

METİSİLİN DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA IN VITRO SEFTAROLİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI*

Mehmet Veysel COŞKUN¹, Hakan USLU², M. Hamidullah UYANIK², Hayrunisa HANCI³

¹Gümüşhane Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, GÜMÜŞHANE

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

³Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları çoklu ilaç direnci nedeniyle tüm dünyada ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu infeksiyonların tedavisinde glikopeptidler ve linezolid tercih edilen ilk ilaçlar olmalarına rağmen, son zamanlarda bu ilaçlardan özellikle vankomisine karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde artış saptanmış ve dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu durum MRSA infeksiyonlarının tedavisinde alternatif ajanlara gereksinim duyulmasına neden olmuştur. Food and Drug Administration (FDA) tarafından cilt ve yumuşak doku infeksiyonu (CYDİ) ile toplum kökenli pnömoni (TK-Pnömoni) klinik tablolarında kullanım onayı alan seftarolin, bu kapsamda kullanılabilircek 5. kuşak sefalosporin üyesi geniş spektrumlu yeni bir antibiyotiktir. Bu çalışmada hastanemizden izole edilen MRSA suşlarında seftarolinin in vitro etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen farklı klinik örneklerden (yara, kan, idrar) izole edilen 98 MRSA suşu dahil edilmiştir. Bunun için seftarolin toz etken maddesi kullanılarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile seftarolin, gradiyent difüzyon yöntemi ile vankomisin ve linezolid MİK değerleri belirlenmiştir.

Çalışmada seftarolin için en düşük ve en yüksek MİK değerleri 0.125-1 µg/mL iken MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.5 µg/mL ve 1 µg/mL olarak gözlemlenmiştir. Vankomisin için sırasıyla 0.75-1.5 µg/mL; 1 µg/mL ve 1.5 µg/mL olarak belirlenen bu değerler linezolid için yine sırasıyla 0.38-1.5 µg/mL; 0.75 µg/mL ve 1 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre bütün MRSA suşları seftarolin, vankomisin ve linezolide duyarlı olarak bulunmuştur.

Gösterdiği etkin in vitro aktivite nedeniyle seftarolin, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve linezolid için önemli bir alternatif olarak durmaktadır. Ancak ülkemizde halen klinik kullanımı olmayan seftarolin için ülkemizde izole edilen MRSA suşlarındaki etkinliği konusunda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: linezolid, MRSA, seftarolin, vankomisin

SUMMARY

Evaluation of in Vitro Ceftaroline Activity against Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections continue to be a serious problem all over the world due to multi-drug resistance. Although glycopeptides and linezolid are the first preferred drugs for treatment of these infections, resistant strains and increase of minimum inhibitory concentration (MIC) values have been detected especially against vancomycin recently. Ceftaroline is a new broad spectrum 5th generation cephalosporin approved by Food and Drug Administration (FDA) for treatment of acute bacterial skin and soft tissue infection (SSTI) and community-acquired pneumonia (CAP). In this study, in vitro activity of ceftaroline was determined in MRSA strains isolated from our hospital.

Various clinical specimens (wound, blood, urine) sent from different clinical departments to Atatürk University Education and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory between January 2010-December 2014 were included in the study. To determine ceftaroline MIC values, ceftaroline fosamil powder was used for broth microdilution method. Vancomycin and linezolid MICs were obtained by gradient diffusion method.

The lowest and the highest MIC values for ceftaroline were between 0.125-1 µg/mL while the MIC₅₀ and MIC₉₀ values were observed as 0.5 µg/mL and 1 µg/mL. The lowest and the highest MIC values for vancomycin were 0.75-1.5 µg/mL and the MIC₅₀-MIC₉₀ values were 1 µg/mL - 1.5 µg/mL. These values were determined as 0.38-1.5 µg/mL and 0.75 µg/mL-1 µg/mL for linezolid respectively. According to these results, all MRSA strains were susceptible to ceftaroline, vancomycin and linezolid.

Because of its excellent in vitro activity, ceftaroline stands as an important alternative for vancomycin and linezolid in the treatment of infections caused by MRSA. However, as there is no clinical use for ceftaroline in our country yet, more extensive studies are needed to understand the effectiveness of ceftaroline against MRSA strains isolated in our country.

Keywords: ceftaroline, linezolid, MRSA, vancomycin

İletişim adresi: Mehmet Veysel Coşkun, Gümüşhane Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, GÜMÜŞHANE

Tel: (0456) 213 15 56; GSM: (0543) 458 28 33

e-posta: coskun.veysel@gmail.com

Alındığı tarih: 20.12.2016, Yayına kabul: 30.03.2017

*XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.04 (16-20 Kasım 2016, Antalya)

GİRİŞ

Staphylococcus aureus insanlarda noninvazif cilt ve yumuşak doku infeksiyonları (CYDİ)'nden invazif kemik-eklem infeksiyonları, pnömoni ve sepsise kadar geniş bir yelpazede hastalık yapan önemli bir infeksiyon ajanıdır. İnsanlar *S.aureus* için doğal rezervuardır. *S.aureus* geçici ya da kalıcı bir şekilde vücutta kolonize olup hem hastane kaynaklı (HK) hem de toplum kaynaklı (TK) infeksiyon kaynağı olarak sık karşılaşılan bir etken haline gelmektedir. Bu nedenle *S.aureus*, ilk tanımlandığı 1880'li yıllardan günümüze kadar halen ciddi bir sağlık problemi olarak yerini korumaktadır^(19,21,28). Bu durum penisilin keşfine kadar infeksiyon etkeni bakteriler için kullanılabilecek etkili bir ajan olmaması ile ilişkili iken, penisilin keşfinden sonra da *S.aureus* suşlarında kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sorunundan kaynaklanmaktadır. Günümüze kadar özellikle hastane infeksiyonları arasında ciddi bir önem arzeden metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları için yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış ve bu suşlar tarafından oluşturulmuş infeksiyonlarda kullanılmak üzere çeşitli ilaçlar üretilmiştir^(3,6). Yeni antibiyotik çalışmaları sonucu 2010 Ocak ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration [FDA]) tarafından klinik kullanımı onaylanan 5. kuşak sefalosporin olan seftarolin, MRSA suşlarına etki eden ilk beta-laktam antibiyotik olarak kullanıma sunulmuştur^(29,35). MRSA ile birlikte vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA) dahil birçok dirençli Gram pozitif bakterinin yanı sıra *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, genişlemiş psektrumlu beta-laktamaz

(GSBL) üretmeyen *Escherichia coli*, GSBL üretmeyen *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram negatif bakterilere karşı da in vitro etkinliği ispatlanmış olan seftarolin; oldukça geniş bir etki spektrumuna sahiptir^(4,32). Ülkemizde halen klinik kullanımı olmayan seftarolin için in vitro olarak yapılmış çalışma sayısı da oldukça sınırlıdır^(11,23). Yaptığımız çalışma ile çeşitli kliniklerden izole edilen MRSA izolatlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliği araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010 - Aralık 2014 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen farklı klinik örneklerden (yara, kan, idrar) izole edilen 98 MRSA suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün suşlar için hem konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi, sefoksitin duyarlılığı) hem de VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılarak cins ve tür düzeyinde tanımlama yapılmış ve metisilin direnç durumu belirlenmiştir. Saptanan MRSA suşları çalışma zamanına kadar -70°C'de %10'luk gliserinli buyyonda saklanmış ve her hastadan sadece bir klinik izolat çalışmaya dâhil edilmiştir.

Seftarolin için yapılacak mikrodilüsyon yöntemi amacıyla Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda seftarolin toz etken maddesinden (Zinforo®, AstraZeneca, İngiltere) antibiyotik stok solüsyonları hazırlanmıştır. Bunun için öncelikle çalışmada kullanılacak miktar seftarolin tozu % 100'lük dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözdürülmüş üzerine son konsantrasyonda

% 30 DMSO olacak şekilde % 0.85'lik steril serum fizyolojik eklenip sulandırma işlemi yapılmıştır⁽⁵⁾.

Sonuçlar, 24 saat sonra iki farklı araştırmacı tarafından çift kör olarak değerlendirilmiş ve elde edilen MİK değerleri kaydedilmiştir. CLSI kriterlerine göre MİK değerleri ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olan izolatlar duyarlı, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olanlar orta duyarlı, ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olanlar ise dirençli olarak kabul edilmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca suşların vankomisin ve linezolid MİK değerleri, üreticinin önerileri doğrultusunda gradiyent difüzyon yöntemi ile (E-test, bioMérieux, Fransa) belirlenmiştir.

Çalışmada *S.aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 43300 ve ATCC 29213 suşları kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan MRSA suşları 13 farklı serviste yatan hastalardan izole edilmiştir. MRSA suşları en fazla İç Hastalıkları, Ortopedi ve Travmatoloji ile Beyin Cerrahisi servislerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Çalışmada kullanılan MRSA suşlarının kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışılan MRSA izolatlarının kliniklere göre dağılımı [n (%)].

Servis	Sayı	(%)
İç Hastalıkları	16	(16.3)
Ortopedi ve Travmatoloji	16	(16.3)
Beyin Cerrahisi	15	(15.3)
Pediyatri	13	(13.3)
Anestezi ve Reanimasyon	10	(10.2)
İnfeksiyon Hastalıkları	6	(6.1)
Genel Cerrahi	6	(6.1)
Nöroloji	5	(5.1)
Üroloji	4	(4.1)
Göğüs Cerrahisi	3	(3.1)
Kardiyoloji	2	(2)
Kulak Burun Boğaz	1	(1)
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	1	(1)
Toplam	98	(100)

Çalışmaya dahil edilen MRSA suşları yara, kan ve idrar olmak üzere üç farklı klinik örnek türünden izole edilmiştir. Suşlar en fazla yara en az ise idrar örneklerinden izole edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen suşların izole edildikleri klinik örnek türüne göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışılan MRSA izolatlarının klinik örneklere göre dağılımı [(n%)].

Klinik Örnekler	Sayı	(%)
Yara	55	(56.1)
Kan	29	(29.6)
İdrar	14	(14.3)
Toplam	98	(100)

Çalışmaya dahil edilen bütün MRSA suşları seftarolin, vankomisin ve linezolid duyarlı olarak bulunmuştur. Seftarolin, vankomisin ve linezolid için için en düşük ve en yüksek MİK ($\text{MİK}_{\text{min-max}}$) MİK_{50} ve MİK_{90} değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. MRSA suşlarında seftarolin, vankomisin ve linezolid $\text{MİK}_{\text{min-max}}$, MİK_{50} ve MİK_{90} değerleri ($\mu\text{g}/\text{mL}$).

	Seftarolin	Vankomisin	Linezolid
$\text{MİK}_{\text{min-max}}$	0.125-1	0.75-1.5	0.38-1.5
MİK_{50}	0.5	1	0.75
MİK_{90}	1	1.5	1

TARTIŞMA

S.aureus, tüm dünyada CYDİ, pnömoni ve sepsis gibi morbidite ve mortalitesi yüksek HK ve TK infeksiyonlara yol açan önemli bir etkidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen HK-MRSA infeksiyon sıklığı artmakla birlikte son yıllarda ABD'de TK-MRSA infeksiyonlarının epidemiyolojisinde de önemli artışlar meydana gelmiş, bazı yayınlarda TK-MRSA infeksiyonu sıklığının HK-MRSA infeksiyonu sıklığına ulaştığı gösterilmiştir^(7,38). Epidemiyolojik

olarak izlenen bu artışla birlikte MRSA suşlarında görülen çoklu ilaç direnci sonucu, MRSA suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda kullanılan sınırlı sayıdaki ilaçlara karşı direnç gelişimi de gözlenmeye başlanmıştır.

Bu direnç sonucu MRSA suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde keşfedildiği 1958'den bu yana çok yaygın kullanılan glikopeptid grubu antibiyotiklerden vankomisine karşı 1996'da Japonya'da orta duyarlı (VISA-hVISA) ve 2002'de de ABD'de dirençli (VRSA) suşlar izole edilmeye başlanmıştır. Ayrıca MRSA suşlarında artmış vankomisin MİK değerleri ve buna bağlı başarısız klinik sonuçlar önemli bir problem haline gelmiştir^(7,8). Bununla birlikte MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen ve ancak belirli infeksiyonlar için sınırlı endikasyona sahip olan diğer antibiyotiklerden olan kinupristin/dalfopristin, tigesiklin, daptomisin ile beraber kullanım endikasyonu daha geniş olan linezolidde karşı da direnç gelişimi gösterilmeye başlanmıştır^(9,15,22,34,36). Bu durum MRSA infeksiyonlarının halen tüm dünyada ciddi bir sorun olarak devam etmesine neden olmaktadır.

Günümüzde özellikle glikopeptidler (vankomisin ve teikoplanin) invazif MRSA infeksiyonlarının tedavisinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda tüm dünyada tespit edilen vankomisin MİK değerlerindeki artış ülkemizde de belirlenmiş, yapılan bazı çalışmalarda VRSA suşlarına rastlanmasa da VISA suşları rapor edilmiştir⁽³³⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA suşlarında vankomisin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 1 µg/mL ve 1.5 µg/mL olarak bildirilmiştir^(8,26,39). Bizim çalışmamızda da vankomisine dirençli suşa rastlanmamakla birlikte vankomisin

MİK değerleri 0.75-1.5 µg/mL arasında saptanmış, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 1 µg/mL ve 1.5 µg/mL şeklinde önceki çalışmalara benzer olarak belirlenmiştir. Buna göre hastanemizden izole edilen MRSA suşlarında da vankomisin MİK değerlerinde yükselme gözlenmiştir.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı CYDİ, ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), TK ve HK-Pnömoni infeksiyonlarının tedavisinde farklı etki mekanizması ile vankomisinin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı veya vankomisine klinik yanıt alınamayan olgularda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Ancak MRSA ile birlikte VRE, VISA, VRSA da dahil geniş Gram pozitif etki spektrumuna sahip olan linezolidde karşı vankomisinden çok sonra kullanıma girmiş olmasına rağmen günümüzde linezolid dirençli MRSA suşları bildirilmiştir^(25,36). Ülkemizde yapılan çalışmalarda linezolid dirençli MRSA suşlarına rastlanmamış, MRSA için linezolid MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 0.19-2 µg/ml ve 2-4 µg/ml aralıklarında gözlenmiştir^(1,10,37). Bizim çalışmamızda da linezolid dirençli suşa rastlanmamış MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.75 µg/ml ve 1 µg/ml olarak bulunmuştur.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2010'da MRSA'nın etken olduğu CYDİ ile TK-Pnömoni tedavisi için onay almış olan seftarolin, 5. kuşak sefalosporin grubu üyesi parenteral bir antibiyotiktir. Bir betalaktam grubu üyesi olmasına rağmen MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilmesi ve Gram negatif bakterilere karşı da etkili olması ile geniş bir etki spektrumuna sahip olan seftarolin, MRSA suşlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde önemli bir alternatif olarak görülmektedir^(20,27).

Seftarolinin antimikrobiyal aktivitesini araştırma amacıyla oluşturulan Assessing

Tablo 4. CYDİ ve TK-Pnömoni olgularından elde edilen MRSA suşlarında seftarolin MİK_{min-max}, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri (µg/ml).

Çalışma	Suş Sayısı	MİK _{min-max}	MİK ₅₀	MİK ₉₀
Asya ve Pasifik Ülkeleri Biedenbach ve ark. 2015 ⁽²⁾	1222	0.015-4	0.5	2
Latin Amerika ülkeleri Hoban ve ark. 2015 ⁽¹⁴⁾	390	0.25-2	0.5	2
ABD Sader ve ark. 2013 ⁽³¹⁾	2642	0.12-2	1	1
ABD Farrell ve ark. 2012 ⁽⁴³⁾	4453	0.12-2	1	1
Avrupa, Rusya, Türkiye Karlowsky ve ark. 2012 ⁽¹⁷⁾	1467	0.06-4	0.5	1
Türkiye Mengeloğlu ve ark. 2013 ⁽²³⁾	192	0.25-2	0.5	1

Worldwide Antimicrobial Resistance and Evaluation (AWARE) adlı süveyans programı çerçevesinde tüm dünyadaki ülkelerden CYDİ ve solunum yollarından izole edilen suşlarda seftarolinin in vitro etkinliği araştırılmıştır⁽³⁰⁻³⁵⁾. Bu çalışmalardan elde edilen MİK değerleri ve duyarlılık dirençlilik oranları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Bu kapsamda Biedenbach ve ark.⁽³³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada yedi Asya-Pasifik ülkesindeki 26 farklı merkezden 2012’de izole edilen 1222 MRSA suşunda seftaroline duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suş oranı sırasıyla % 78.8, % 18.1 ve % 3.1 olarak tespit edilmiştir. Aynı süveyans programı kapsamında Hoban ve ark.⁽³²⁾ tarafından yapılan ve altı Latin Amerika ülkesini kapsayan (Arjantin, Brezilya, Şili, Kolombiya, Meksika ve Venezuela) bir başka çalışmada; 2012’de izole edilen 390 MRSA suşunda seftaroline duyarlı ve orta duyarlı suş oranı sırasıyla % 83.4 ve % 16.6 olarak gözlenmiş dirençli suşa rastlanmamıştır.

ABD’de yine AWARE süveyans programı dahilinde biri 2008-2010 yılları arasını kapsayan yedi farklı eyaletteki 72 merkezden toplanan 4453 MRSA suşu ile; diğeri

2013 yılında ABD’deki 149 farklı merkezden CYDİ ile birlikte solunum yollarından izole edilen 2642 MRSA suşu ile iki farklı çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen MİK değerlerine göre 2013’te yapılan çalışmada suşların % 98.8’i seftaroline duyarlı % 1.2’si seftaroline orta duyarlı olarak bulunmuşken, 2008-2010 yıllarını kapsayan çalışmada bu oranlar sırasıyla % 96.1 ve % 3.9 olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmada da seftaroline dirençli suş tespit edilmemiştir^(30,35).

Yine bu kapsamda aralarında ülkemiz ile birlikte Avrupa kıtası ülkeleri ve Rusya’yı da içeren bir başka çalışmada, Karlowsky ve ark.⁽³¹⁾ tarafından 2012’de 69’u ülkemizden izole edilmiş olan 1467 MRSA suşuna ait MİK değerleri değerlendirildiğinde seftaroline duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suş oranı sırasıyla % 92.2, % 7.6 ve % 0.1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma kapsamında ülkemizden izole edilen 69 suş tek başına değerlendirildiğinde ise ülkemizden izole edilen suşlarda seftaroline dirençli suş saptanmamışken seftaroline orta duyarlı suş oranı % 62.3 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde halen klinik kullanımı

olmayan seftarolin ile ilgili olarak yapılmış olan in vitro çalışma sayısı sınırlıdır^(10,11). Mengeloğlu ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ 2013 yılında yedi farklı ilden elde ettikleri 192 MRSA suşu ile yaptıkları bir çalışmada seftarolin MİK değerlerini sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlemiştir (Tablo 4). Bu sonuçlara göre çalışılan suşlardan 11'i (% 5.7) seftaroline orta duyarlı bulunurken geri kalan bütün suşlar seftaroline duyarlı olarak gözlenmiş, dirençli suşa rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda seftarolin MİK_{min-max}, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.125-1 µg/ml, 0.5 µg/ml ve 1 µg/ml olarak belirlenmiştir. Buna göre bütün suşlar seftaroline duyarlı olarak yorumlanmış, orta duyarlı ve dirençli suşa rastlanmamıştır.

Bu sonuçlara göre elde ettiğimiz seftarolin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, Mengeloğlu ve ark.'nın⁽²³⁾ elde ettiği sonuçlar ile AWARE sürveyans programı kapsamında Avrupa'dan ve ABD'den izole edilen suşların genelinden elde edilen sonuçlarla benzerdir^(17,30,31). Ancak, AWARE sürveyans programı çerçevesinde 2012'de ülkemizden CYDİ etkeni olarak izole edilen 69 suş tek başına değerlendirildiğinde seftarolin MİK değerleri yüksek bulunmuş, dirençli suşa rastlanmamış olsa da seftaroline orta duyarlı MRSA oranı % 62.3 olarak oldukça yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda orta duyarlı suşa rastlanmamışken, Mengeloğlu ve ark.'⁽²³⁾ seftaroline orta duyarlı MRSA oranını % 5.7 olarak tespit etmişlerdir. AWARE sürveyans programından ülkemize ait suşlar için elde edilen MİK değerlerinin⁽¹⁷⁾ hem bizim çalışmamız hem de Mengeloğlu ve ark.'nın⁽²³⁾ yaptığı çalışmadan elde edilen MİK değerlerinden daha yüksek olması, çalışma kapsamında kullanılan suş sayısından ve suşların seçildiği bölgelerin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte AWARE sür-

veyans programında, ABD'den elde edilenler haricinde, kullanılan suşların tamamının CYDİ etkeni olan suşlardan oluşması da bu farklılığın nedenleri arasında sayılabilir. Ancak, gerek bizim çalışmamızda gerekse Mengeloğlu ve ark.'nın⁽²³⁾ yaptığı çalışmada kullanılan suşların izole edildikleri klinik örnekler çeşitlilik göstermekle birlikte izole edilen klinik örneğe göre (yara, kan, solunum yolu örneği, üriner sistem örneği) yapılan değerlendirmede suşların duyarlılıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamaktadır⁽²³⁾.

Bu sonuçlarla birlikte seftarolinin onay aldığı CYDİ ve TK-Pnömoni dışındaki endikasyonlarda başarı ile kullanılabileceğini gösteren benzeri in vitro ve in vivo çalışmalar da bulunmaktadır^(12,16,18,24,30).

Sonuç olarak seftarolinin çalışmamızda kullanılan MRSA suşlarına karşı gösterdiği yüksek in vitro aktivite, bu ilacın ülkemizde de endikasyon onayı aldığı infeksiyonların tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini göstermektedir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde halen en yaygın kullanılan ilaçlar olan linezolid ve vankomisin ile karşılaştırıldığında in vitro etkinlik açısından bir fark gözlenmeyen seftarolin, özellikle vankomisin direnç sorunu göz önüne alındığında bu ilaçlar için çok önemli bir alternatif olarak durmaktadır. Sunduğumuz çalışma ülkemizden izole edilen MRSA suşları için seftarolin in vitro etkinliği konusunda yapılmış az sayıda in vitro çalışmadan biridir. Bu sebeple elde ettiğimiz sonuçların daha doğru ve güvenilir bir şekilde yorumlanması için bu amaçla yapılacak daha geniş kapsamlı in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bu çalışma, Astra Zeneca'nın Araştırmacı Sponsor Çalışma Programı desteği ile tamamlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adaleti R, Nakipoglu Y, Ceran N, Tasdemir C, Kaya F, Tasdemir S. Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey, *Braz J Infect Dis* 2010;14(1):11-4.
[https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(10\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70003-9)
2. 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.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01867-15>
3. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-gram-positive activity, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(4):iv9-iv16.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq251>
4. 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(3): 1271-4.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01021-08>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement M100-S24. CLSI, Wayne, PA, USA, (2014).
6. Critchley IA, Eckburg PB, Jandourek A, Biek D, Friedland HD, Thye DA. Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies, *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3):iii45-iii51.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr098>
7. Culos KA, Cannon JP, Grim SA. Alternative agents to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Am J Ther* 2013;20(2):200-12.
<https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31821109ec>
8. Çelikkilek N, Özdem B, Gürelik FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):512-8.
9. De Lencastre H, Couto I, Santos I, Melo-Cristino J, Torres-Pereira A, Tomasz A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in a Portuguese hospital: characterization of clonal types by a combination of DNA typing methods, *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1994;13(1):64-73.
<https://doi.org/10.1007/BF02026129>
10. Doğruman Al F, Akça G, Aykan B, Sipahi AB, Çağlar K. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında kinupristin/dalfopristin, linezolid duyarlılıkları ve makrolit-linkozamit-streptogramin B direnci, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(3):153-63.
11. Durmaz S, Mengeloğlu FZ, Taş T, Güneş H, Çiçek AÇ, Güçkan R, Durmaz E. Streptococcus pyogenes izolatlarının seftaroline in vitro duyarlılığı, *Selçuk Tıp Derg* 2015;31(4):375-6.
12. Faris J, Mynatt RP, Snyder ADH, Rybak MJ. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia with ceftaroline fosamil in a patient with inhalational thermal injury, *Infect Dis Ther* 2015;4(4):519-28.
<https://doi.org/10.1007/s40121-015-0096-4>
13. 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), *Clin Infect Dis* 2012;55(3):206-14.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis563>
14. Hoban D, Biedenbach D, Sahn 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 Brz J Infect Dis* 2015;19(6):596-603.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.011>
15. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug, *Int J Infect Dis* 2010;(14):S7-11.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
16. Jacqueline C, Amador G, Caillon J et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute oste-

- omyelitis, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8): 1749-52.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq193>
17. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Iaconis JP, Reiszner E, Sahm DF. 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, *J Antimicrob Chemother* 2015;dkv311.
 18. Kaye KS, Udeani G, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia, *Hosp Pract* 2015;43(3):144-9.
<https://doi.org/10.1080/21548331.2015.1037228>
 19. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks, *Clin Microb Rev* 1997;10(3): 505-20.
 20. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(3):18.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr095>
 21. Lowy Franklin D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*, *J Clin Invest* 2003;111(9):1265-73.
<https://doi.org/10.1172/JCI18535>
 22. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hame DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis* 2005;40(7):1058-60.
<https://doi.org/10.1086/428616>
 23. Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, Çiçek AÇ, Yanık K, Güneş H, Terzi HA. Seftarolinin MRSA izolatlarına in vitro etkinliği. "Kısa Bildiri/Short Communication. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):677-83.
<https://doi.org/10.5578/mb.5479>
 24. Muhammad Adnan B, Jalees Bajwa R, Hassoun A. Successful use of ceftaroline for the treatment of MRSA meningitis secondary to an infectious complication of lumbar spine surgery, *J Antimicrob Chemother* 2015;70(2): 624-5.
<https://doi.org/10.1093/jac/dku392>
 25. Nannini E, Barbara EM, Cesar AA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(5):516-21.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.06.006>
 26. Öngüt G, Ögünç D, Baysan BÖ et al. Kan kültürlerinden izole edilen MRSA Suşlarının vankomisin MİK değerlerinin beş yıllık bir dönemde değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(4):1017-21.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2012-31736>
 27. Poon H, Mei HC, Horatio BF. Ceftaroline fosamil: a cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clin Ther* 2012;34(4):743-65.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.025>
 28. Rolinson GN. Celbenin-resistant staphylococci, *Br Med J* 1961;1(5219):125-6.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.5219.125>
 29. Sade 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(8):3501-12.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005>
 30. Sader HS, Farrell DJ, 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), *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7): 2053-6.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkv076>
 31. Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftarolin tested against bacterial isolates causing respiratory tract and skin and skin structure infections in US medical centers in 2013, *Diagn Microb Infect Dis* 2015;82(1):78-84.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.015>
 32. 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(8):3501-12.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3501-3512.2005>

33. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu Ş, Haşcelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(3):519-23.
<https://doi.org/10.1093/jac/dki272>
34. Shorr Andrew F. Epidemiology of staphylococcal resistance, *Clin Infect Dis* 2007; 45(13):171-6.
<https://doi.org/10.1086/519473>
35. Steed ME, Rybak MJ. Ceftriaxone: a new cephalosporin with activity against resistant gram-positive pathogens, *Pharmacotherapy* 2010;30(4):375-89.
<https://doi.org/10.1592/phco.30.4.375>
36. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 2001; 358(9277):207-8.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05410-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05410-1)
37. Tünger A, Aydemir S, Uluer S, Cilli F. In vitro activity of linezolid & quinupristin/dalfopristin against gram-positive cocci, *Indian J Med Res* 2004;120(6):546.
38. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence, *Emerg Infect Dis* 2003;(9):978-84.
<https://doi.org/10.3201/eid0908.030089>
39. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey, *Ann Clin Microb Antimicrob* 2014;13(1):1.
<https://doi.org/10.1186/s12941-014-0044-2>