asit oluşturarak parçalar. Nişastayı en fazla 4 gün içerisinde gaz oluşturarak parçalamaları diğer enterik bakterilerden ayrılmasını sağlar. İndol negatiftir, Metil Kırmızısı deneyi negatif, Voges-Proskauer deneyi ise pozitifdir. Tek karbon kaynağı olarak sitratı kullanır. Jelatini parçalayamaz. Lizini dekarboksile edebilme yeteneğine sahiptir (51).

### **2.B.b. *K. pneumoniae*'nin Neden Olduğu Hastalıklar**

**1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları:** *K. pneumoniae* ile oluşan pnömoniler, alkoliklerde, diabetiklerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda çoğunlukla üst solunum yollarında kolonize olmuş bakterilerin aspirasyonu sonucu oluşur. Ancak vakaların çoğu hastanede yatan, çeşitli predispozan faktörlere sahip hastalardır. Akciğer grafilerinden tipik olarak lobar infiltrasyonlar görülür. Lezyonlar nekrotik ve hemorajiktir. Bu sebeple balgam paslı veya "kuşüzümü peltasine" benzetilen özelliktedir. Abse ve kavite oluşumu, ampiyem ve plevra yapışıklıkları sık olarak görülür. Bazen bronkopnömoni ve bronşit olarak seyreden akciğer enfeksiyonlarına da rastlanmaktadır (49, 51, 54). Çoğunlukla pnömonilerde K1, K3, K4 ve K5 antijenine sahip kapsül serotipleri izole edilmektedir (55).

**2. Üriner Sistem Enfeksiyonları:** *Klebsiella pneumoniae* ile idrar yolu enfeksiyonları gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlardakilere benzer klinik belirtilerle seyreder. Nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarında *K. pneumoniae*'lar %9 civarında bir pay alırlar ve çok defa ürolojik bir inceleme veya uygulama sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında etken olarak bulunurlar (52, 54, 56).

**3. Diğer Enfeksiyonlar:** Bakteriyemilerine daha çok damar içi kateter uygulaması, bağırsaktan translokasyon veya akciğer enfeksiyonu sonrası rastlanır. *Klebsiella pneumoniae* ile menenjit, safra kesesi enfeksiyonu, çeşitli organlarda abse oluşumu gibi klinik tablolar da meydana gelebilir ve organa özel klinik belirtiler verir (52, 54, 56).

### **2.C. Antibiyotik Direnci**

#### **2.C.a. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar**

Genişlemiş spektrumlu Beta Laktamazlar (ESBL) aktif bölgelerinde serin bulunan, oksiiimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit ya da %10'dan daha yüksek oranda hidrolize edebilen ve çoğunlukla beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan beta-laktamaz enzimleridir. ESBL'ler özellikle gram negatif organizmalardan başlıca *K. pneumonia* ve *E. coli*'de bulunur (57).

Moleküler sınıflamada ESBL'ler A veya D grubu, fonksiyonel sınıflamada grup 2b veya 2d içinde bulunurlar (58, 59). ESBL'lerin büyük kısmı TEM, SHV, CTX-M ve OXA türü beta-laktamazlardan oluşur. CTX-M hariç diğer türler, aktif bölgelerindeki aminoasit veya aminoasitlerin yer değiştirmesiyle fenotiplerini değiştirirler. Günümüze kadar dünyada TEM türü beta-laktamazların sayısı 200'ü, SHV türü beta-laktamazların sayısı 180'i, OXA türü beta-laktamazların sayısı 20'yi geçmiştir (60). CTX-M türü beta-laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih ederler. CTX-M türü ESBL'ler özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da giderek artmaktadır ve bunlarda genellikle hastane enfeksiyonu etkenidir. Ancak CTX-M enzimi, SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *Vibrio cholerae*, tifo dışı Salmonella ve Shigella türleri gibi toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinden de izole edilmiştir (61). CTX-M enziminin kaynağı TEM ve SHV tipi ESBL'lerden farklıdır. TEM ve SHV türü ESBL'ler ana enzimden aminoasit değişimleri sonucu oluşurken, CTX-M türü ESBL'ler diğer bakterilerden plazmid veya transpozon aracılı horizontal gen transferi ile oluşmaktadır. Bu gen sekanslarının kodladığı CTX-M enzimi Kluyvera türlerinin beta-laktamazına oldukça benzerlik göstermektedir (62). Son yıllarda CTX-M türü beta-laktamazlarda toplum kökenli pediatrik enfeksiyonlarda da belirgin artış saptanmıştır (63, 64).

TEM ve SHV türü beta-laktamazlar, başta *E. coli* ve *K. pneumoniae* olmak üzere Proteus, Providensia ve Enterobacteriaceae ailesindeki diğer türlerde de bulunabilmektedir. ESBL üreten OXA türü beta-laktamazlar Türkiye ve Fransa'dan bildirilmiştir. TEM ve SHV'den farklı olarak OXA türü sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunur (58).

Klinik olarak önemli olan diğer ESBL'ler ise PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1, TLA-1, SFO-1 ve GES-1 enzimleridir (65).

### 2.C.b. Karbapenemazlar

Karbapenemlerden en az bir tanesini belirgin olarak hidrolize edebilen beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotiklere de etkilidir. Karbapenemazlar, sınıf A, B ve D beta-laktamaz üyesidir (66, 67).

Sınıf A'da SME, NMC, IMI, GES ile KPC aileleri bulunup, bunların içinde en yaygın görüleni KPC ailesi enzimleridir. KPC karbapenemazlar, *K. pneumoniae* kökenlerinde kromozomal veya plazmid aracılığı ile yayılır (66).

Sınıf B karbapenemazlar, metallo beta-laktamazlardır. IMP, SPM, VIM, GIM ve SIM aileleri bu grubun üyesidirler. Esas olarak *P. aeruginosa* kökenlerinde saptanırken, Enterobacteriaceae ailesi içindeki bakterilerde tüm dünyada gittikçe artan sıklıkta rapor edilmektedirler (68).

Sınıf D karbapenemazlar, OXA tipi beta-laktamazları içerirler. Çoğunlukla *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde bulunurlar. Bununla birlikte, ülkemizde farklı illerimizden imipenem tedavisi almış farklı iki hastada, OXA tipi karbapenemaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da, İstanbul'da bulunan bir üniversite hastanesinden, OXA-48 üreten karbapenem dirençli bir *K. pneumoniae* izolatı ile ortaya çıkan hastane kökenli bir salgın bildirilmiştir (69, 70).

Yakın zamana kadar karbapenemazlar *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium* türleri, *Aeromonas* türleri, *Legionella gormanii*, *Bacillus cereus* ve *Bacteroides fragilis* gibi bakterilerde intrensek olarak sınırlı iken, son zamanlarda A, B ve D sınıfı kazanılmış karbapenemazlar diğer bakterilerde de artan sıklıkta bildirilmektedir (66).

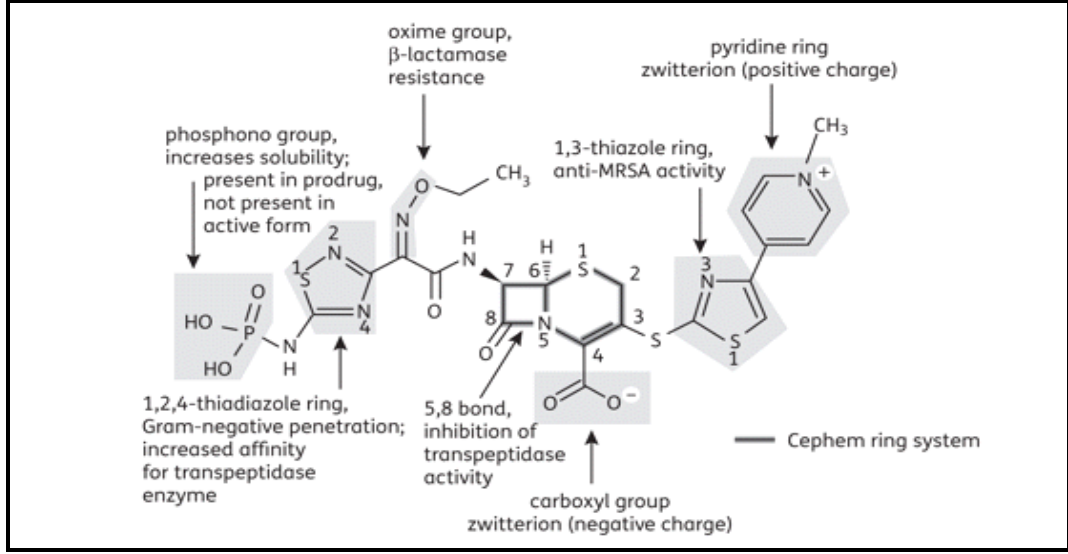
### 3. Seftarolin Fosamil

Metisilin dirençli *S. aureus* ve Enterobacteriaceae'lar üzerinde etkili yeni kuşak sefalosporin grubu elemanı şeklinde tanımlanan seftarolin, aynı zamanda literatürde Beşinci Kuşak Sefalosporin elemanı olarak da bilinmektedir. (28, 71) Seftarolin fosamil (TAK-599 ya da PPI-0903), Takeda

Pharmaceutical (Japonya) şirketi tarafından geliştirilen seftarolinin ön ilaç formudur (72). FDA onayı almak için iki tanesi Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu (CYDE) diğer iki tanesi TK-Pnömoni için yapılan toplamda dört adet Faz 3 klinik çalışması bitirilen seftarolin için FDA 29.09.2010 tarihinde CYDE ve TK-Pnömoni endikasyonları için kullanım onayı vermiştir (73-76).

### **3.A. Biyokimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması**

Seftarolin, 4. Kuşak sefalosporin grubu antibiyotik olan sefrozopranın biyokimyasal yapısı üzerinde modifikasyon yapılarak sentezlenmiştir. Ön ilaç olarak vücuda alınan seftarolin fosamil sudaki çözünürlüğünü artırmak amacı ile eklenmiş fosfat grubunu plazmada çözüldüğü zaman kaybederek seftarolin aktif formuna dönüşür. Biyokimyasal kapalı formülü  $C_{22}H_{21}N_8O_8PS_4 \cdot C_2H_4O_2 \cdot H_2O$  olup moleküler ağırlığı 762,75 daldır. Seftarolinin sefalosporin iskeletinin 7. karbonundaki açıl grubuna bağılı olan oksim grubu ve 3. pozisyonundaki karbonuna 1,3-tiazol halkasının eklenmesi MRSA'lar üzerine etkinlik kazandıran özelliklerinden sorumludur (Şekil 1) (77). Seftarolinin kimyasal yapısı sayesinde diğer beta laktam antibiyotikler gibi PBP'lere bağlanarak bakterisidal etki göstermekle birlikte değişik PBP'lere bağlanması MRSA ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* lar üzerinde de etkinlik kazandırabilmektedir (78, 79). Bu sayede değişik yapılarda olan PBP1, PBP2, PBP3 ve MRSA'larda bulunan PBP2a'ya karşı yüksek afinite gösteren seftarolinin etkinliği artmaktadır (78-81). Seftarolinin diğer beta laktamlardan farklı olarak PBP2a'ya olan afinitesinin yüksek olmasının nedenleri arasında, bu yapının aktif bölgesine bağlanmak için PBP2a'da yapısal bir değişimi tetiklediği de ileri sürülmektedir (82).



**Şekil-1:** Seftarolin fosamilin biyokimyasal yapısı (77).

### 3.B. Etki Spektrumu

İn vitro çalışmalar seftarolin'nin birçok gram pozitif ve gram negatif organizmaya karşı geniş spektrumlu aktivitesi olduğunu göstermiştir (83-86). Klinik açıdan önem taşıyan TK-pnömoni patojenleri ile ilgili olarak seftarolin, dirençli fenotipler de dahil olmak üzere *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi gram pozitif ve *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* bazı gram negatif türlere karşıda etkindirler (83, 87-89).

Seftarolinin MRSA'ya karşı iyi bir in vitro aktivitesi vardır (83, 87-89). Mikrobiyolojik çalışmalarda MRSA'ya karşı seftarolinin MİK<sub>90</sub> değeri ≤1 mg/L (MİK aralığı ≤0,12-2 mg/L) altında bulunmuştur. Benzer şekilde, heterorezistan vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (hVISA), VISA ve VRSA suşları için seftarolin MİK<sub>90</sub> değerleri ≤2 mg/L (MİK aralığı, ≤0,25-4 mg/L) bulunmuştur (83, 90).

Seftarolin'in aminoglikozid ile kombinasyon halinde gram negatif türlere karşı sinerjik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. In vitro bir çalışmada, seftarolinin amikasin ile kombinasyonu, *P. aeruginosa*, ESBL pozitif *E. coli* ve ESBL pozitif *K. pneumoniae* dahil olmak üzere test edilen izolatların %90'ına karşı sinerjik bulunmuştur. Meropenem ile seftarolin

kombinasyonunun test edilen tüm *E. coli* izolatlarına karşı sinerjik etkide bulunduğu gösterilmiştir (91, 92).

*Enterococcus faecalis* üzerine etkisi zayıftır ve *Enterococcus faecium*'a karşı etkisizdir (93). *Clostridium difficile* haricinde anaerob gram pozitif bakterilere karşı etkili olan seftarolin, *Bacteroides fragilis* gibi anaerob gram negatif bakterilere karşı zayıf etkilidir (91, 94).

### 3.C. Farmakokinetik Profili

Farmakokinetik çalışmalarda seftarolinin etkisinin doz bağımlı olduğu ve diğer birçok sefalosporin gibi renal yolla atıldığı tespit edilmiştir. Tek doz 500 mg intravenöz infüzyon şeklindeki seftarolin fosamil uygulanmasından sonra maksimum plazma konsantrasyonunun ( $C_{max}$ ) 16,6 mg/L ve eğri altında ki kalan alanın sıfırdan sonsuza ( $EAA_{0-\infty}$ ) 44,8 sa.mg/L olduğu belirlenmiştir. Multipl dozda 14 gün süresince günde 600 mg intravenöz seftarolin fosamil infüzyonunun ardından ise  $C_{max}$  21,3 mg/L ve kararlı durum konsantrasyonunda eğri altında kalan alanının ( $EAA_{ss}$ ) 56,2 sa.mg/L olduğu belirlenmiştir (95).

Seftarolinin periferik ve santral kompartmanlarda ki dağılım hacmi sırasıyla 17,3 L ve 4,89 L düzeyinde bulunmuştur (96). Proteinlere bağlanma oranı %20 olarak bulunan seftarolinin 500 mg'lık tek doz infüzyon sonrası plazma yarılanma ömrü 2,53 saat iken 14 gün süresince günde 600 mg'lık multipl dozda infüzyonu takiben bu değer 2,66 saat olarak belirlenmiştir (95, 97). Renal klirensinin ise tek doz infüzyonda 93,5 mL/dk iken multipl doz infüzyonlarda 118,9 mL/dk olduğu hesaplanmıştır (95). Renal kreatin klirensi >50–80 mL/dk olan kişilerde seftarolinin yarı ömür ve EAA'nda ki değerleri sırasıyla %14 daha uzun ve % 25 daha fazla olduğu görülmüştür. Hafif renal yetmezlikli hastalarda seftarolin doz kısıtlamasına gerek yoktur. Renal kreatin klirensi >30–50 mL/dk olan orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda ise EAA %50 daha yüksek saptanmıştır. Orta derecede renal yetmezliği olan hastalarla birlikte renal kreatin klirensi 15–30 mL/dk olan ağır renal yetmezliği olan hastalarda seftarolin için doz kısıtlaması yapılması gerekmektedir (98-102).

### 3.D. Farmakodinamik Profili

Farelerde oluşturulan femur enfeksiyonları ile tavşanlarda oluşturulan akciğer enfeksiyonlarında in vivo kullanılan seftarolinin bu dokulara geçişinin başarılı olduğu tespit edilmiştir (103-105). *In vivo* fare uyluk enjeksiyon modelleri ve tavşan akciğer penetrasyon modelleri, seftarolinin uygun bir farmakodinamik profile sahip olduğunu ortaya koymuştur. Femur ve akciğer enfeksiyonu oluşturulmuş fare modellerinde ise *S. pneumoniae* ve *E. coli* için düşük bir oranda postantibiyotik etki gözlenirken bu etki *S.aureus* için daha uzun bulunmuştur (103).

Seftarolin, gastrointestinal sistemin normal florası üzerinde anlamlı bir ekolojik etkiye sahip değildir. Bu anlamsız etkilere bakıldığında *E. coli*, Bifidobakteriler ve Laktobasil sayısında hafif düşme ile *Clostridium spp.* sayısında hafif bir artış gösterilebilir. Enterokok, *Bacteroides spp.* ve *Candida albicans* sayısında bir değişim belirlenmemiştir. Seftarolin için yapılan araştırmada, Faz 3 çalışmaları boyunca Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu (CYDE) tedavisi amacıyla seftarolin verilen 693 hastanın sadece ikisinde *C. difficile*'ye bağlı enterokolit tespit edilmiştir (106, 107). TK-Pnömoni amacıyla Faz 3 çalışmasına alınan hiçbir hastada *C. difficile*'ye bağlı enterokolite rastlanmamıştır (108).

### 3.E. Kullanım Dozu

Seftarolin fosamil 18 yaşından büyükler için her 12 saate bir 600 mg intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Böbrekler yoluyla atıldığından orta ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz kısıtlaması uygulanması gerekmektedir. Renal kreatin klirensi 30–50 mL/dk olan hastalarda günlük doz her 12 saatte bir 400 mg'a indirilmelidir. Renal kreatin klirensi 15–30 mL/dk olan ağır derecede renal yetmezliği olan hastalarda günlük doz 12 saatte bir 300 mg'a indirilmelidir. Hemodiyaliz ihtiyacı olan son dönem renal yetmezlikli hastalarda ise doz 12 saatte bir 200 mg'a düşürülmelidir. Seftarolin fosamil tek kullanımlık olarak 400 mg ve 600 mg steril toz halinde ambalajlarla kullanıma sunulmaktadır. Steril toz halindeki etken madde 20 ml steril su ile sulandırıldıktan sonra 250 ml %0.9'lik Serum Fizyolojik, %5'lik Dekstroz, %2.5'lik Dekstroz, % 0.45'lik Serum Fizyolojik veya Ringer Laktat

ile dilüe edilerek 1 saatlik infüzyon şeklinde kullanılır. Steril su ile çözdürülen etken madde oda sıcaklığında 6 saat içerisinde, buzdolabında tutulursa 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Sağlıklı yetişkin bireylerde 600 mg'lık seftarolin fosamil etken maddesinin intramusküler enjeksiyonunun bazı sistemik yanıtlaara sebep olduğu görülmüştür (109).

### **3.F. Güvenirliiği**

Toplum kaynaklı pnömoni ve CYDE tedavisinde kullanılan seftarolinin, en çok görülen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı ve diyaredir (107, 108). Şiddetli yan etki görülen hastaların oranı %8 iken tedaviye devam edilemeyecek şiddette ağır yan etki görülen hastaların oranı %4 olarak bulunmuştur. Tedaviye devamı engelleyen en sık yan etki ise hastaların % 0,3-0,5 oranında görülen hipersensitivite olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunun bütününde %8 oranında ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılan seftarolinin halen çocuk yaş grubununu içeren bir çalışma yapılmamıştır (77).

### **3.H. İlaç Etkileşimleri**

Litaretürde seftarolin fosamilin diğer ilaçlarla etkileşimlerini içeren yapılmış klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Seftarolin fosamil için yapılan Faz 2 ve Faz 3 araştırmalarında seftarolinin etkinliği konusunda CYP450 aktivatörü-inhibitörü olan, böbrek yolu ile atılan ya da böbrek kan akımını değiştiren ilaçları kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Seftarolin in vitro olarak karaciğer mikrozomlarının bulunduğu bir ortamda test edildiğinde CYP450 enzimlerinin aktivisinde herhangi bir değişime neden olmadığı saptanmıştır (94).

### **3.I. CLSI ve Seftarolin**

Seftarolin için duyarlılık sınır değerleri CLSI M100-S24 ve sonraki basımlarında bulunmamaktadır. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae*, ve *Streptococcus spp. β-Hemolitik Grup* için seftarolin duyarlılık sınır değerleri belirtilmektedir. Buna göre *Staphylococcus spp.* için 30 µg'lık seftarolin emdirilmiş diskler kullanıldığında  $\geq 24$ mm duyarlı, 21-23mm arası orta duyarlı ve  $\leq 20$ mm dirençli olarak bildirilmiştir. MİK değerlerine bakılacak ise  $\leq 1$



$\mu\text{g/mL}$  duyarlı, 2  $\mu\text{g/mL}$  orta duyarlı ve  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$  dirençli şekilde belirtilmiştir. *Enterobacteriaceae* için 30  $\mu\text{g}$ 'lık seftarolin emdirilmiş diskler kullanıldığında  $\geq 23\text{mm}$  duyarlı, 20 – 22mm orta duyarlı ve  $\leq 19\text{mm}$  dirençli olarak bildirilmiştir. MİK değerlerine bakılacak ise  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  duyarlı, 1  $\mu\text{g/mL}$  orta duyarlı ve  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$  dirençli şekilde belirtilmiştir (28).

### 3.İ. EUCAST ve Seftarolin

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ise seftarolin için *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* için duyarlılık sınır değerleri belirtirken Grup A, B, C ve G Streptokoklar için benzilpenisillin duyarlılığı için belirtilen kriterlerin kullanılmasını önermektedir. Bu değerlere göre *Staphylococcus spp.* için 5  $\mu\text{g}$ 'lık seftarolin emdirilmiş diskler kullanılarak duyarlılık sınır değerleri  $\geq 20$  mm duyarlı,  $< 20$  mm dirençli olarak belirtilmektedir. MİK değerlerine göre ise  $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$  duyarlı ve  $> 1$   $\mu\text{g/mL}$  dirençli şekilde bildirilmesi önerilmektedir. Ayrıca *Staphylococcus spp.* için metisilin duyarlı suşların test edilmeksizin seftarolin duyarlı olarak rapor edilebileceği vurgulanmıştır. *Enterobacteriaceae* için 5  $\mu\text{g}$ 'lık seftarolin emdirilmiş diskler kullanılarak duyarlılık sınır değerleri  $\geq 23$  mm duyarlı,  $< 23$  mm dirençli olarak belirtilmektedir. MİK değerlerine göre ise  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  duyarlı ve  $> 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  dirençli şekilde bildirilmesi önerilmektedir (110).

## GEREÇ VE YÖNTEM

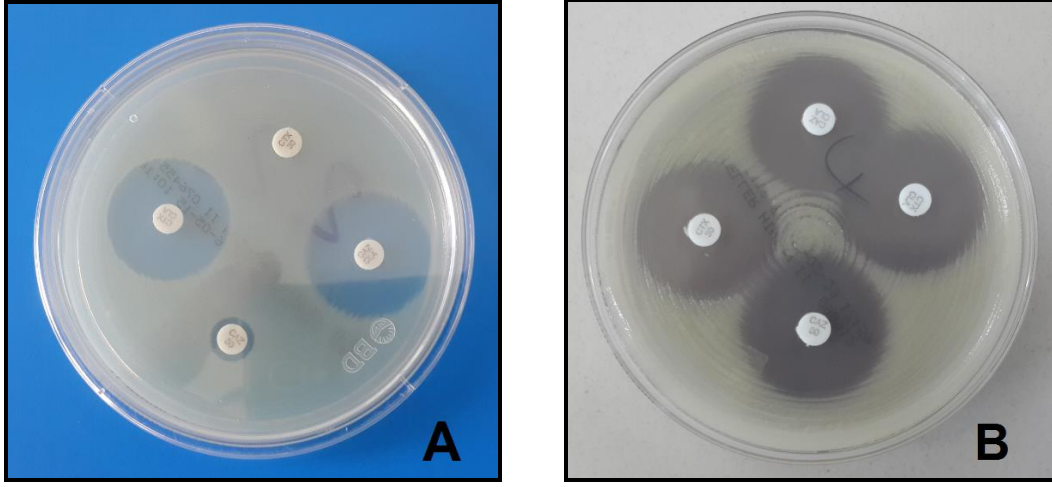
Ocak 2000 - Aralık 2015 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürü ve steril vücut sıvısı örneklerinde pozitiflik saptanan, Phoenix 100 (Beckton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile isimlendirilen ve antibiyogramı yapılarak -20°C de sıvı boncuklu saklama besiyerlerinde (Pro-Lab, İngiltere) saklanmış olan, aynı hastada bir ay içinde izole edilen suşlar çıkarılan 143 MRSA, 88 *E. coli* ve 85 *K. pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edildi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 5 Ocak 2016 tarihinde 2016-1/22 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

Çalışmaya alınan MRSA suşları %5 Koyun Kanlı Agar (KKA) (Beckton Dickinson, Almanya)'da canlandırıldı. Otomatize sistemde MRSA olarak saptanmış suşların metisilin direncini doğrulamak amacıyla CLSI'nın önerileri doğrultularında sefoksitin ile doğrulama testi yapıldı ve hepsi MRSA olarak tekrar tanımlandı (28). Sefoksitin ile metisilin doğrulama testi için *S. aureus* suşu ile 0,5 McFarland ( $1,5 \times 10^8$  cfu/ml) yoğunluğunda hazırlanmış bakteri süspansiyonu steril pamuklu eküvyon yardımıyla Müller Hinton Agar (MHA)(Beckton Dickinson, Almanya) üzerine homojen bir şekilde dağıtıldı. Üzerine bakteri süspansiyonu sürülen besiyerinin orta kısmına 30 µg Sefoksitin (Beckton Dickinson, ABD) diski konuldu. Hazırlanan besiyerleri 16-18 saat 35°C sıcaklıkta etüvde bekletildi. CLSI kriterlerine göre sefoksitin diski etrafında ki zon çapı <22 mm olan izolatlar metisiline dirençli olarak kabul edildi (Şekil 2) (28).



**Şekil - 2:** Metisilin dirençli *S. aureus* izolatında metisilin direncinin sefoksitin disk difüzyon yöntemi ile doğrulanması.

Çalışmaya alınacak *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları randomize olarak seçilerek %5 KKA'da (Beckton Dickinson, Almanya)'da canlandırıldı. Seçilen izolatların ESBL negatiflik ve pozitifliklerini doğrulamak amacıyla CLSI'nın önerdiği şekilde kombine disk doğrulama testi yapıldı (28). Kombine disk doğrulama testinde 30 µg sefotaksim (Beckton Dickinson, ABD), 30 µg seftazidim (Beckton Dickinson, ABD) ve 30/10 µg sefotaksim/klavulanik asit (Beckton Dickinson, ABD), 30/10 µg seftazidim/klavulanik asit (Beckton Dickinson, ABD), içeren diskler kullanılarak yapıldı. McFarland 0,5'e göre ayarlanan bakteri süspansiyonu, MHA üzerine homojen bir şekilde dağıtıldı. Doğrulama testinde kullanılan dört farklı disk aralarında 25 mm mesafe olacak şekilde besiyeri üzerine konuldu (Şekil 3). 35°C'de 16-18 saat inkubasyondan sonra zon çapları ölçülerek değerlendirildi. Test edilen antimikrobiyal ilaçlardan birinin zon çapının, klavulanik asit ile kombine diskle beraber test edildiğinde tek başına test edilmelerine göre  $\geq 5$  mm artması ESBL üretiminin varlığı olarak değerlendirildi (28). Kombine disk doğrulama testi ile 43 *E. coli* ve 37 *K. pneumoniae* suşunda ESBL üretimi saptandı (Şekil 3-A). Doğrulama testi ile 45 *E. coli* ve 48 *K.pneumoniae* suşunda ise ESBL üretimi saptanmadı (Şekil 3-B).



**Şekil - 3:** ESBL pozitif *E.coli* suşu (A) ve ESBL negatif *E.coli* suşu (B)

### **Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Seftarolin Etkinliğinin Araştırılması**

Dondurulmuş olarak boncuklu saklama besiyerinde  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan seftarolin fosamil duyarlılığı araştırılacak izolatlar, kontrol suşları (*S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 700603) ile birlikte %5 KKA besiyerine ekildi ve etüvde aerobik ortamda, normal atmosferde,  $35^{\circ}\text{C}$ 'de, 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Sonrasında saf olarak elde edilen bakteri kolonileri çalışmada kullanıldı.

Seftarolin için yapılacak mikrodilüsyon yöntemi için; Çalışılması planlanan en yüksek MİK değerinin on katı konsantrasyonda seftarolin fosamil maddesinden antibiyotik stok solüsyonu hazırlandı. Bunun için öncelikle çalışmada kullanılacak miktar seftarolin fosamil tozu (AstraZeneca, İngiltere) %100'lük dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözdürüldü. CLSI önerileri doğrultusunda DMSO içerisinde çözdürülen seftarolin etken maddesi üzerine son konsantrasyonda % 30 DMSO olacak şekilde % 0,85'lik steril serum fizyolojik eklenip sulandırma işlemi yapıldı (28). Stok solüsyonun antibiyotik konsantrasyonu  $640\ \mu\text{g/ml}$  olarak ayarlandı. Hazırlanan antibiyotik stok solüsyonu, CLSI'nin önerileri doğrultusunda Katyon Bazlı Müller Hinton Broth (CAMHB) içerisinde antibiyotik konsantrasyonu  $32\ \mu\text{g/ml}$ 'den  $\leq 0,0625\ \mu\text{g/ml}$

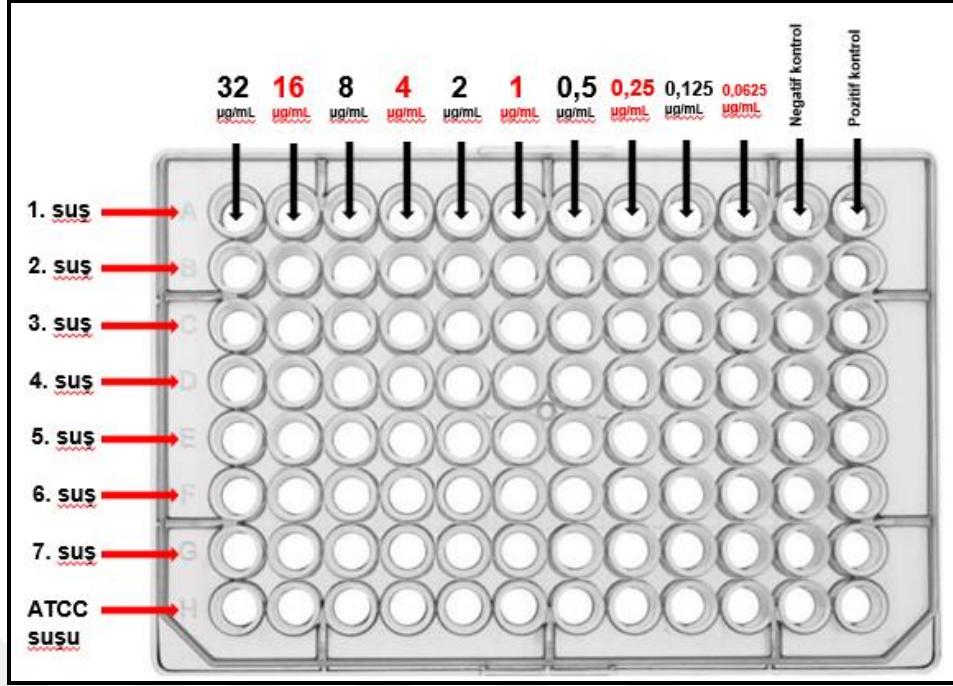
doğru ikişer kat dilüe olacak şekilde on farklı konsantrasyonda stoklar halinde porsiyonlandı (Tablo 2) (28).

**Tablo - 2:** Broth mikrodilasyon ile yapılan duyarlılık testlerinde kullanılacak antimikrobiyal ilaçların sulandırım şeması.

Antimikrobiyal çözelti						
Adım	Konsantrasyon (µg/ml)	Kaynak	Kaynak Hacim (ml)	+ CAMHB* Hacim(ml)	Son Konsantrasyon (µg/ml)	Log <sub>2</sub>
Adım 1	640	Stok	1	9	64	9
Adım 2	64	Adım 1	1	1	32	8
Adım 3	64	Adım 1	1	3	16	7
Adım 4	64	Adım 1	1	7	8	6
Adım 5	8	Adım 4	1	1	4	5
Adım 6	8	Adım 4	1	3	2	4
Adım 7	8	Adım 4	1	7	1	3
Adım 8	1	Adım 7	1	1	0,5	2
Adım 9	1	Adım 7	1	3	0,25	1
Adım 10	1	Adım 7	1	7	0,125	0
Adım 11	0,125	Adım 10	1	1	0,0625	-1

\*CAMHB: Katyon Bazlı Müller Hinton Broth

Katyon Bazlı Müller Hinton Broth içindeki yoğunlukları ayarlanmış stok antibiyotik çözeltileri 12 sütunlu 96 kuyucuklu U tabanlı mikroplatelerin ilk 10 kuyucuğuna yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru aritmatik dizi halinde her kuyucukta 100 µl olacak şekilde eklendi. Onbirinci kuyucuğa negatif kontrol için, 12. kuyucuğa da pozitif kontrol için 100 µl CAMHB eklendi (Şekil 4).



**Şekil - 4:** 96 kuyucuklu U mikroplate de kuyucukların dağılımı ve antibiyotik konsantrasyonları

Koyun kanlı agarda canlandırılan saf MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* kolonilerinden steril öze ile alınarak, %0,85'lik serum fizyolojik ile 0,5 McFarland ( $10^8$ cfu/ml) yoğunluğunda ayarlanarak yaklaşık 5 ml'lik süspansiyonlar hazırlandı. McFarlandı ayarlanan bakteri süspansiyonları 1/20 oranında %0,85'lik SF ile sulandırılarak yaklaşık  $5 \times 10^6$  cfu/ml bakteri olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra  $5 \times 10^6$  cfu/ml'ye ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 10 µl alınarak pipet yardımıyla negatif kontrol kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara eklendi. Bakteri süspansiyonu eklenmiş kuyucuklardaki son bakteri konsantrasyonu  $5 \times 10^5$  cfu/ml oldu. 16-18 saat  $35^\circ\text{C}$ 'de etüvde bekletildikten sonra üreme sonuçları CLSI önerileri doğrultusunda iki farklı araştırmacı tarafından çift kör olarak değerlendirildi ve elde edilen MİK değerleri kaydedildi. Bu çalışma da her bir plate, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 700603 standart suşları kullanılarak testin çalışırılığın kontrol edildi. Çalışmada kullanılan seftarolin için CLSI'da *K. pneumoniae* için herhangi bir ATCC kontrol suşu belirtilmediğinden seftarolin-avibactam kontrolü için belirlenen *K. pneumoniae*

ATCC 700603 suşu kullanıldı ve kontroller bu suş için verilen sınır değerlerine göre değerlendirildi (28).

CLSI kriterlerine göre *S. aureus* izolatlarının MİK değerleri  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  olan izolatlar duyarlı, 2  $\mu\text{g/ml}$  olanlar orta duyarlı,  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli olarak kabul edildi. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının MİK değerleri  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  olan izolatlar duyarlı, 1  $\mu\text{g/ml}$  olanlar orta duyarlı,  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  olanlar ise dirençli olarak kabul edildi (28).



## BULGULAR

Seftarolin fosamil duyarlılığını test etmek için kullanılan izolatlar steril vücut sıvıları [kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), periton sıvısı] örneklerinden izole edilmişti. MRSA izolatlarının 141'i kan, iki adeti ise BOS örneğinden izole edildi. ESBL pozitif *E. coli* izolatlarının 43'ü kan, ESBL negatif *E. coli* izolatlarının 44'ü kan 1 adeti periton sıvısı izolatıdır. ESBL negatif *K. pneumoniae* izolatlarının 49'u kan, ESBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının 32'si kan, 4'ü BOS örneği izolatıdır. Çalışmada kullanılan izolatların örnek türlerine göre dağılımları Tablo 3'de sunuldu.

**Tablo - 3:** MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının örneklere göre dağılımı.

	Kan	BOS	Periton Sıvısı
MRSA	141	2	-
<i>E. coli</i>	87	-	1
ESBL pozitif	43	-	-
ESBL negatif	44	-	1
<i>K. pneumoniae</i>	81	4	-
ESBL pozitif	32	4	-
ESBL negatif	49	-	-

Çalışmada kullanılan 143 MRSA izolatı 21 farklı klinikten gönderilen hasta örneklerinden izole edildi. MRSA izolatlarının 25'i Anestezi ve Reanimasyon, 16'sı Genel Cerrahi, onikişer adedi Hematoloji ile Kardiyoloji, onbirer adedi Beyin Cerrahisi, Plastik Cerrahi, 8'i Onkoloji, yedişer adedi Nefroloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, 5'i Çocuk Hastalıkları, 4'ü Kalp Damar Cerrahisi, 3'ü Nöroloji, ikişer adedi Çocuk Cerrahisi, Genel



Dahiliye ve birer adedi Acil ve Travmatoloji, Kadın Doğum, Üroloji, Romatoloji ile Psikiyatri kliniklerinde yatan hastalardan izole edilmişti.

Çalışmada kullanılan 88 *E. coli* izolatu 16 farklı klinikten gönderilen hasta örneklerinden izole edildi. İzolatlarının 16'sı Çocuk Hastalıkları, 15'i Onkoloji, 14'ü Hematoloji, sekizer adedi Nefroloji, Gastroenteroloji, 7'si Genel Cerrahi, 5'i Acil ve Travmatoloji, üçer adedi Kardiyoloji ile Enfeksiyon Hastalıkları, ikişer adedi Çocuk Cerrahisi, Kadın Doğum ve birer adedi Anestezi ve Reanimasyon, Plastik Cerrahi, Göğüs Cerrahisi, Romatoloji ile Endokrinoloji kliniklerinde yatan hastalardan izole edilmişti.

Çalışmada kullanılan 85 *K. pneumoniae* izolatu 17 farklı klinikten gönderilen hasta örneklerinden izole edildi. İzolatlarının 19'u Hematoloji, 16'sı Çocuk Hastalıkları, 11'i Onkoloji, altışar adedi Anestezi ve Reanimasyon, Beyin Cerrahisi, 5'i Gastroenteroloji, dörder adedi Genel Cerrahi, Nefroloji, 3'ü Plastik Cerrahi, ikişer adedi Kardiyoloji, Kalp Damar Cerrahi, Enfeksiyon Hastalıkları ve birer adedi Göğüs Cerrahi, Çocuk Cerrahisi, Kadın Doğum, Nöroloji ile Üroloji kliniklerinde yatan hastalardan izole edilmişti.

Broth mikrodilüsyon yöntemi ile seftarolin duyarlılığı bakılan MRSA izolatlarının 97'si (%67,8) duyarlı, 44'ü (%30,8) orta duyarlı ve 2'si (%1,4) dirençli olarak bulundu (Tablo 4). MRSA izolatlarının seftarolin için  $MİK_{50}$  değeri 1 µg/ml ve  $MİK_{90}$  değeri 2 µg/ml olarak saptandı. MRSA izolatları için minimum ve maksimum Minimum İnhibitör Konsantrasyonları ( $MİK_{min-max}$ )  $\leq 0,0625$  µg/ml ve 4 µg/ml olarak bulundu (Tablo 5). MRSA izolatlarının seftarolin  $MİK$  değerlerinin dilüsyonlara göre ve kümülatif dağılımları Tablo 6'da sunuldu.

ESBL negatif *E. coli* izolatlarından 18'i (%40) duyarlı, 3'ü (%6,7) orta duyarlı ve 24'ü (%53,3) dirençli, ESBL pozitif *E. coli* izolatlarının 43'ü (%100) dirençli olarak bulundu (Tablo 4). ESBL negatif *E. coli* suşları seftarolin için  $MİK_{50}$  değeri 2 µg/ml ve  $MİK_{90}$  değeri  $\geq 32$  µg/ml, ESBL pozitif *E. coli* izolatlarının  $MİK_{50}$  ve  $MİK_{90}$  değerinin her ikisinde  $\geq 32$  µg/ml olarak görüldü. ESBL negatif *E. coli* için  $MİK_{min-max}$  değerleri  $\leq 0,0625$  µg/ml ve  $\geq 32$  µg/ml olarak bulunurken, ESBL pozitif *E. coli*  $MİK_{min-max}$  değerleri ise 4 µg/ml ve  $\geq 32$  µg/ml olarak bulundu (Tablo 5). ESBL negatif ve pozitif *E. coli* izolatlarının

seftarolin MİK değerlerinin dilüsyonlara göre ve kümülatif dağılımları Tablo 6'da sunuldu.

ESBL negatif *K. pneumoniae* izolatlarından 23'ü (%46,9) duyarlı, 3'ü (%6,2) orta duyarlı ve 23'ü (%46,9) dirençli bulundu. ESBL pozitif 36 *K. pneumoniae* izolatının hepsi dirençli olarak bulundu (Tablo 4). ESBL negatif *K. pneumoniae* izolatları seftarolin için MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 1 µg/ml ve ≥32 µg/ml iken ESBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarının MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerinin her ikisinde ≥32 µg/ml olarak görüldü. ESBL negatif *E. K. pneumoniae* için MİK<sub>min-max</sub> değerleri ≤0,0625 µg/ml ve ≥32 µg/ml olarak tespit edilirken, ESBL pozitif *K. pneumoniae* MİK<sub>min-max</sub> değerlerinin ikisinde ve ≥32 µg/ml olarak bulundu (Tablo 5). ESBL negatif ve pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının seftarolin MİK değerlerinin dilüsyonlara göre ve kümülatif dağılımları Tablo 6'da sunuldu.

**Tablo - 4:** MRSA, ESBL negatif *E. coli*, ESBL pozitif *E. coli*, ESBL negatif *K. pneumoniae*, ESBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının duyarlılık sonuçları.

	Duyarlı (n/%)	Orta duyarlı (n/%)	Dirençli (n/%)
MRSA (143)	97(%67,8)	44(%30,8)	2(%1,4)
<i>E. coli</i> (88)	18(%20,5)	3(%3,4)	67(%76,1)
ESBL negatif (45)	18(%40)	3(%6,7)	24(%53,3)
ESBL pozitif (43)	-	-	43(%100)
<i>K. pneumoniae</i> (85)	23(%27,1)	3(%3,5)	59(%69,4)
ESBL negatif (49)	23(%46,9)	3(%6,2)	23(%46,9)
ESBL pozitif (36)	-	-	36(%100)

**Tablo - 5:** MRSA, ESBL negatif *E. coli*, ESBL pozitif *E. coli*, ESBL negatif *K. pneumoniae*, ESBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının seftarolin için  $MIK_{50}$ ,  $MIK_{90}$  ve  $MIK_{min-max}$  değerleri ( $\mu g/ml$ ).

	$MIK_{50}$	$MIK_{90}$	$MIK_{min-max}$
MRSA	1	2	$\leq 0,0625- 4$
<i>E. coli</i> ESBL negatif	2	$\geq 32$	$\leq 0,0625- \geq 32$
<i>E. coli</i> ESBL pozitif	$\geq 32$	$\geq 32$	4 - $\geq 32$
<i>K. pneumoniae</i> ESBL negatif	1	$\geq 32$	$\leq 0,0625- \geq 32$
<i>K. pneumoniae</i> ESBL pozitif	$\geq 32$	$\geq 32$	$\geq 32 - \geq 32$

**Tablo - 6:** MRSA, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarının Seftarolin MİK değerleri (µg/ml) ve kümülatif dağılımları (n).

Seftarolin MİK değerlerinin (µg/ml) dilüsyonlara göre dağılımı											
Izolat (n)	≤0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32	
MRSA (143)*	1	5	9	32	50	44	2	0	0	0	0
<i>E. coli</i> ESBL negatif (45)**	4	6	4	4	3	5	5	1	1	1	12
<i>E. coli</i> ESBL pozitif (43)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	40
<i>K. pneumoniae</i> ESBL negatif (49)	5	8	7	3	3	3	5	1	2	2	12
<i>K. pneumoniae</i> ESBL pozitif (36)***	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36
Seftarolin MİK değerlerinin (µg/ml) kümülatif dağılımı											
MRSA (143)*	1	6	15	47	97(%67,9) <sup>a</sup>	141	143	143	143	143	143
<i>E. coli</i> ESBL negatif (45)**	4	10	14	18	21	26(%57,8) <sup>a</sup>	31	32	33	33	45
<i>E. coli</i> ESBL pozitif (43)	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3	43(%100) <sup>a</sup>
<i>K. pneumoniae</i> ESBL negatif (49)	5	13	20	23	26(%53,1) <sup>a</sup>	29	34	35	37	37	49
<i>K. pneumoniae</i> ESBL pozitif (36)***	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36(%100) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> MİK<sub>50</sub> değerleri.

\* İki örnek BOS izolatıdır diğerleri kan izolatıdır.

\*\* İki örnek periton izolatıdır diğerleri kan izolatıdır.

\*\*\* Dört örnek BOS izolatıdır diğerleri kan izolatıdır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Toplum Kaynaklı MRSA enfeksiyonları birçok ülkede önemli bir problem haline gelmiştir (111). Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının çoğu yüzeysel CYDE'ları şeklinde seyretse de pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlarada yol açabilmektedir (112). Ancak ülkemizdeki epidemiyolojik veriler henüz bir toplum kökenli MRSA sorununa işaret etmese de HK-MRSA enfeksiyonları ciddi problemler oluşturmaktadır (113, 114). Komplike CYDE, pnömoni ve bakteriyemi gibi ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavilerinde halen glikopeptid yapıda antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) ana tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda birçok ülke ile birlikte ülkemizde de tespit edilen MRSA enfeksiyonlarında ki vankomisin MİK konsantrasyonlarındaki artışlar, MRSA enfeksiyonlarının klinik tedavisi açısından ciddi probleme işaret etmektedir (114, 115).

Enzimatik direnç içinde önemli bir fenotip gösteren ESBL'ler *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri arasında özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* türlerinde yaygın olarak bulunmaktadır (116). Bu enzim ailesi değişik antibiyotik direnç genlerini içeren büyük plazmidler aracılığıyla taşındıkları için çoklu dirence neden olur ve suşlar arasında kolayca yayılabilmektedir. ESBL varlığının gösterilmesi tedavide kısıtlılığa yol açtığından klinik önemi büyüktür. Bu nedenle hastanelerde ESBL salgılayan bakterilerin sıklığının ve yayılımının düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (117).

Sader ve ark. (118) tarafından 2009-2013 yıllarında ABD'de yapılan çalışmada kan örneklerinden izole edilen 2013 MRSA suşunun broth mikrodilüsyon yöntemi ile seftarolin duyarlılığı bakılmıştır. MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub>, MİK<sub>min-max</sub> değerleri sırasıyla 0,5 µg/ml, 1 µg/ml ve 0,12 - 2 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sunulan sonuçlara göre seftarolin duyarlı ve orta duyarlı suş

oranı sırasıyla %95,4, %4,6 olarak bulunmuş, seftaroline dirençli suşta rastlanmamıştır (Tablo 7).

Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance and Evaluation (AWARE) isimli bir sürveyans programı kapsamında dünyanın farklı ülkelerinde, hastanede yatan hastaların CYDE ve solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen MRSA suşları üzerinde seftarolinin in vitro etkinliği araştırılmış ve bulunan değişik sonuçlar bilimsel ortamlarda yayınlanmıştır (119-123).

Biedenbach ve ark. (119) tarafından 2012'de AWARE sürveyans programı çerçevesinde yapılan Asya-Pasifik lkelerindeki (Avustralya, Çin, Japonya, Güney Kore, Tayvan, Tayland, Filipinler) farklı merkezlerden izole edilmiş 1222 MRSA suşunun dahil edildiği bir çalışmada seftarolin MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 2 µg/ml, MİK<sub>min-max</sub> değerleri ise 0,03 - 4 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu suşların seftaroline duyarlılık oranı %86,9 iken, orta duyarlılık ve direnç oranları sırasıyla %11,6 ve %1,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Hoban ve ark. (120) tarafından Latin Amerika lkelerinde (Arjantin, Brezilya, şili, Kolombiya, Meksika ve Venezuela) AWARE sürveyans programı kapsamında yapılan çalışmaya 2012 yılında izole edilmiş 390 adet MRSA suşu dahil edilmiştir. Bu suşlara ait seftarolin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,5 - 2 µg/ml bulunurken, MİK<sub>min-max</sub> değerleri ise 0,25 - 2 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 390 MRSA suşunun %83,4' seftaroline duyarlı iken %16,6'sı ise orta duyarlı olarak bulunmuştur. Seftaroline dirençli MRSA suşuna ise rastlanmamıştır (Tablo 7).

AWARE programı içerisinde 2008-2010 yılları arasında ABD'de 72 merkezden elde edilen 4453 MRSA suşu ile yapılan çalışmada seftarolin, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerinin her ikisinde 1 µg/ml ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri olarak 0,12 µg/ml ve 2 µg/ml belirlenmiştir. Bu MİK değerlerine göre çalışmadaki MRSA suşlarının %96,1'i seftaroline duyarlı %3,9'u seftaroline orta duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 7) (121).

Karlowsky ve ark. (122) tarafından 2012'de AWARE sürveyans programı dahilinde ülkemizde dahil farklı birçok Avrupa ülkesinde içinde

bulunduğu çalışmaya cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen 1467 MRSA (69'u Türkiye'deki farklı merkezlerden) suşu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 1467 MRSA suşunun seftarolin MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri sırası ile 0,5 g/ml, 1 g/ml ve 0,06-4 g/ml olarak belirlenmiş. Bu alışmada MRSA'ların seftaroline duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suş oranı sırasıyla %92,3, %7,6 ve %0,1 olarak hesaplanmıştır. Türkiye'de izole edilen 69 suş tek başına değerlendirildiğinde MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerinin her ikisinde 2 g/ml iken MİK<sub>min-max</sub> 0,12-2 g/ml olarak bulunmuş olup seftaroline duyarlı suş oranı %37,7, orta duyarlı suş oranı % 62,3 olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Jones ve ark. (123) 2010 yılında komplike cilt enfeksiyonlarından izole ettikleri 2254' ABD'deki 734' Avrupa'daki merkezlerden olmak üzere toplamda 2988 MRSA suşu ile yaptıkları çalışmada MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri sırasıyla 1 g/ml, 1 g/ml ve 0,12-4 g/ml olarak saptanmıştır. Suşların seftaroline duyarlılık oranı %91,8, orta duyarlı suşların oranı %8,1, MİK değeri 4 g/ml olan dört adet dirençli suş saptanmıştır. Bu dört suşun tümü koşumuz Yunanistan hastanelerinden izole edilmiş olup Avrupa kökenli olarak bildirilmiştir (Tablo 7).

Ülkemizde Mengeloğlu ve ark. (124) 2013 yılında farklı yedi hastanenin katıldığı, değişik klinik örneklerden izole edilen 192 MRSA suşu ile yaptıkları bir çalışmada seftarolin için MİK<sub>50</sub> değeri 0,5 g/ml, MİK<sub>90</sub> değeri 2 g/ml ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri 0,25-2 g/ml bulunmuş. MRSA suşlarının %94,3' seftaroline duyarlı, %5,7'si seftaroline orta duyarlı olarak bulunmuş. Tek başına kan izolatlarına bakıldığında duyarlılık oranı ise %92,1 iken dirençli suşa rastlanmamıştır.

**Tablo - 7.** Seftarolinin MRSA suşları üzerine etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalardaki ve çalışmamızdaki ve MRSA suşlarında seftarolin  $MİK_{min-max}$ ,  $MİK_{50}$ ,  $MİK_{90}$  değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve duyarlılık, yüzde direnç oranları.

Çalışma	Kapsadığı yıllar	Suş sayısı	$MİK_{50}$	$MİK_{90}$	$MİK_{min-max}$	Duyarlı suş (%)	Dirençli suş (%)
<b>Sader ve ark.</b> (ABD) (118)	2009-2013	2013	0,5	1	0,12 - 2	95,4	0
<b>Biedenbach ve ark.</b> (AWARE, Asya ve Pasifik Ülkeleri) (119)	2015	1222	1	2	0,03 - 4	86,9	1,5
<b>Hoban ve ark.</b> (AWARE, Latin Amerika ülkeleri) (120)	2015	390	0,5	2	0,25 - 2	83,4	0
<b>Farrell ve ark.</b> (AWARE, ABD) (121)	2008-2010	4453	1	1	0,12 - 2	96,1	0
<b>Karlowsky ve ark.</b> (AWARE, Avrupa, Rusya, Türkiye) (122)	2012	1467	0,5	1	0,06 - 4	92,3	0,1
<b>Karlowsky ve ark.</b> (AWARE, Türkiye) (122)	2012	69	2	2	0,12 - 2	37,7	0
<b>Jones ve ark.</b> (Avrupa, ABD) (123)	2010	2988	1	1	0,12 - 4	91,8	0,1
<b>Mengeloğlu ve ark.</b> (Türkiye) (124)	2013	192	0,5	2	0,25 - 2	94,3	0
<b>Sonuçlarımız</b>	2000-2015	145	1	2	$\leq 0,0625-4$	67,8	1,4



Jacqueline ve ark. (125) tarafından 2010 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada da MRSA ve VISA suşları ile tavşanlarda oluşturulan osteomyelitin tedavisi amacıyla kullanılan seftarolinin etkinliği başarılı bulunmuş ve seftarolinin kemik dokudaki enfeksiyonlar için kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Faris ve ark. (126) tarafından 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada vankomisin tedavisi ile düzelmeyen termal inhalasyon yaralanması geçiren bir hastanın seftarolin tedavisi ile düzeldiği görülmüştür.

Bu sonuçlara göre elde ettiğimiz seftarolin MİK ve duyarlılık sonuçları, AWARE sürveyans programı çerçevesinde ülkemizden izole edilen 69 MRSA suşu ile karşılaştırıldığında seftaroline duyarlı suş oranımız yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda iki adet dirençli suşa rastlanılırken AWARE çalışmasında ki Türkiye suşlarında dirençli suşa rastlanmamıştır. AWARE çalışmasındaki MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri çalışmamızda çıkan sonuçlar ile büyük oranda benzerlik gösterdi (122). Jones ve ark. (123) yaptığı çalışmada komşumuz Yunanistan'da seftaroline dirençli MRSA suşlarının görülmesi yakın coğrafyada bulunan hastanemizden çıkan sonuçlarımız ile uyumlu bulunmuştur. Mengeloğlu ve ark. (124) elde ettiği sonuçlara baktığımızda ise orta duyarlı ve dirençli suşa rastlanmazken bütün MRSA suşları seftaroline duyarlı bulunup, yaptığımız çalışmaya göre daha yüksek duyarlılık sonuçlarına sahip olduğu görülmektedir.

Hoban ve ark. (120) tarafından AWARE sürveyans programı kapsamında Latin Amerika ülkelerinde yapılan çalışmada 48 adet ESBL negatif *E. coli* suşunda dirençli suşa rastlanmazken iki adet orta duyarlı suşa rastlanmıştır. Aynı çalışmada 27 adet ESBL negatif *K. pneumoniae* suşunun tamamı duyarlı bulunmuştur. ESBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının tamamı seftaroline dirençli bulunmuştur. Çalışmamızdaki izolatların direnç oranı daha yüksek bulunup verilerimizle uyum sağlamamaktadır.

Türkiye'nin de dahil olduğu Avrupa ülkelerini kapsayan AWARE sürveyans programı dahilinde cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen 264 ESBL negatif *E. coli* suşunun seftaroline duyarlılık oranı %87,5,

direnç oranı %7,2 olarak bulunmuştur. Bu suşların MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri sırası ile 0,12 µg/ml, 1 µg/ml ve ≤0,015-4 µg/ml olarak belirlenmiştir. ESBL negatif olan 104 *K. pneumoniae* suşunun seftaroline duyarlılık oranı %92,3, direnç oranı %4,8 olarak bulunmuştur. Bu suşların MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve MİK<sub>min-max</sub> değerleri sırası ile 0,12 µg/ml, 0,5 µg/ml ve ≤0,015-4 µg/ml olarak belirlenmiştir. ESBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında çıkan duyarlılık oranları sırasıyla %2,4 ve %1,8 olarak bulunup ESBL pozitif suşlar üzerinde de etkin olabildiği gösterilmiş (122). Çalışmamızda kan ve diğer steril vücut sıvı örneklerinden izole edilen izolatlardan elde ettiğimiz sonuçlar; bu çalışma ile karşılaştırıldığında daha düşük duyarlılık, daha yüksek direnç varlığını göstermektedir.

Karlowsky ve ark. (127) tarafından 2009'da CANWARD (Canadian Ward Surveillance Study) sürveyans programı dahilinde 1097 *E. coli* suşunun seftaroline duyarlılık oranı %92,2 ve direnç oranı %6,3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 357 *K. pneumoniae* suşunun duyarlılık ile direnç oranı ise sırasıyla %94,1 ve %4,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamıza göre yüksek duyarlılık, düşük direnç oranları ile verilerimizle uyumludur.

Housman ve ark. (128) yaptığı in vivo bir çalışmada immünesi sağlam farelerde, seftarolin MİK düzeyi ≤2 µg/ml olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına seftarolinin in vivo olarak iyi bir etkinliği olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak ülkemizde ve dünyada son yıllarda MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların sıklığında artışlar görülmekte ve ciddi problemleri beraberinde getirmektedir. Bu suşların hızla antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirme yeteneğinde olduğundan dolayı, hekimleri alternatif tedavi seçenek arayışlarına yönlendirmektedir. Ülkemizde henüz ruhsatlandırılmayan, yurtdışında kullanıma giren seftarolin fosamil son yıllarda alternatif ilaç olarak kullanılmaya başlandı. Seftarolin fosamilin hastanemiz kliniklerinden kan ve diğer steril vücut sıvı örneklerinden izole edilen MRSA, ESBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları üzerinde in vitro olarak etkin olduğu görülmektedir.

Ülkemizde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapıldığından dolayı MRSA, *E. coli* ve *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar ile karşılaştırmalı olarak in vitro ve in vivo etkinliği araştırılmalıdır. Seftarolin fosamilin çalışmamızda kullanılan MRSA, ESBL negatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına karşı gösterdiği iyi in vitro aktivite kan ve diğer steril vücut sıvı örneklerinden elde edilmiş olmalarına rağmen, bu ilacın ülkemizde de endikasyon dahilinde (CYDE ve TK-Pnömoni) olan enfeksiyonların tedavilerinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. Bannerman TL. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th edition. Washington DC: 2003. 384-404.
2. Peacock SJ. *Staphylococcus*. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 10th edition. Hodder Arnold, London, United Kingdom: 2005. 771-832.
3. Shopsis B, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 323-6.
4. Grüneberg RN. Anti-Gram positive agents: What we have and what we would like. *Drugs* 1997; 6: 29-38.
5. Şardan YÇ. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve kontrolü. *Hastane İnfek Derg* 2000; 4: 205-7.
6. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351:1212.
7. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-3.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States 1997. *MMWR* 1997; 46: 765-6.
9. McManus J. Vancomycin resistant *Staphylococcus* reported in Hong Kong. *BMJ* 1999; 318: 626.
10. Mi-Na K, Pai CH, Woo JH, et al. Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3879-81.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus* resistant to vancomycin United States, 2002. *MMWR* 2002; 51: 565-7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* Pennsylvania, 2002. *MMWR* 2002; 51: 902.
13. The gram-positive cocci: Part 1: Staphylococci and related organism. In: Alen S, Koneman E, Janda W, Schreckenberger P, Winn W, Woods G, Procop G (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 539-76.
14. Proctor RA, Peters G. Small colony variants in staphylococcal infections: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 419-23.
15. Looney WJ. Small colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 317-22.
16. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 2321-51.

17. Cengiz AT. *Staphylococcus*. In: Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. 339-46.
18. Ünal S. *Staphylococcus aureus*: Direnç mekanizmaları. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds). Gram pozitif bakteri enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. 23-38.
19. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of meticillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 113-22.
20. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (eds). Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004. 9-68.
21. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 16-34.
22. Bannerman TL. *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds) *Manual of Clinical Microbiology*. 9th edition. Washington DC: 2007. 390-411.
23. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003; 111: 1265-73.
24. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 2065-77.
25. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 182-92.
26. Paulsen IT, Firth N, Skurray RA. Resistance to antimicrobial agents other than  $\beta$ -lactams. In: Crossley KB, Archer GL (eds). *The Staphylococci in Human Disease*. New York: Churchill Livingstone; 1997; 175-212.
27. Mitchel BA, Brown MH, Skurray RA. QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: comparative analysis of resistance to diamines, biguanides, and guanidylhydrazones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42: 475-7.
28. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 24th Informational Supplement. CLSI Document M100-S24 Pennsylvania, 2014.
29. Aygen B, Alp E. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*: Tedavi. In: Ünal S (ed). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. 22-31.
30. Johnson LB, Saravolatz LD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Current Epidemiology and Management Issues. *Infect Med* 2005; 22: 16-20.
31. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52(1): 99-114.

32. Köck R, Becker K, Cookson B et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15(41): 19688.
33. Li S, Skov RL, Han X, et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(6): 3046-50.
34. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(4): 227-39.
35. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(4): 273-82.
36. Desen A, Di Guilmi AM, Vernet T, Dideberg O. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in gram positive pathogens. *Current Drug Targets-Infectious Disord* 2001; 1: 63-77.
37. Woodford N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of gram positive cocci. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 2-21.
38. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000; 406: 775-81.
39. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, Lew DP, Hooper DC. Induction of fibronectin binding proteins and increased adhesion of quinolone resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1428-37.
40. Sürücüoğlu S. Gram pozitif bakterilerde direncin moleküler temelleri. In: Yüce A, Çakır N (eds). *Hastane İnfeksiyonları*. 2.baskı. İzmir: Güven Kitabevi; 2009. 117-25.
41. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 191-201.
42. Moore IF, Hughes DW, Wright GD. Tigecycline is modified by the flavin dependent monooxygenase TetX. *Biochemistry* 2005; 44: 11829-35.
43. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci: Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-49.
44. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the VanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1342-47.
45. Hurdle JG, O'Neill AJ, Mody L, Chopra I, Bradley SF. In vivo transfer of high level mupirocin resistance from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with failure of mupirocin prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1166-8.
46. Unat EK. *Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Dergah Tıp yayınları; 1986. 546.

47. Töreci K. *Escherichia* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri; 2002. 1564-74.
48. Bilgehan H. *Escherichia*. Klinik mikrobiyoloji-Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış yayınları; 2000. 3-17.
49. Erdem B. *Enterobacteriaceae*. In: Şemsettin U (ed). Temel ve klinik mikrobiyoloji. 1. baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1999. 471-515.
50. Tülek N. İnflamatuvar enteritler. İnf Hast S 2000; 3(3): 105-12.
51. Bilgehan H (ed). *Klebsiella*. Klinik mikrobiyoloji-Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış yayınları; 2000. 59-68.
52. Töreci K. *Klebsiella* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri; 2002. 1575-608.
53. Kayser FH. İnfeksiyon Hastalığı Etkeni Bakteriler. In: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (eds). Tıbbi Mikrobiyoloji. 9. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. 221-350.
54. Akalın H. Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. In: Doğanay M, Ünal S (eds). Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. 269-87.
55. Akova M, Ünal S, Akalın HE. Bakteriyel Pnömoniler. In: Kanra G, Akalın HE (eds). İnfeksiyon hastalıkları. 2. baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1993. 92-109.
56. Eisenstein IB, Zaleznik FD. *Enterobacteriaceae*. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th edition. New York: Churchill Livingstone; 2000. 2294-310.
57. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(3): 969-76.
58. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-86.
59. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(6): 1211-33.
60.  $\beta$ -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. 2014; [www.lahey.org/studies](http://www.lahey.org/studies).
61. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007; 59(2): 165-74.
62. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. Korean J Lab Med 2008; 28(6): 401-12.
63. Chandramohan L, Revell PA. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a pediatric patient population. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(9): 4765-70.

64. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70(3): 313-33.
65. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment 111 outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 52.
66. Quenaan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440-58.
67. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007; 2: 501-12.
68. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a bla<sub>VIM-1</sub> metallo-beta-lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5344-7.
69. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 523-6.
70. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, et al. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2950-4.
71. Kollef MH. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc* 2009; 11: 282-6.
72. Parish D, Scheinfeld N. Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivative for the potential treatment of MRSA infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 201-9.
73. Corey RG, Wilcox MH, Talbot GH, et al. On behalf of the CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: 41-51.
74. Wilcox MH, Corey RG, Talbot GH, et al. On behalf of the CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: 53-65.
75. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. On behalf of the FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3: 19-32.
76. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. On behalf of the FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3: 33-44.



77. Laudano, Joseph B. "Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin." *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66 suppl 3: 11-18.
78. 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: 2427–37.
79. Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 713–6.
80. Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other b-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1670–7.
81. Villegas-Estrada A, Lee M, Heseck D, Vakulenko SB, Mobashery S. Co-opting the cell wall in fighting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: potent inhibition of PBP 2a by two anti-MRSA b-lactam antibiotics. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 9212–3.
82. Llarrull LI, Fisher JF, Mobashery S. Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new b-lactams that meet the challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4051–63
83. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3501–12.
84. Sader HS, Moet GJ, Farrell DJ, et al. Ceftaroline activity when tested against respiratory tract infection pathogens isolated from USA medical centers in 2009. Abstracts of the Forty-eighth Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver, BC, Canada, 2010. Poster no213.
85. Brown SD, Traczewski MM. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1271–4.
86. Critchley IA, Friedland HD, Eckburg P, et al. Microbiological outcomes of 2 multicenter phase 3 clinical trials of ceftaroline in community-acquired bacterial pneumonia. Abstracts of the Annual American Thoracic Society Conference, New Orleans, LA, 2010. Poster no 610.
87. Sader HS, Moet G, Jones RN. In vitro activity of ceftaroline tested against recent clinical isolates from the United States (USA). In: Abstracts of the Forty-seventh Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, PA. Arlington, VA, USA: Infectious Diseases Society of America, 2009; Abstract 894, p. 75.
88. Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahm DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 3398–407

89. Morrissey I, Ge Y, Janes R. Activity of the new cephalosporin ceftaroline against bacteraemia isolates from patients with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 515-9.
90. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L. In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3027–30.
91. Vidailiac C, Leonard SN, Sader HS, Jones RN, Rybak MJ. In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant Gram-negative pathogens, including  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2360–6.
92. Schaadt RD, Sweeney DA, Biek D, et al. In vitro evaluation of the antibacterial activity of ceftaroline in combination with other antibacterial agents. Abstracts of the Forty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2007. Poster no E-279.
93. Clark C, Kosowska-Shick K, McGhee P, et al. Multistep resistance development studies of ceftaroline (CPT) with *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, staphylococci, and enterococci. Abstracts of the Fiftieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, MA, 2010. Poster no E-813.
94. Jacqueline C, Amador G, Le Mabecque V, et al. Activity of ceftaroline (CPT) vs daptomycin (DAP) and tigecycline (TGC) against methicillinsusceptible, methicillin-resistant, and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*: an experimental rabbit endocarditis study. Abstracts of the Forty-ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2009. Poster no B-055.
95. Steed ME, Rybak MJ. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against resistant Gram-positive pathogens. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 375–89.
96. Ge Y, Liao S, Talbot GH. Population pharmacokinetics analysis of ceftaroline in volunteers and patients with complicated skin and skin structure infections. In: Abstracts of the Forty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2007. Abstract A-34.
97. Ge Y, Hubbel A. In vitro evaluation of plasma protein binding and metabolic stability of ceftaroline (PPI 0903). In: Abstracts of the Forty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2006. Abstract A-1935.
98. Ge Y, Thye D, Liao S, et al. Pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (PPI-0903) in subjects with mild or moderate renal impairment (RI). In: Abstracts of the Forty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2006. Abstract A-1939.

99. Ge Y, Liao S, Thye DA, et al. Ceftaroline (CPT) dose adjustment recommendations for subjects with mild or moderate renal impairment (RI). In: Abstracts of the Forty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2007. Abstract A-35.
100. Riccobene T, Laudano JB, Fang E, et al. An open-label pharmacokinetic, safety, and tolerability study of single intravenous doses of ceftaroline in subjects with normal renal function or severe renal impairment. Abstracts of the Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy, Anaheim, CA, 2009. Poster no 191E.
101. Riccobene T, Fang E, Thye D. An open-label pharmacokinetic (PK), safety, and tolerability study of single intravenous (IV) doses of ceftaroline (CPT) in subjects with normal renal function or severe renal impairment. Abstracts of the Forty-ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2009. Poster no A1-003.
102. Riccobene T, Jakate A, Rank D, et al. An open-label, pharmacokinetic, safety and tolerability study of single-dose intravenous ceftaroline in subjects with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. Abstracts of the Nineteenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Helsinki, Finland, 2009. Poster no P1455.
103. Andes D, Craig WA. Pharmacodynamics of a new cephalosporin, PPI-0903 (TAK-599), active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in murine thigh and lung infection models: identification of and in vivo pharmacokinetic-pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1376–83.
104. Jacqueline C, Caillon J, Miegerville AF, et al. Penetration of ceftaroline (PPI-0903), a new cephalosporin, into lung tissues: measurement of plasma and lung tissue concentrations after a short IV infusion in the rabbit. In: Abstracts of Forty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2006. Abstract A-1938.
105. Iizawa Y, Nagai J, Ishikawa T, et al. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. *J Infect Chemother* 2004; 10: 146–56.
106. Panagiotidis G, Bäckström T, Asker-Hagelberg C, et al. Effect of ceftaroline on normal human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1811–4.
107. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 641–50.
108. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus

- ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 1395–405.
109. Riccobene T, Fang E, Thye D. A single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (CPT) administered by intramuscular (IM) injection to healthy subjects. Abstracts of the Forty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2008. Poster no A-1888.
110. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. EUCAST, 2014.
111. Deloe FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, Lancet 2010; 375(9725): 1557-68.
112. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities, N Engl J Med 2005; 352(14): 1436-44.
113. Baran CB, Mutlu D, Baysan BO, et al. Investigation of Panton-Valentine leukocidin gene, SCCmec gene cassette types and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from outpatients, Mikrobiyol Bül 2010; 44(4): 533-45.
114. Sancak B, Yağcı S, Gür D ve ark. MRSA Kan İzolatlarında Vankomisin ile Daptomisin Duyarlılığının Araştırılması ve VISA-hVISA Taranması. I.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2011. Sözlü Sunu 3.2.
115. Musta AC, Riederer K, Shemes S, et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years, J Clin Microbiol 2009; 47(6): 1640-4.
116. Winn W Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, et al. (eds). Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 673-671.
117. Gupta V. An update on newer beta-lactamases. Indian J Med Res 2007; 126(5): 417-27.
118. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Activity of ceftaroline and comparator agents tested against *Staphylococcus aureus* from patients with bloodstream infections in US medical centres (2009–13). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2015; 70(7) : 2053-6.
119. Biedenbach DJ, Alm RA, Lahiri SD, et al. In Vitro Activity of Ceftaroline against *Staphylococcus aureus* Isolated in 2012 from Asia-Pacific Countries as Part of the AWARE Surveillance Program. Antimicrobial agents and chemotherapy 2016; 60(1): 343-7.
120. Hoban D, Biedenbach D, Sahm D, Reiszner E, Iaconis J. Activity of ceftaroline and comparators against pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Latin America—results of AWARE surveillance 2012. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2015; 19(6): 596-603.

121. Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, Sader HS, Jones RN. In vitro activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE surveillance program (2008–2010). *Clinical infectious diseases* 2012; 55 Suppl 3: 206-14.
122. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, et al. In vitro activity of ceftaroline against bacterial pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Europe, Russia and Turkey in 2012: results from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; 71(1): 162-9.
123. Jones RN, Mendes RE, Sader HS. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: 17-31.
124. Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E ve ark. Seftarolinin MRSA izolatlarına in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bül* 2013; 47(4): 677-83.
125. Jacqueline C, Amador G, Caillon J, et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010; 65(8): 1749-52.
126. Faris J, Mynatt RP, Hall Snyder AD, Rybak MJ. Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pneumonia with Ceftaroline Fosamil in a Patient with Inhalational Thermal Injury. *Infectious diseases and therapy* 2015; 4(4): 519-28.
127. Karlowsky JA, Adam HJ, Decorby MR, et al. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens Isolated From Patients in Canadian Hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (6), 2837-46.
128. Housman ST, Keel RA, Crandon JL, Williams G, Nicolau DP. Efficacy of human simulated exposure of ceftaroline against phenotypically diverse enterobacteriaceae isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5): 2576-80.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Güher Gör al, Sayın Prof. Dr. ReŐit MıŐtık, Sayın Prof. Dr. Beyza Ener, Sayın Prof. Dr. Halis Akalın, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral, Sayın Prof. Dr. Ferah Budak, Sayın Prof. Dr. Emel Yılmaz'a, tezimin yürütülmesi ve oluŐumunda büyük emek ve destekleri olan tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Cüneyt  zakın'a, asistanlığım boyunca her zaman her konuda desteğini hissettiğim Sayın Doğ. Dr. Melda SınırtaŐ, Sayın Doğ. Dr. Harun Ağca, Sayın Doğ. Dr. Oktay Alver'e, yetiŐmemde katkıları olan Sayın Doğ. Dr. Yasemin Heper, Sayın Doğ. Dr. Esra Kazak, Sayın Uzm. Dr. Sevim Akçağlar, Sayın Uzm. Dr. Tuncay Topağ, Sayın Uzm. Dr. Ülkü Tüzemen'e, tez çalıŐmalarım sırasındaki destek ve emeklerinden dolayı Sayın Biyolog Bekir Akca'ya, tez çalıŐmamda kullandığım antibakteriyel ajanı tedarik eden Astra Zeneca Türkiye firmasına, asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok Őey öğrendiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim tüm sağlık teknikeri, biyolog, hemŐire arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm çalıŐanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, buraya kadar gelmemde büyük emeiği olan aileme, her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim eŐim MenŐure Efe'ye ve canım oğlum Mustafa Fatih Efe'ye teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

04.06.1986 tarihinde Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Ankara'da tamamladım. 2004 yılında Ankara Atatürk Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2005 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanıp, 2011 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 2011-2013 yılları arasında Tokat Pazar İlçe Hastanesi'nde pratisyen doktor olarak görev yaptım. 2013 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdim. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.

