

Seftarolinin MRSA İzolatlarına İn Vitro Etkinliği: Çok Merkezli Bir Çalışma

In vitro Activity of Ceftaroline to MRSA Isolates: A Multicenter Study

Fırat Zafer MENGELOĞLU¹, Tekin TAŞ¹, Esra KOÇOĞLU¹, Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK²,
Keremettin YANIK³, Hayati GÜNEŞ⁴, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ⁵, Süleyman DURMAZ⁶,
Özlem BUCAK¹, Rıdvan GÜÇKAN⁷, Hüseyin Agah TERZİ⁵, M. Zeynep YAVUZ⁸

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu.

¹ Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Bolu, Turkey.

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize.

² Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Rize, Turkey.

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

³ Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Samsun, Turkey.

⁴ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ.

⁴ Namik Kemal University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Tekirdag, Turkey.

⁵ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

⁵ Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya, Turkey.

⁶ Osmaniye Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Osmaniye.

⁶ Osmaniye State Hospital, Microbiology Laboratory, Osmaniye, Turkey.

⁷ Amasya Üniversitesi Şerafeddin Sabuncuoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Amasya.

⁷ Amasya University Serafeddin Sabuncuoğlu Educational and Research Hospital, Microbiology Laboratory, Amasya, Turkey.

⁸ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bolu.

⁸ Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bolu, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 08.03.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 29.05.2013

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), toplum ve hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. MRSA'nın neden 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, ülkemizin farklı illerindeki (Bolu, Samsun, Rize, Tekirdağ, Sakarya, Amasya, Osmaniye) yedi hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam 192 MRSA izolatı (89

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Fırat Zafer Mengeloğlu, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 14280 Bolu, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 374 253 4656/3264, **E-posta (E-mail):** mengelolu@gmail.com

cilt/yara yeri/abse, 38 kan, 36 solunum yolu, 29 idrar/steril vücut sıvısı/kateter) dahil edilmiş ve seftarolin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada, 181 (%94.3) izolatın MİK değeri CLSI duyarlılık sınır değeri olan 1 µg/ml ve altında saptanarak duyarlı olarak belirlenmiş; 11 (%5.7) izolatın MİK değeri ise 2 µg/ml olarak saptanarak seftaroline orta duyarlı olarak kabul edilmiştir. İzolatların seftarolin için MİK aralığı 0.25-2 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan merkezlerde seftaroline orta duyarlı olarak bulunan izolat oranları %0-12.5 arasında değişmektedir. Tüm izolatlar değerlendirildiğinde MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.5 µg/ml ve 1 µg/ml olarak belirlenmiştir. Merkezler arasında ortalama MİK değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, Samsun ve Bolu izolatlarında genel dağılımla aynı bulunurken, Amasya izolatlarında 0.5 µg/ml ve 0.5 µg/ml; Rize, Tekirdağ, Osmaniye ve Sakarya için 1 µg/ml ve 1 µg/ml olarak belirlenmiştir. Klinik örnek türüne göre incelendiğinde ise MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerinin genel dağılıma ait değerlerle benzer olduğu izlenmiş, orta duyarlı olarak saptanan izolat sayıları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Ülkemizin yedi ayrı merkezinden elde edilen izolatların seftarolin MİK değerlerinin dağılım profili ve duyarlılık oranları Avrupa ve Amerika kaynaklı çalışmalarla benzer bulunmuştur. Bu çalışmada, seftarolinin MRSA üzerine etkinliği ile ilgili ilk Türkiye verileri elde edilmiştir. Elde edilen bu ön veriler, seftarolinin Türkiye izolatlarında da etkili olduğunu ve geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı gereken durumlarda iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmekle birlikte daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar sözcükler: MRSA; seftarolin; duyarlılık; MİK; sıvı mikrodilüsyon; Türkiye.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an emerging pathogen that cause severe community- and hospital-acquired infections. Studies continue on searching alternatives due to the limited number of therapeutic options in MRSA infections. Ceftaroline is a wide-spectrum new generation cephalosporin which has been begun to be used in treatment of skin and respiratory tract infections caused by MRSA. The aim of this study was to investigate the in vitro activity of ceftaroline against MRSA strains isolated from various clinical specimens in microbiology laboratories of seven hospitals located at different provinces (Bolu, Samsun, Rize, Tekirdag, Sakarya, Amasya, Osmaniye) of Turkey. A total of 192 MRSA isolates (89 skin/wound/abscess, 38 blood, 36 respiratory tract, 29 urine/sterile body fluids/catheter) were included in the study, and ceftaroline susceptibilities of the strains were detected by broth microdilution method. MIC values of 181 (94.3%) isolates were determined as ≤ 1 µg/ml meaning of susceptible according to the criteria of CLSI, and MIC values of 11 (5.7%) isolates were found as 2 µg/ml indicating intermediate susceptibility. The range of MIC values of the isolates was found between 0.25-2 µg/ml. The rates of intermediate isolates have varied between 0-12.5% from the participating centers. MIC₅₀ and MIC₉₀ values of all the isolates were determined as 0.5 µg/ml and 1 µg/ml, respectively. No significant differences were found between the centers in terms of mean MIC values ($p > 0.05$). MIC₅₀ and MIC₉₀ values in Samsun and Bolu isolates were found to be the same with the whole group, however, MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.5 µg/ml and 0.5 µg/ml in Amasya isolates and 1 µg/ml and 1 µg/ml in Rize, Tekirdag, Osmaniye and Sakarya isolates, respectively. When evaluating MIC₅₀ and MIC₉₀ values and isolation rates of intermediate strains according to the specimen types, there were no significant differences ($p > 0.05$). Susceptibility rates to ceftaroline and the distribution profiles of MIC values of the isolates obtained from seven centers of Turkey have been detected similar with the previous American and European reports. With this study, initial data on the activity of ceftaroline against MRSA were obtained from Turkey. These preliminary findings indicate that ceftaroline is effective even on Turkish isolates and can be a suitable treatment in cases requiring wide-spectrum antimicrobial use, however further large-scaled studies are needed.

Key words: MRSA; ceftaroline; susceptibility; MIC; broth microdilution; Turkey.

GİRİŞ

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), burun ve deride kolonize olabilen, selülit, impetigo ve abseye yol açabilen, toplum ve hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir etkindir. Direnç sorunu nedeniyle MRSA enfeksiyonlarında tedavide güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Araştırmacılar tedavi seçeneklerinin sınırlı kalmasından dolayı alternatif antibiyotik arayışlarına devam etmektedir^{1,2}.

Seftarolin, beşinci kuşak olarak kabul edilen parenteral bir sefalosporindir^{1,2}. Ön mad-desi seftarolin fosamil olan ilaç, parenteral uygulama sonrası hidrolize olarak seftaroline dönüşür ve etkin form haline gelir^{1,3}. Çok sayıda gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaya in vitro etkinlik göstermektedir. Bu bakteriler arasında MRSA, vankomisine dirençli enterokoklar ve geniş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatları yer almaktadır. Klinik kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından yeni onaylanmış olan seftarolinin etkinliği ile ilgili ülkemize ait bir veri bulunmamaktadır^{1,2,4,5}. Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden elde edilen MRSA izolatlarına karşı seftarolinin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzolatlar ve Tanımlama

Çalışmaya, Türkiye'nin yedi ilindeki hastanelerin (Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize; Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdağ; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya; Şerafeddin Sabuncuoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Amasya; Osmaniye Devlet Hastanesi, Osmaniye) mikrobiyoloji laboratuvarlarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve enfeksiyon etkeni olarak belirlenen toplam 192 MRSA izolatı dahil edildi. Suşlar; cilt/yara yeri/abse (n= 89), kan (n= 38), solunum yolu (n= 36) ve idrar/steril vücut sıvısı/kateter (n= 29) örneklerinden izole edildi. MRSA izolatlarının tanıları; Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi ve CLSI⁶ önerileri doğrultusunda 30 µg'lık sefoksitin diski ile yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle doğrulandı.

Aynı hastanın klinik örneklerinden elde edilmiş tek örnek kullanıldı. Ayrıca çalışmaya alınan izolatlar genotiplendirilmediği için, salgın suşlarının kullanımından kaçınmak amacıyla yakın tarihlerde aynı servisten izole edilen suşlardan yalnız bir tanesi kullanıldı.

MRSA suşlarının seftaroline in vitro duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırıldı. Bu yöntem öncesinde seftarolin fosamil tozu (Zinforo®, AstraZeneca, İngiltere) %100'lük dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözündürüldü ve CLSI⁶ önerisine göre son konsantrasyonda %0.085 steril serum fizyolojik içerisinde %30 DMSO olacak şekilde sulandırıldı. Daha sonra Mueller Hinton sıvı besiyeri içeren mikropalak kuyucuklarına 128 µg/ml'den 0.125 µg/ml'ye kadar seri dilüsyonları yapılmış seftarolin fosamil konuldu. McFarland 0.5 bulanıklık standardına ayarlanmış MRSA süspansiyonlarından yapılan 1/10'luk seri dilüsyonlardan 5'er µl kuyucuklara eklendi. Yirmi dört saat 37°C'de inkübasyon sonrasında kuyucuklardaki üremeler iki ayrı mikrobiyoloji uzmanı tarafından çift-

kör olarak değerlendirildi ve her bir izolat için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. MİK değerleri CLSI kriterlerine göre değerlendirildi; MİK değeri ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ olan izolatlar duyarlı, 2 $\mu\text{g/mL}$ olanlar orta duyarlı, ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ olanlar ise dirençli olarak kabul edildi. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 15.0) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare ve Fisher'in kesin testiyle değerlendirildi. Gruplar arasındaki MİK değerleri ortalaması Kruskal Wallis varyans analizi testiyle incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm izolatlar değerlendirildiğinde, MİK_{50} , MİK_{90} ve MİK aralığı sırasıyla 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$ ve 0.25-2 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Yedi merkezden elde edilen izolatların MİK değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Toplam 181 (%94.3) izolatın MİK değeri ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ olarak saptanmış ve CLSI kriterlerine göre duyarlı olarak belirlenmiştir. On bir (%5.7) izolatın MİK değeri ise 2 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiş ve orta duyarlı olarak kabul edilmiştir. Merkezlerde orta duyarlı olarak belirlenen izolatların oranı %0-12.5 arasında değişiklik göstermiştir (Tablo I). Merkezler arasında seftaroline duyarlı izolat oranı bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Klinik örnek türüne göre değerlendirme yapıldığında ise MİK_{50} ve MİK_{90} değerlerinin genel dağılıma ait değerlerle aynı olduğu belirlenmiş (Tablo II), seftaroline orta duyarlı kabul edilen izolat sayıları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Seftarolin özellikle MRSA kaynaklı cilt enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömoni tedavilerinde onay almış ve halen kullanımda olan tek sefalosporindir^{7,8}. Türkiye'de klinik kul-

Tablo I. İzolatların Seftarolin MİK Değerlerinin Merkezlere Göre Dağılımı

Merkezler (İzolat sayısı)	MİK_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	MİK_{90} ($\mu\text{g/mL}$)	MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)			
			0.25 Sayı (%)	0.5 Sayı (%)	1 Sayı (%)	2 Sayı (%)
Samsun (90)	0.5	1	8 (8.9)	52 (57.8)	27 (30)	3 (3.3)
Rize (48)	1	1	2 (4.2)	12 (25)	30 (62.5)	4 (8)
Bolu (23)	0.5	1	3 (13)	8 (34.8)	10 (43.5)	2 (8.7)
Sakarya (16)	1	1	2 (12.5)	3 (18.8)	9 (56.3)	2 (12.5)
Tekirdağ (7)	1	1	0	3 (42.9)	4 (57.1)	0
Osmaniye (5)	1	1	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0
Amasya (3)	0.5	0.5	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
Toplam (192)	0.5	1	16 (8.3)	81 (42.2)	84 (43.8)	11 (5.7)

Tablo II. Klinik Örneklerle Göre İzolatların Seftarolin MIK_{50} ve MIK_{90} Değerlerinin Dağılımı

Örnek tipi (izolat sayısı)	MIK_{50} ($\mu g/ml$)	MIK_{90} ($\mu g/ml$)	MIK değer aralığı ($\mu g/ml$)	$MIK= 2 \mu g/ml$ olan izolat sayısı
Cilt/yara/abse (89)	0.5	1	0.25-2	5
Kan kültürü (38)	0.5	1	0.25-2	3
Solunum yolu (36)	0.5	1	0.25-2	2
İdrar/steril vücut sıvısı/kateter (29)	0.5	1	0.5-2	1
Toplam (192)	0.5	1	0.25-2	11

lanımı olmayan bu yeni ilacın, ülkemiz MRSA suşları üzerindeki etkinliği konusunda henüz bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda Türkiye'nin yedi ayrı merkezinden, aynı veya yakın klon olmaması için gerekli dikkat gösterilerek, toplam 192 MRSA izolatı değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmada seftaroline dirençli suş saptanmamış, orta duyarlı izolat oranı ise %5.7 gibi düşük bir oranda belirlenmiştir.

Jones ve arkadaşlarının³ 2010 yılında komplike cilt enfeksiyonlarından izole ettikleri 2988 MRSA suşu ile Avrupa ve Amerika izolatlarıyla yaptıkları çalışmada MIK_{50} , MIK_{90} ve MIK aralığı sırasıyla 1 $\mu g/ml$, 1 $\mu g/ml$ ve 0.12-4 $\mu g/ml$ olarak saptanmıştır. Bu çalışmada MIK değeri 4 $\mu g/ml$ olan dört izolat saptanmış, orta duyarlı izolat sayısı ise 242 (%8.1) olarak belirlenmiştir³. Jones ve arkadaşları⁹ komplike cilt enfeksiyonu, kan ve üst solunum yolu örneklerinden elde edilen toplam 1237 Avrupa ve Amerika izolatıyla yaptıkları bir başka çalışmada, MIK_{50} , MIK_{90} ve MIK aralığını sırasıyla 1 $\mu g/ml$, 1 $\mu g/ml$ ve 0.25-2 $\mu g/ml$ olarak bulmuşlardır. Yine Avrupa ve Amerika'da komplike cilt enfeksiyonu etkeni olarak tanımlanan 246 MRSA suşunun dahil edildiği çalışmalarda ise MIK_{50} , MIK_{90} ve MIK aralığı sırasıyla 0.5 $\mu g/ml$, 0.5 $\mu g/ml$ ve 0.25-2 $\mu g/ml$ olarak bildirilmiştir^{10,11}. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda seftarolin MIK_{90} değerleri 0.5 $\mu g/ml$ ¹², 1 $\mu g/ml$ ^{13,14} ve 2 $\mu g/ml$ ¹⁵⁻¹⁷ olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda; Zhanel ve arkadaşları¹³ komplike cilt enfeksiyonlarından, Ge ve arkadaşları¹⁴ (661 izolat) ile Lizawa ve arkadaşları¹⁵ (81 izolat) çeşitli klinik örneklerden, Morisey ve arkadaşları¹⁶ toplum kökenli pnömöni olgularına ait solunum yolu örneklerinden (28 izolat), Sader ve arkadaşları ise bir çalışmada¹⁷ toplum kökenli MRSA izolatlarında (152 izolat), diğer çalışmasında ise¹² çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri suşları (102 izolat) kullanmışlardır. Çalışmamızda elde edilen seftarolin duyarlılık yüzdeleri, MIK dağılımları⁹⁻¹¹ ve MIK_{50} ^{10,11} ile MIK_{90} ^{3,10,13,14} değerleri, yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bulgular, ülkemizin MRSA izolatlarının seftaroline duyarlılık profilinin dünya izolatlarına benzer olduğunu göstermektedir.

İzole edilen klinik örneğe göre değerlendirme yapıldığında; MIK_{50} ve MIK_{90} değerlerinin tüm izolatlarda aynı çıkması ve orta duyarlı izolat oranlarının gruplar arasında benzer olması, seftarolinin kullanımı için öncelikle önerilen cilt enfeksiyonu etkenleriyle diğer klinik örneklerden izole edilen MRSA izolatlarının in vitro direnci arasında bir fark ol-

madığını göstermektedir. Başta komplike cilt enfeksiyonları olmak üzere, kan ve üst solunum yolu örnekleri gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarına karşı seftarolinin etkinliği ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarda elde edilen MİK değerleri, çalışmamızda ortaya konan bu bulguyu desteklemektedir^{13,14,16,17}. İleride yapılacak olan in vivo çalışmalar seftarolinin cilt dışı MRSA enfeksiyonlarında kullanımı ile ilgili yeni bilgiler sağlayacaktır.

Seftarolin, MRSA tedavisinde kullanılmakta olan vankomisin ve linezolid gibi ilaçlarla karşılaştırıldığında daha geniş etki spektrumuna sahip olup, MRSA dışında beta-hemolitik streptokoklar, enterokoklar ve *E.coli* gibi diğer sık karşılaşılan enfeksiyon etkenlerine karşı da etkilidir^{1,18}. Bunun yanı sıra, özellikle MRSA kaynaklı cilt enfeksiyonlarında ve pnömonide 600 mg'lık seftarolinin 12 saatte bir uygulanmasıyla hedef dokuda yeterli düzeye ulaşarak orta duyarlı olarak belirlenen izolatların MİK değeri olan 2 µg/ml'lik değeri aştığı ve bu MİK değerine sahip izolatlar da klinik olarak etki ettiği rapor edilmiştir¹. Bizim çalışmamızda, cilt enfeksiyonlarından izole edilen MRSA suşları dışında kan ve solunum yolu kültürlerinden izole edilen suşlar da kullanılmıştır. Bu şekilde sadece tedavisinde seftarolinin önerildiği enfeksiyon izolatları değil, yakın gelecekte olası endikasyonları arasına girebilecek enfeksiyon izolatları da araştırılarak ilacın etkinliği ile ilgili -in vitro- ön bilgiler elde edilmiştir.

Çalışmamızda Türkiye'nin yedi farklı ilindeki en büyük hastanelerden elde edilen MRSA izolatları kullanılmıştır. Söz konusu iller ülkemizin orta büyüklükteki illeri arasında olup, nüfusları 250.000-1.250.000 arasında değişmektedir (Türkiye İstatistik Kurumu verileri; <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>). Bu illerin seçilmiş olmasının nedeni, yurtdışı kaynaklı MRSA suşlarının dolaşımının daha az olasılıklı olduğu düşünülen bölgeler olmasıdır. Dolayısıyla ülkemizin en büyük illerinde bulunan ve hasta ve/veya izolat dolaşımının karmaşık olduğu hastanelerin çalışma dışında tutulmasıyla, seftarolinin büyük oranda "gerçek" yurt içi klonlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, 2008 yılından bu yana yapılan çalışmalarda, seftarolinin özellikle MRSA nedenli cilt enfeksiyonlarında kullanılabileceği vurgulanmakta ve dirençli suşlara çok nadir olarak rastlandığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda elde edilen MİK değerlerinin, Avrupa ve Amerika izolatlarından elde edilen sonuçlarla uyumlu olması, bu durumun ülkemiz için de geçerli olduğunu düşündürmekle birlikte daha geniş kapsamlı ileri çalışmalara gerek vardır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, AstraZeneca'nın Araştırmacı Sponsor Çalışma Programı desteği ile yürütülmüştür.

KAYNAKLAR

1. 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(Suppl 4): iv9-16.

2. 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(Suppl 3): iii45-51.
3. 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): iv17-31.
4. Llarrul LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the beta-lactams. Curr Opin Microbiol 2010; 13(5): 551-7.
5. Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2010; 65(4): 713-6.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement. M100-S23, 2013. CLSI, Wayne, PA.
7. Nannini EC, Stryjewski ME, Corey GR. Ceftaroline for complicated skin and skin-structure infections. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(7): 1197-206.
8. Morrissey I, Leakey A, Northwood JB. In vitro activity of ceftaroline and comparator antimicrobials against European and Middle East isolates from complicated skin and skin-structure infections collected in 2008-2009. Int J Antimicrob Agents 2012; 40(3): 227-34.
9. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Ceftaroline activity tested against organisms causing skin and skin structure infections (SSSI) isolated in U.S. and European medical centers in 2008. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2008. Abstract No: C1-160. American Society for Microbiology, Washington, DC.
10. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al; 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): iv41-51.
11. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al; 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): iv53-65.
12. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, et al. 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.
13. Zhanel GG, Snizek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Drugs 2009; 69(7): 809-31.
14. Ge Y, Biek D, Talbot GH, et al. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52 (9): 3398-407.
15. 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(3): 146-56.
16. 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(6): 515-9.
17. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(3): 1153-5.
18. Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: a new cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Clin Med Rev Ther 2011; 3. pii: a2466.