

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİGESİKLİNİN TEK BAŞINA VE
FLOROKİNOLONLARLA
KOMBİNASYONUNUN IN VITRO
ETKİNLİĞİ**

**Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Programı
Yüksek Lisans Tezi**

Ecz. İskender DENİZ

İZMİR

2008

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİGESİKLİNİN TEK BAŞINA VE
FLOROKİNOLONLARLA
KOMBİNASYONUNUN IN VITRO
ETKİNLİĞİ**

**Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Programı
Yüksek Lisans Tezi**

Ecz. İskender DENİZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mine HOŞGÖR LİMONCU

İZMİR

2008

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Doç. Dr. Mine HOŞGÖR LİMONCU
(Danışman)



Üye : Doç. Dr. Şafak ERMERTCAN



Üye : Doç. Dr. Süleyha HİLMİOĞLU POLAT



Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 19.02.2008

ÖNSÖZ

Bu çalışmamda bana destek olan tez danışmanım Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilimdalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mine Hoşgör Limoncu'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Şafak Ermertcan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Taşlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Bayrı Eraç ve arkadaşım Araştırma görevlisi Ayşe Nur Yurtman'a teşekkürü borç bilirim.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na ve bize yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Şöhret Aydemir'e teşekkür ederim.

İzmir

2008

İskender Deniz

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I.....	1
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLERİ	
1.1. GİRİŞ	1
1.2. GENEL BİLGİLER	2
1.2.1. <i>ESCHERICHIA COLI</i>	2
1.2.1.1. <i>ESCHERICHIA COLI</i> NİN YOL AÇTIĞI BAŞLICA İNFEKSİYONLAR.....	3
1.2.1.1.1. Barsaklarda oluşan <i>E. coli</i> infeksiyonları	3
1.2.1.1.2. Barsak dışındaki <i>E. coli</i> infeksiyonları	4
1.2.1.2. HASTANE KAYNAKLI <i>E. COLI</i> KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ.....	5
1.2.2. <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	7
1.2.2.1. HASTANE KAYNAKLI <i>K. PNEUMONIAE</i> KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ.....	8
1.2.3. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	9
1.2.3.1. HASTANE KAYNAKLI <i>P. AERUGINOSA</i> KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ.....	10
1.2.4. FLOROKİNOLONLAR.....	12
1.2.4.1. FLOROKİNOLONLARIN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ ..	13
1.2.4.2. FLOROKİNOLONLARIN KLİNİK KULLANIMLARI	14
1.2.4.2.1. İdrar yolu infeksiyonları.....	14
1.2.4.2.2. Gastrointestinal ve Abdominal İnfeksiyonlar	14
1.2.4.2.3. Solunum Yolu İnfeksiyonları	15
1.2.4.2.4. Kemik ve Eklem Hastalıkları	15
1.2.4.2.5. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları	15
1.2.4.2.6. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar	16
1.2.4.2.7. Diğer Kullanım alanları.....	16
1.2.4.3. FLOROKİNOLONLARA KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ	16
1.2.4.4. FLOROKİNOLONLARIN YAN ETKİLERİ.....	17
1.2.5. LEVOFLOKSASİN	18
1.2.6. GATİFLOKSASİN	19
1.2.7. TİGESİKLİN.....	20
1.2.7.1. TİGESİKLİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	21
1.2.7.2. TİGESİKLİNİN KLİNİK KULLANIMI.....	21
1.2.7.3. TİGESİKLİNİN YAN ETKİLERİ.....	22
1.2.7.4. TİGESİKLİNE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ.....	22

1.2.8. ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARI	23
BÖLÜM II	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
2.1. GEREÇ.....	25
2.1.1. BAKTERİ KÖKENLERİ	25
2.1.2. KULLANILAN MALZEMELER	25
2.2. YÖNTEM.....	26
2.2.1. E-TEST YÖNTEMİ İLE TİGESİKLİN, GATİFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİNİN MİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ.....	26
2.2.2. E-TEST YÖNTEMİ İLE TİGESİKLİNİN, GATİFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİN İLE KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
2.2.3. FRAKSİYONEL İNHİBİTÖR KONSANTRASYON (FİK) İNDEKSİNİN HESAPLANMASI.....	27
BÖLÜM III	28
3. BULGULAR.....	28
BÖLÜM IV	34
4. TARTIŞMA	34
BÖLÜM V.....	39
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
BÖLÜM VI.....	41
ÖZET.....	41

ABSTRACT.....	42
BÖLÜM VII.....	43
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	50

RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. Tigesiklinin kimyasal yapısı	20
Tablo 1. Kökenlerin izole edildikleri örneklere göre dağılımı ve tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasin MİK değerleri.....	30
Tablo 2. Antibiyotiklerin kombinasyondaki MİK değerleri ve kombinasyonların Σ FİK indeksi	31
Resim 1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 kökeninin tigesiklin (A), gatifloksasin (B), levofloksasin (C), tigesiklin + gatifloksasin (D), tigesiklin + levofloksasin (E) E-test MİK sonuçları	32

KISALTMALAR

GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
PRSP	: Penisilin dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i>
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EPEC	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
EHEC	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
VTEC	: Verotoksin üreten <i>Escherichia coli</i>
STEC	: Shiga toksin üreten <i>Escherichia coli</i>
EaggEC	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
QRDR	: Kinolon direncini belirten bölge
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
NNIS	: Ulusal Hastane infeksiyonlarını İzleme Servisi
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
FDA	: Food and drug administration
PAE	: Post-antibiyotik etki
KDYDİ	: Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları
KİAİ	: Komplike intraabdominal infeksiyonlar
EMB	: Eosin Metilen Blue Agar

- MHA : Mueller Hinton Agar
- CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
- FİK : Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon

BÖLÜM I

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. GİRİŞ

Çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerle oluşan infeksiyonlar dünyada büyük bir sorundur. Bu infeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerin başında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. Bu bakteriler beta-laktamların yanı sıra, aminoglikozitlere ve florokinolonlara da direnç geliştirmektedirler. Direnç gelişimini önlemek için bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde iki antibiyotiğin kombinasyonu gerekir. Antimikrobiyal ilaç kombinasyonları geniş spektrum elde etmek, dirençli mutantların gelişmesini önlemek, toksisiteyi minimale indirmek ve iki ilaç arasında sinerjik etki elde etmek amacıyla kullanılırlar.

Tigesiklin, Gram olumsuz bakterilere etkili yeni bir glisilsiklidir ve ülkemizde henüz ruhsat almış olup yakında kullanıma girecektir. Bu çalışmada kullanılan florokinolonlardan gatifloksasin de ülkemizde bulunmamaktadır, levofloksasin ise ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tigesiklinin monoterapide etkili olduğu görülmüştür, ancak dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, GSBL (+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* kökenleri üzerinde tigesiklinin gatifloksasin ve levofloksasin ile kombinasyonunun etkinliği araştırıldı.

1.2. GENEL BİLGİLER

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyon etkenleri arasında en sık izole edilen Gram olumsuz bakterilerdir. Bu bakterilerin genellikle birden fazla antibiyotik grubuna dirençli olmaları tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır.

Bu bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklere direnç gelişimi tehlikeli boyutlara ulaşmıştır. Bu durumda yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi de kaçınılmaz olmaktadır. Özellikle, hastane infeksiyonlarına sebep olan metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokok (VRE), penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL)' lara sahip çoğul dirençli Gram olumsuz bakteriler, kullanılacak uygun antibiyotiklerin sayısını azaltmaktadırlar. Bu durum hastaların hastanede kalma süresini uzatması ve maliyeti arttırması yönünden de önem taşımaktadır (10, 11).

1.2.1. *ESCHERICHIA COLI*

Escherichia coli, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en çok izole edilen ve hemen hemen her doku ve organ sistemiyle ilgili infeksiyonlarda rol alan bir türdür. Bu kökenler insan kalın barsak florasının büyük bölümünü oluştururlar. Yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda, 1.0-1.5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak basil görünümünde, hareketli ve Gram olumsuzdurlar. Bazı kökenleri kapsüllüdür. Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanırlar. Basit besiyerlerinde kolay ürerler ve fakültatif anaeropturlar, en iyi 37°C ve pH 7-7.2'de ürerler. Glikoz, laktoz, trehaloz ve ksilozu fermente ederler. H₂S, üreaz veya fenilalanindeaminaz oluşturmazlar. IMVIC testleri (+++-)'dir. *Esherichia coli*'nin somatik (O), kirpik (H) ve kapsül (K) antijenleri vardır (6, 32, 46, 51).

1.2.1. *ESCHERICHIA COLI*' NİN YOL AÇTIĞI BAŞLICA İNFEKSİYONLAR

Escherichia coli toplum veya hastane kökenli infeksiyonlara yol açmaktadır. *Escherichia coli*'nin oluşturduğu infeksiyonlar barsaklarda ve barsak dışında oluşan infeksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir.

1.2.1.1.1. Barsaklarda oluşan *E. coli* infeksiyonları:

Beş farklı *E. coli* grubu (ya da verotipi) barsaklarda hafif diyareden, kolera benzeri ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye ya da beraberinde hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları olan kanlı diyareye kadar değişen ağırlıkta gastrointestinal hastalıklara neden olmaktadır.

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) : Daha çok gelişmekte olan ülkelerde iki yaşın altındaki çocuklarda görülen bakteriyel diyarelerin ve turist diyaresinin en önemli etkenidir. ETEC, plazmit tarafından kodlanan, ısıya duyarlı (LT) ve ısıya dirençli (ST) olmak üzere iki tip toksin üretir. Bu toksinlere bağlı olarak bol sulu diyare oluşur (6, 25, 32, 46).

Enteropatojenik *E. coli* (EPEC) : EPEC, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bebek ve küçük çocuklarda görülen diyarenin en önemli etkenlerindedir. Hastalık, mikroorganizmaların barsak epitel hücresi plazma membranına yapışarak mikrovilluslarda tahribata yol açmasıyla gelişir. Bu özelliğinden dolayı bu kökenlere enteroaderan *E. coli* de denilmektedir. EPEC`in yol açtığı hastalık, bebek ve küçük çocuklarda, ağır, uzun süren kansız diyare, kusma ve ateş ile karakterizedir.

Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) : EIEC kökenleri kolon epitel hücrelerine invaze olup, genellikle sulu, bazen de basilli dizanteri benzeri kanlı diyare oluştururlar.

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) : EHEC Shiga toksin benzeri bir toksin üretir. Bu toksin vero hücreleri üzerine de toksik etkili olduğundan toksine verotoksin, bunu üreten kökenlere de verotoksin üreten *E. coli* (VTEC) veya shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) kökenleri denebilir. Bu toksin lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanır ve protein sentezini inhibe eder. EHEC izolatlarının çoğu O157:H7 veya O:157 NM serotipleridir. O157:H7 ve diğer serotipler hafif seyreden kansız diyareden, ağır kanlı diyareye (hemorajik kolit) ve HÜS'e kadar değişen çeşitlilikte hastalık oluşturabilirler.

Enterogregatif *E. coli* (EAggEC) : Bu *E. coli* kökenleri, invazyona ve inflamasyona yol açmaksızın yalnız intestinal mukozaya aderans özellikleri ile diyareye neden olurlar. EAggEC gelişmekte olan ülkelerde, daha çok çocuklarda kronik diyareye yol açar (6, 32, 46, 51).

1.2.1.1.2. Barsak dışındaki *E. coli* infeksiyonları:

Bu infeksiyonlar; idrar yolu infeksiyonları, yenidoğan menenjit, bakteremi ve solunum yolu infeksiyonlarıdır. Tüm yaş gruplarında, toplumsal ya da hastanede kazanılmış idrar yolu infeksiyonlarında en sık etken *E. coli*'dir. Komplike olmayan üretrit, sistit, piyelonefrite neden olur. Bu infeksiyonlarda kadınlar en büyük risk grubudur. Normal üriner akımın tıkanmasına yol açan prostat hipertrofisi, taş, konjenital anomaliler gibi nedenler ve sonda gibi yabancı cisimlerin varlığı komplike üriner sistem infeksiyonuna katkıda bulunan etkenlerdir. Komplike olmayan infeksiyonlar için özgün virülans faktörlerine gerek vardır. Bunlardan en önemlisi P fimbriadır. O4, O6, O7, O75 serotipleri hemolizin üretmeleri ve üriner sistem epiteline bağlanma gibi özellikleri nedeniyle en sık üriner sistem infeksiyonu oluşturan kökenlerdir.

Escherichia coli, B grubu streptokoklarla birlikte yeni doğan menenjitinin en sık karşılaşılan etkenidir. Bu hastalığa yol açan *E. coli* kökenlerinin % 75'inde K1 kapsül antijeni tespit edilmiştir. *Escherichia coli* fırsatçı bir patojendir ve diğer fırsatçı patojenlerde olduğu gibi primer infeksiyon bölgelerinden kana karışarak bakteremi yapabilir. Bu primer odak genellikle üriner veya gastrointestinal sistem olmakla beraber *E. coli* ile infekte olmuş çeşitli yaralar da olabilir. Ayrıca nozokomiyal sepsis ve endotoksik şoka da yol açabilir. Ölüm oranı, infeksiyon kaynağına ve altta yatan diğer hastalıklara bağlıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış ve barsak perforasyonu görülen hastalarda oran oldukça yüksektir. *Escherichia coli* solunum yolu infeksiyonlarına da neden olabilir. Hastane kaynaklı pnömonilerde % 12-50 oranında etken *E. coli*'dir. Çoğu hastalar 50 yaşın üzerindedir ve altta yatan kronik bir hastalıkları vardır (46, 51).

1.2.1.2. HASTANE KAYNAKLI *E. COLI* KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ

Escherichia coli, hastane infeksiyonlarında önemli bir etkindir. Hastane ortamında güç yaşayan bir bakteri olduğundan, bu bakteriye bağlı hastane infeksiyonlarının çoğu endojendir ve barsak florasından köken almaktadır. İdrar yolu infeksiyonlarında en sık rastlanan etkindir ve nozokomiyal sepsislerin yaklaşık % 15'inin etkeni *E. coli*'dir. *Escherichia coli*'nin neden olduğu diğer infeksiyonlar arasında cerrahi alan infeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni sayılabilir. Genellikle bu infeksiyonlar sekonder bakteremi ile birlikte dir. Bağışıklığı kırılmış hastalarda, primer bakteremi nedeni olarak da karşımıza çıkabilirler. Nöroşirürji sonrası oluşan nozokomiyal Gram olumsuz basil menenjitlerinde en sık izole edilen bakterilerdir.

Hastane kökenli *E. coli*'lerde direnç problemi giderek büyümektedir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta-laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozitlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozitlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır.

Ülkemizde hastane infeksiyonu etkeni *E. coli* kökenlerinde GSBL yapım oranı % 0-27 arasında değişmektedir. Plazmit kontrolünde yapılan bu enzime sahip olan bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler.

Escherichia coli' de aminoglikozitlere duyarlılık hastane kökenli izolatlarda % 76,8-89 arasında değişmektedir. Aminoglikozitlere dirençte en çok rol oynayan enzimler AAC(3)-II, AAC(6')-I ve AAC(6')-IV olarak saptanmıştır.

Ülkemizde 1998 yılında siprofloksasin direnci, hastane kökenli *E. coli* kökenlerinde % 20 düzeyinde saptanmıştır. *Escherichia coli*' de direnç mutasyonları GyrA' nın aminoterminalinde kinolon-direncini-belirten bölge (QRDR) olarak tanımlanan 67. ve 106. aminoasitler arasında oluşmaktadır. Bunun sonucunda, enzimin kinolona bağlandığı bölgede değişim oluşmakta ve enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Sadece GyrB' deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir. ParC mutasyonları yüksek düzeyde dirençli mutantlarda gösterilmiştir.

Escherichia coli' nin antibiyotiklere çoğul dirençli Mar mutantları tetrasiklin, kloramfenikol, penisilinler, sefalosporinler, puromisin, nalidiksik asit, rifampin ve florokinolonlara dirençlidir. Bu mutantlarda bir transkripsiyon aktivatörü olan MarA' nın ifadesi artmakta, bu da sonuçta OmpF' nin miktarında azalmaya yol açmaktadır. Sadece OmpF azalmasının direnç için yeterli olmayıp enerjiye bağımlı bir pompa

sisteminin de bulunduğu gösterilmiştir. Bu da AcrAb membran efluks pompasıdır. Bu pompanın *E. coli*'nin beta-laktamlara karşı direncinde de etkili olduğu saptanmıştır (11, 33, 46).

1.2.2. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Klebsiella turleri doğada yaygın olarak, insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunurlar. Bu bakteriler hareketsiz, sporsuz, kısa ve uçları yuvarlak, 1-2 µm boy ve 0,5-0,8 µm eninde basillerdir. Gram olumsuz, polisakkarit yapıda kapsüllü, aerob ve fakültatif anaerob özellik gösterebilen, 37 °C ve pH 7' de iyi üreyen bakterilerdir. Polisakkarit yapıda somatik (O) ve kapsül (K) antijenleri vardır. Serolojik tiplendirmeler bu antijenlere göre yapılır. *Klebsiella*'lar bakteriyosin yaparlar. Bunlara *pneumocin* adı verilir. Kuruluđa dirençli, sıcaklığa dayanıksız, ancak oda sıcaklığında haftalarca ve +4 °C'de aylarca canlı kalabilirler.

Mac Conkey agarda kolonileri tipik olarak geniş, mukoid ve kırmızıdır. Laktoz fermentasyonunu ve asit üretimini gösteren kırmızı pigment genellikle koloniyi çevreleyen alana yayılmıştır. Ancak bazı turleri mukoid koloni oluşturmazlar ve bazen de *Enterobacter* cinsinin bazı türleriyle karıştırılabilirler. *Klebsiella* türlerinin hepsi hareketsizdir. *Klebsiella ornithinolytica* dışındakiler ornitin olumsuzdurlar. Çoğu *Klebsiella* üreyi yavaş hidrolize eder ve Christensen'in üre jelozunun kenarlarında açık pembe bir renk oluşturur. *Klebsiella pneumoniae* indol olumsuzdur (6, 25, 32, 46).

Klebsiella cinsi içinde *K. pneumoniae* klinik örneklerden en çok izole edilen türdür. Bu bakteriler deri, nazofarenks ve barsaklarda kolonize olurlar. Dışkı en önemli infeksiyon kaynağını oluşturur. Hastaların yaklaşık üçte birinin dışkılarında *K. pneumoniae* bulunur, ancak hastanede yatma ve antimikrobiyal ilaç kullanma

durumunda bu oran erişkinlerde 3 katına kadar çıkabilir. Çocuklarda ise bu oran, antibiyotik kullanılmaması durumunda bile % 90-100 civarındadır. Normal insanların farenksinde % 1-6 oranında rastlanmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda bu oran % 20'ye çıkabilir. Bu kolonizasyon oranı özellikle alkolizm, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumlarda ortaya çıkan akciğer infeksiyonlarının kaynağını açıklayabilir.

Klebsiella pneumoniae akciğerler dışında üriner sistem infeksiyonları, septisemi, yenidoğan menenjit ve enterit gibi infeksiyonlara da yol açar (6, 25, 32).

1.2.2.1. HASTANE KAYNAKLI *K. PNEUMONIAE* KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ

Klebsiella pneumoniae, nozokomiyal infeksiyonların önemli etkenlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının % 9'unda ve primer bakteremilerin % 14'ünde etken olarak bulunmuştur. *Klebsiella* türleri hastane infeksiyonlarının yaklaşık % 8'inden sorumlu tutulmaktadır. Bu infeksiyonları oluşturan en yaygın odaklar; üriner sistem, alt solunum yolu, safra yolları ve cerrahi alanlardır. Hastane kökenli *E. coli*'lerde olduğu gibi *K. pneumoniae* kökenlerinde de antibiyotiklere direnç gelişimi önemli bir sorundur.

Klebsiella pneumoniae kökenlerinde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma beta-laktamaz sentezidir. Günümüzde çalışmalar TEM-1 ve SHV-1 enzimlerindeki nokta mutasyonlar sonucu oluşan, etki spektrumları geniş olan, GSBL enzimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu türde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta-laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin

azalması, aminoglikozitlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozitlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır.

TEM ve SHV tipi beta-laktamazlardaki mutasyonlar ile oluşan GSBL'ler, ilk olarak 1982 yılında bu bakterilerde tanımlanmıştır. Bu enzimlerin yapımı plazmit aracılığı ile kontrol edilmekte ve sıklıkla aminoglikozitleri modifiye eden enzimleri kodlayan direnç genleri ile bir arada bulunmaktadır.

Kinolon direnci ile GSBL üretimi arasında da güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmit kontrolündeki GSBL enzimlerini üreten bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler. GSBL olumlu kökenlerin % 40'ı, in vitro çalışmalarda en azından bir üçüncü kuşak sefalosporine duyarlı görünmektedir. Bu duyarlılık farklılığı, üçüncü kuşak sefalosporinlerin beta-laktamazların hidrolizine karşı koymadaki ve bakteri içine geçme hızlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca GSBL üreten kökenlerde sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşı da yüksek direnç oranları saptanmıştır (11, 33, 46).

1.2.3. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Gram-olumsuz, sporsuz, hareketli, basil veya kokobasil görünümündedirler. Genellikle 0,5-0,8 µm eninde, 1,5-3 µm boyundadırlar. Zorunlu aéropturlar, en iyi 37°C'de ürerler. Çoğu kökenler kanlı agarda beta hemoliz yaparlar ve tipik yeşil metalik parlaklık oluştururlar. Bu görünüm piyosiyanın pigmentine bağlıdır. Karbonhidratları fermente etmezler, nitrattan gaz oluştururlar, oksidaz pozitifler. Piyosiyanın ve piyoverdin adı verilen floresan pigmentler yaparlar. Klinik izolatların yarısından fazlası piyosiyanın yapar. *Pseudomonas aeruginosa*'nın O somatik, H kirpik ve pilus antijenleri vardır. *Pseudomonas aeruginosa* fırsatçı bir patojendir. Hastalık

oluşturmada çeşitli yapıları ve hücre dışı enzimleri yardımcı olmaktadır. Virülans faktörleri olarak: Piluslar, non-pilus adezinler, nöraminidaz, ekzoenzim S, ekzotoksin A, elastaz, diğer proteazlar, alginat sentezi ve lipopolisakkaritler sayılabilir.

Pseudomonas aeruginosa vejetatif bakteriler içinde çevre koşullarına kendini en iyi uydurabilenlerdendir. Yeterli nem sağlandığında çok az besin maddesi ile uzun süre canlı kalabilir. Hastane ortamında solunum cihazları, duşlar, banyolar, soğuk su nemlendiricileri, yataklar, çarşafklar, gazlı bezler, tamponlar, yerler gibi çok sayıda alandan izole edilebilir. Dezenfektan olarak kullanılan kimyasal maddelere ve birçok antibiyotiğe dirençlidir (32, 33, 51).

Hastane dışındaki sağlıklı insanlarda kolonizasyon prevalansı kısmen düşüktür. Ciltte % 0-2, burun mukozasında % 0-3.3, nazofarenkste % 0-6.6 ve dışkıda % 2.6-24 oranında bulunabilir. Hastaneye yatıştan sonra kolonizasyon oranlarında ciddi bir artış olmaktadır. Hastanede yatan hastalarda bu oran ortalama % 18'e ve gastrointestinal sistem cerrahisi geçiren hastalarda ise % 73'e kadar çıkabilir. Bu artış özellikle ciddi yanıkları olan hastaların cildinde, mekanik ventilasyon desteğindeki hastaların alt solunum yollarında, kanser kemoterapisi alan hastaların gastrointestinal sisteminde veya antibiyotik alan hastalarda ise yaygın şekilde olmaktadır (11).

1.2.3.1. HASTANE KAYNAKLI *P. AERUGINOSA* KÖKENLERİNDE DİRENÇ PROBLEMİ

Pseudomonas aeruginosa primer olarak nozokomiyal bir patojendir. ABD'de bulunan Ulusal Hastane İnfeksiyonlarını İzleme Servisi (NNIS)'nin 1990-1996 yılları arasındaki hastane infeksiyonu verilerine göre; pnömonilerde ikinci sırada, üriner sistem infeksiyonlarında dördüncü ve bakteremilerde yedinci sırada izole

edilen bir bakteridir. Tüm nozokomiyal infeksiyonlarda ise beşinci sırada (tüm izolatların % 9'u) izole edildiği bildirilmiştir.

Pseudomonas aeruginosa onkoloji, hematoloji, yanık, cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan infeksiyonlar oluşturur. Çapraz kontaminasyon ile hastadan hastaya geçiş bakterinin hastane ortamında yayılmasında en önemli etkenlerden biridir (11, 46).

İnsanlarda endokardit, solunum sistemi infeksiyonları, bakteremi, merkezi sinir sistemi infeksiyonları, kulak ve göz infeksiyonları, kemik-eklem infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına neden olurlar (32, 34).

Bu bakterinin oluşturduğu infeksiyonların tedavisi oldukça güçtür. Çünkü infeksiyonları çoğu kez hastane ortamında meydana gelir ve etken olan kökenler birçok antibiyotiğe direnç kazanmışlardır. Bu nedenle kullanılacak ilaç mutlaka antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre belirlenmelidir. Tedavisinde kullanılacak antibiyotikler;

- Penisilinlerden karbenisilin, piperasilin, tikarsilin
- Sefalosporinlerden seftazidim, sefoperazon, sefepim
- Karbapenemlerden imipenem, meropenem
- Aminoglikozitlerden amikasin, gentamisin, netilmisin
- Florokinolonlardan siprofloksasin, ofloksasin' dir

Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe dirençlidir. Bu çoğul dirençten sorumlu en önemli mekanizma antibiyotiğe karşı bakteriyel dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa sistemi ile antibiyotiğin dışarı atılmasıdır. *Pseudomonas aeruginosa*'da indüklenbilir kromozomal AmpC tipi beta-laktamaz mevcuttur. Bu beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere dirençte önemli rol

oyunlar. MexAB-OprN pompa sisteminin aktivasyonu; florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve meropenem direnç gelişmesine neden olabilir. MexCD-OprJ ve MexEF-OprM aktivasyonu ise aminoglikozitlere karşı direnç gelişimine neden olabilir. Florokinolon ve beta-laktamlara direnç gelişiminde permeabilite mutasyonları da önemli rol oynamaktadır. Mutasyona bağlı olarak permeabilitede azalma, karbapenemlere direnç gelişiminde önemlidir ve burada OprD porin kaybı sözkonusudur. OprD porini, karbapenemleri içeri alan fakat diğer beta-laktamları içeri almayan bir özelliğe sahiptir. OprD kaybı imipenem direncine ve meropenem duyarlılık azalmasına yol açar. MexEF-OprN aktivasyonu OprD porin kaybına neden olur ve florokinolonlar bu pompa sistemini aktive ederler (1, 2, 11, 41).

1.2.4. FLOROKİNOLONLAR

Tümüyle sentetik olarak elde edilen ajanlardır. Esas yapılarını 1. pozisyonunda nitrojen ve 4. karbona çift bağla bağlı oksijen içeren kinolon halkası oluşturur. Bu halkanın 3. karbonuna karboksilik asit bağlıdır, 6. pozisyonunda flor vardır, 7. karbona piperazinil halkası bağlıdır. Bakteride, bakteri DNA'sının hücre içine sığmasını sağlayan deoksiribonükleik asit (DNA) giraz enzimini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. (24). Etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Kinolonların bakteri hücreindeki temel hedefleri DNA giraz (topoizomerez II) enzimidir. DNA giraz enzimi GyrA tarafından kodlanan A ve GyrB tarafından kodlanan B olmak üzere 2 alt bölümden oluşur. Florokinolonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak etki gösterirler. Kinolon ile karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini kaybederler, boyuna uzarlar ve sonuçta ölürler. Kinolonlar ayrıca topoizomerez IV'e de etkilidirler. Topoizomerez IV GyrA ve GyrB' ye benzeyen ParC ve ParE genlerinden oluşur (22, 27).

Florokinolonlar: Birinci kuşak; nalidiksik asit, oksolinik asit ve sinoksasin, ikinci kuşak; norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin, lomefloksasin ve ofloksasin, üçüncü kuşak; levofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin ve grepafloksasin ve dördüncü kuşak; trovofloksasin ve moksifloksasinden oluşur.

Florokinolonlar; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*'ya oldukça etkilidirler, penisilin duyarlı ve dirençli *S. pneumoniae*'ye karşı 3. ve 4. kuşak florokinolonlar çok aktiftir, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium JK*, *Acinetobacter* spp., *Brucella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia trachomatis*'e karşı etkileri sınırlıdır.

Anaeroplara karşı trovofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasine göre çok aktiftir, diğer kinolonlar anaeroplara etkisizdir. Metisilin dirençli *S. aureus*, VRE, *Stenotrophomonas maltophilia* ve A ve B grubu streptokoklara karşı tüm florokinolonlar etkisizdir.

1.2.4.1. FLOROKİNOLONLARIN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Yeni kinolon türevlerinin oral alımda sindirim kanalından absorpsiyonları oldukça iyidir. Oral alındıktan 12 saat sonra serum tepe düzeyine ulaşırlar. Eliminasyon yarı ömürleri uzundur, günde tek veya iki doz şeklinde verilirler. Serum proteinlerine bağlanma oranları % 14-25 arasındadır. Yeni kinolon türevleri vücut sıvılarına ve dokulara çok iyi dağılırlar. Birçok hücreye kolaylıkla girerler. Akciğer,

karaciğer, kalp, kemik ve prostat dokusuna iyi geçerler, dışkıda aerop florayı yok edecek düzeyde bulunurlar. Tükürük ve bronş sekresyonlarında serum düzeylerinden düşük, akciğer dokusunda daha yüksek bulunurlar. Polimorf nüveli lökositlere ve makrofajlara geçişleri iyidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'na geçişleri iyi değildir, pefloksasin ve ofloksasin BOS'a % 30-80 oranında geçer. Norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin, lomefloksasin hem renal hem hepatik yolla, ofloksasin daha çok renal, pefloksasin ise daha çok hepatik yolla elimine edilir (24).

1.2.4.2. FLOROKİNOLONLARIN KLİNİK KULLANIMLARI

Nalidiksik asit, oksolinik asit ve sinoksasin gibi ilk sentezlenen kinolonlar yalnızca idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Sadece nalidiksik asit ayrıca *Shigella* infeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır. 1980'lerin sonlarında norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin, siprofloksasin gibi florokinolonların da dahil olduğu yeni sentezlenen kinolonlar genellikle daha etkili ve güvenilir olmaları nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır.

1.2.4.2.1. İdrar yolu infeksiyonları

Uygun farmakokinetik özellikleri ve geniş etki spektrumları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler.

1.2.4.2.2. Gastrointestinal ve Abdominal İnfeksiyonlar

Gastroenterit etkeni bakteriyel patojenlerin çoğu in vitro şartlarda kinolonlara duyarlı bulunmuştur. Dışkı kinolon aktivitesini azaltmaktadır ancak ilacın buradaki konsantrasyonu oldukça yüksektir. Kinolonların makrofajlara penetrasyonu sistemik *Salmonella* infeksiyonlarındaki etkisi açısından önemlidir.

Solunum Yolu İnfeksiyonları

In vitro şartlarda solunum yolu patojenlerinin büyük çoğunluğu kinolonlara duyarlı bulunmuştur. Solunum yolu infeksiyonlarında siprofloksasin ve ofloksasin sıklıkla tercih edilir. Toplum kökenli pnömoninin en sık karşılaşılan etkenleri *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'tir. Antipnömokokkal kinolonlar; penisilin dirençli pnömokoklar da dahil Gram olumlu ve Gram olumsuz bakteriler ve atipik pnömoni etkeni mikroorganizmalara karşı etkili olmaları, günde tek doz kullanılabilmesi, parenteral ve oral formları olması nedeniyle toplum kökenli pnömoni tedavisinde iyi bir seçenektirler. Bu olgularda kinolonların daha çok hastanede gözetim altında kullanılması uygun görülmektedir. Atipik pnömoni ve hastane kaynaklı pnömonilerde çeşitli doz ve yollarla kinolonlar uygulanarak tedavi sağlanabilmektedir.

1.2.4.2.3. Kemik ve Eklem Hastalıkları

Kemik ve eklem infeksiyonlarında oral yoldan uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulamak gerekebilir. Böyle durumlarda kinolonlar iyi bir seçenektir. Kronik osteomyelit ve protez eklemlerde oluşan septik artrit tedavisinde siprofloksasin, ofloksasin veya pefloksasin, gerekirse başka antibiyotik ile de kombine edilerek kullanılabilir.

1.2.4.2.4. Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Çoğunlukla *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes* kaynaklı komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında levofloksasin ve siprofloksasin benzer klinik etki gösterirler. Deri absesi, ülseri ve impetigo gibi durumlar oral fleroksasin tedavisine cevap vermektedir. Florokinolonlar, stafilokok ve streptokokların sebep olduğu komplike

olmayan sellülit ve piyodermanın konvansiyonel tedavisinde penisilinler veya sefalosporinlerle beraber yer alırlar.

1.2.4.2.5. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Siprofloksasin, ofloksasin ve yeni kinolonlar *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'e etkilidirler. Gonore tedavisi için siprofloksasin ve ofloksasin tek doz olarak önerilir. Ofloksasin *C. trachomatis* infeksiyonları için onay almış tek kinolondur. Yeni kinolonlardan ise sadece gatifloksasin gonore tedavisinde tek doz olarak kullanılabilir.

1.2.4.2.6. Diğer Kullanım alanları

Prostatit, sinüzit, bakteremi, meningokokal menenjit, bruselloz florokinolonların başarıyla kullanıldığı diğer infeksiyonlardır (40, 53).

1.2.4.3. FLOROKİNOLONLARA KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ

Kinolonlara karşı gelişen dirençte en sık kromozomal mutasyonlar rol oynar. Başlıca direnç mekanizmaları hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine girişinin azaltılmasıdır. Hedef enzimde değişiklik GyrA genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve yüksek düzeyde kinolon direncine neden olur. Özellikle *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae*' da görülen bu tür direnç genellikle tüm kinolonlara karşı oluşmaktadır. GyrB geninde oluşan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan direnç ise daha nadir olup tüm kinolonlara karşı olmayabilir. Kromozomal mutasyonlar sonucu Gram olumsuz bakterilerin dış membran porinlerinde oluşan değişiklikler nedeniyle antibiyotiğin hücre içine girişi azalır, bu tür dirençten başka grup antibiyotikler de etkilenir.

Kinolonlarda direnç oluşumu ya yavaş yavaş gelişir, ya da bir defa da ortaya çıkar. 3. ve 4. kuşak yeni florokinolonlarda ise direnç gelişimi için en az iki basamak

mutasyon gerektiğinden direnç gelişiminin daha da az olduğu belirtilmiştir (27, 32, 53).

1.2.4.4. FLOROKİNOLONLARIN YAN ETKİLERİ

Kinolonlar, genel olarak yan etkileri az olan antibiyotikler içinde yer alırlar. En sık rastlanan yan etki gastrointestinal sisteme ait bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyaredir. İkinci sıklıktakiler, özellikle nonsteroid antiinflamatuvarlarla (NSAI) birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkan uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve konsantrasyon yeteneğinde azalma gibi santral sinir sistemi bulgularıdır. Deri lezyonları, özellikle güneşle temastan sonra en sık görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Bazı kinolonların kullanımı sırasında nadiren fotofobi gözlenebilir.

Kinolonların çocuklarda kullanılmama nedeni muhtemel kartilaj toksisitesidir. Ancak kinolonlar, başka bir ilacın kullanılmasının mümkün olmadığı durumlarda, özellikle kistik fibrozislilerde dirençli *P. aeruginosa* ile gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarında ve yüksek mortalite ile seyreden ve antibiyotiklere dirençli *Shigella* türleri ile gelişen fulminan diyarelerde tek doz veya üç günlük tedavi şeklinde uygulanabilmektedir. Günümüze dek kinolon kullanan çocuklarda kıkırdak değişiklikleri saptanmamış olsa da, gebelerde ve puberte öncesi yaşlarda kinolonların kullanımları önerilmemektedir.

Kinolonların alüminyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve çinko gibi katyonlar ile etkileşime girmesi sonucu ilaç emiliminde belirgin miktarlarda azalma ortaya çıkabilir. Demir veya mineral içeren multivitamin preparatları için de aynı durum geçerlidir. Bazı kinolonlar teofilinin serum düzeyini yükseltir ve teofilin toksisitesinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Kafeinin fazla miktarda alınması ile de kafein toksisitesi ortaya çıkabilir. Enoksasin fenbufen gibi NSAI ile birlikte kullanıldığında santral sinir sistemi toksisitesi ve konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Enoksasin ayrıca warfarin metabolizmasını inhibe ederek serum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (32, 47, 53).

1.2.5. LEVOFLOKSASİN

Levofloksasin, ofloksasinin antibakteriyel etkisi daha fazla olan optik S(-) izomeri olup ofloksasinden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Gram olumlu etkinliği ofloksasine göre daha fazladır, Gram olumsuz ve atipik bakteriler üzerine daha yüksek düzeyde etkili olduğu saptanmıştır. Anaerop etkinliği de ofloksasine göre daha fazladır.

Levofloksasin diğer florokinolonlar gibi, Gram olumsuz bakterilerde DNA giraz (tip II topoizomerez), Gram olumlu bakterilerde ise tip IV topoizomerez enzimlerinin aktivitesini bloke ederek bakteriyel replikasyonu engellemektedir.

Levofloksasinin solunum yolu, vücut doku ve sıvılarında dağılımı son derece iyidir. İdrarda yüksek oranda bulunur. Birçok vücut doku ve sıvılarındaki konsantrasyonu plazma düzeyini geçmektedir.

Levofloksasin insanlarda sınırlı düzeyde metabolize olmakta ve başlıca idrarla değişmeden atılmaktadır.

Antibakteriyel etkinlik açısından *Enterobacteriaceae* üyesi kökenlerin çoğu levofloksasine duyarlı bulunmuştur. Nonfermentatif bakterilerden *P. aeruginosa* levofloksasine orta duyarlılıktadır.

Klinikte levofloksasin toplum kaynaklı pnömonilerde, kronik bronşitin akut alevlenmelerinde, akut maksiller sinüzitte etkilidir. Ayrıca komplike olmayan cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, genitoüriner sistem infeksiyonlarında, komplike üriner sistem infeksiyonlarında, obstetrik ve jinekolojik infeksiyonlarda da kullanılabilir.

Yan etkileri açısından diğer florokinolonlardan farklı olmayan fakat daha düşük düzeyde etkilere sahiptir. Bu yan etkilerin tedavi boyunca sürdüğü ve ilacın kesilmesiyle beraber sona erdiği de belirtilmektedir. Günde tek doz kullanımı hasta uyumunda önemli olan bir faktördür (54).

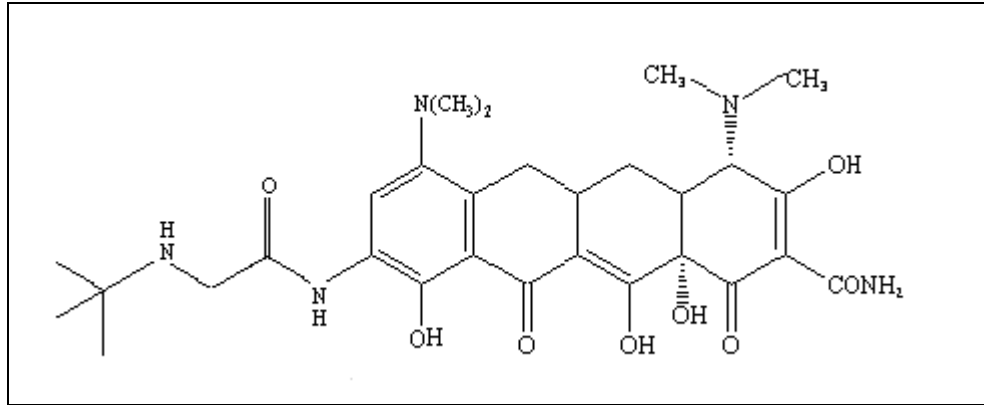
1.2.6. GATİFLOKSASİN

Gatifloksasin Food and Drug Administration (FDA) onaylı, Gram olumlu ve Gram olumsuz bakterilere etkili geniş spektrumlu sentetik bir florokinolondur. Bakteride DNA giraz ve topoizomerez IV'ü inhibe ederek etki gösterir. Diğer florokinolonlardan farkı C-8 konumunda metoksi grubunun varlığıdır. Bu grubun varlığı Gram olumlu bakterilere etkinliği arttırması, *E. coli*'nin DNA giraz mutantlarına karşı aktivitesini arttırması ve florokinolonlara karşı direnç gelişimini azaltması yönünden gereklidir. Ayrıca C-8'deki metoksi grubu ile florokinolonların etkilerinden olan fotosensitivite azaltılmıştır. Yapılan in vitro bir çalışmada gatifloksasinin *S. maltophila*'ya siprofloksasin ve ofloksasinden daha etkili olduğu, *Burkholderia cepacia*'ya eşit etki gösterdiği, *P. aeruginosa*'ya ise daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Gatifloksasinin *Enterobacteriaceae*, *S. pneumoniae*, metisilin duyarlı *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı iyi aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca MRSA'ya karşı da siprofloksasinden daha etkin olduğu saptanmıştır (9).

Gatifloksasin, efluks pompası inhibitörü rezerpine benzer yapısıyla efluks pompası etkinliğine dirençli bir ajandır. Buna bağlı olarak Gram olumlu bakterilere karşı düşük MİK değerlerinde bile etkili olabilmektedir (35).

1.2.7. TİGESİKLİN

Glisilsiklinler, tetrasiklin grubu antiyotiklerin semisentetik analoglarıdır. Tigesiklin glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Yapısal olarak minosiklinin semisentetik bir derivesidir. Tigesiklinin kimyasal yapısı şekil 1’de görülmektedir. Ribozomal korunma ve efluks mekanizmalarıyla tetrasikline direnç geliştiren Gram olumlu ve Gram olumsuz bakterilere karşı etkili olması en önemli özelliğidir. Tigesiklin, bakterilerin 30 S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve tRNA’nın hedefine ulaşmasını engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir.



Şekil 1. Tigesiklinin kimyasal yapısı

Tigesiklin; Gram olumlu, Gram olumsuz ve anaerobik bakteriler ile atipik bakterileri içeren geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu patojenler arasında MRSA, VRE, glikopeptid orta düzeyde dirençli *S. aureus*, PRSP, GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. ve *S. maltophilia* gibi bazı bakteriler sayılabilir. *Pseudomonas aeruginosa* üzerine etkinliği ise düşük düzeydedir (8, 21, 36, 37, 44, 48).

1.2.7.1. TİGESİKLİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tigesiklin; enterokoklar, stafilokoklar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etki gösterir. *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir. In vitro çalışmalarda post-antibiyotik etkiye (PAE) sahip olduğu gösterilmiştir. Yarılanma ömrü 36 saat olup, proteinlere % 68 oranında bağlanır. Hemen hemen tüm vücut sıvılarına iyi dağılım gösterir. Tigesiklin belirgin olarak vücutta metabolize olmaz. Çok yavaş olarak dışkı ile atılır. Böbrek yetmezliğinde ve ileri dönem hariç, karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmez. Yaş ve cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir. Klasik tetrasiklinlerden farklı olarak sadece intravenöz yoldan uygulanmaktadır. İnfüzyon süresi bir saattir. Günlük doz iki defada uygulanmakla beraber, uzun yarı ömrü ve PAE'si nedeniyle günde tek doz da kullanılabilir.

1.2.7.2. TİGESİKLİNİN KLİNİK KULLANIMI

Tigesiklinin iki tane faz II, bir tane faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Biri komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (KDYDİ), diğeri komplike intraabdominal infeksiyonlarda (KİAİ) olmak üzere iki faz II çalışması bulunmaktadır. KDYDİ çalışmasında 25 ve 50 mg'lık iki farklı tigesiklin dozunun klinik mikrobiyolojik etkinlikleri, farmakokinetik özellikleri ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada, hastanede yatan 160 hasta tigesiklinin her 12 saatte bir 25 ve 50 mg (başlangıçta sırasıyla 50 ve 100 mg yükleme dozunu takiben) dozları için randomize edilmişlerdir. 50 mg doz uygulanan hastalarda tedavi sonu klinik kür ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları, 25 mg doz uygulanan hastalara göre daha

yüksek bulunmuştur (sırasıyla klinik kür % 85-78, mikrobiyolojik eradikasyon %74-62). Bulantı ve kusma en sık rastlanan yan etkiler olarak göze çarpmıştır.

KİAİ çalışmasında 111 hastaya 100 mg IV yükleme dozunu takiben 50 mg/gün, 14 gün süre ile tigesiklin uygulanmıştır. Tedavi sonu gerek klinik kür, gerekse mikrobiyolojik eradikasyon oranları, % 75,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da bulantı ve kusma en sık görülen yan etkiler olmuştur.

Tigesiklinin, KDYDİ' da vankomisin ve aztreonam kombinasyonu ile karşılaştırıldığı faz III çalışmasında klinik etkinlik yönünden eşdeğer olarak bulunmuştur. İlk olarak 15 Haziran 2005 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı almıştır.

1.2.7.3. TİGESİKLİNİN YAN ETKİLERİ

Tigesiklinin en önemli yan etkisi bulantı ve kusma olarak belirlenmiştir. Ancak, daha önemlisi bu yan etkinin hiçbir hastada tedavinin yarıda bırakılmasına neden olmamasıdır. Bir tane tigesikline bağlı olması muhtemel *Clostridium difficile* infeksiyonu bildirilmiştir. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. 18 yaş altında ve laktasyonda kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Amfoterisin-B, klorpromazin, metilprednisolon ve vorikonazol ile birlikte kullanılmamalıdır.

1.2.7.4. TİGESİKLİNE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ

Bazı Gram olumsuz bakterilerde nadir de olsa tigesikline direnç gelişmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Enterobacter* spp. ile *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Providenciae* ve *Morganella* türlerinde intrinsek olarak tigesikline azalmış duyarlılık saptanmıştır. *Enterobacteriaceae* familyası ile yapılan çalışmalarda AcrAB multidrug efluks pompasının aktivitesinde değişim sonucu çok

nadir olarak tigesikline direnç geliştği görülmüştür. Bu direnç transpozon veya plazmitlere bağlı olarak *acrA*, *acrB* veya *ram A* genlerinde meydana gelen değişim sonucu gelişir ve bu da *AcrAB*'nin aşırı üretimine veya benzer bir fonksiyonun ortaya çıkmasına sebep olur.

Pseudomonas aeruginosa kökenlerinde ise tigesikline karşı görülen intrinsek direncin *MexAB*- *OprM* ve *MexXY*(*Opr-M*) efluks pompalarına bağlı olduğu görülmüştür. Bu kökenlerde *MexXY* geninin kaybolması ile tigesiklin duyarlılığının arttığı da belirtilmiştir (1, 14, 17, 20, 34, 36, 48, 55).

1.2.8. ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARI

İnfeksiyonların tedavisinde sadece etken mikroorganizmaları etkileyecek dar etki alanlı ve tek bir antimikrobiyal ilaç tercih edilmelidir. Bu uygulama mikroorganizmalara karşı önemli savunma sistemi oluşturan normal floranın bozulmasını engellemek açısından ayrı bir önem taşımaktadır. Ancak bazı durumlarda birden fazla anitbiyotiğin birlikte kullanılması gerekebilmektedir. Antibiyotik kombinasyonu kullanımının başlıca gerekçeleri şunlardır:

1. Bakterilerde direnç gelişimini engellemek, geciktirmek. Bunun gösterilmiş en iyi örneği tüberküloz tedavisinde antimikrobiyal ilaçların kullanılması ile bu ilaçlara direncin geciktirilebilmesidir.
2. Polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde çoğu kez tek bir antibiyotik yeterli iken bazı durumlarda antibiyotikler tek başına etken mikroorganizmalara yetmeyebilir. Bu durumda kombinasyon gerekir. Özellikle intraabdominal ve pelvik infeksiyonlarda hem aerop hemde anaerop bakteriler birlikte yer aldığı için çoğu kez kombinasyona gidilmektedir.

3. Ağır infeksiyonların başlangıç tedavisinde etken belli oluncaya kadar geniş bir spektrum elde etmek amacıyla antibiyotikler kombine edilebilir.

4. Antibiyotiklerin sinerjik etkisinden yararlanmak. Bu etkinin en iyi bilinen örneği enterokok infeksiyonlarında penisilinlerle aminoglikozitlerin birlikte kullanıldığında bakterisidal olması ve klinik uygulamalarda tek başına kullanıma göre daha iyi sonuç alınmasıdır. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında antipsödomonal aminoglikozitlerin kombinasyonunun amacı da sinerjik etkiden yararlanmaktır (18, 29).

Yukarıda yazılı nedenlerle antibiyotik kombinasyonları genellikle gerekli ve yararlı olmaktadır. Ancak uygun olmayan kombinasyonlarda ve diğer bazı nedenlerle kombinasyon tedavisinin bazı dezavantajları da vardır;

- a) Antagonizm: Bazı antibiyotikler birbirinin etkisini azaltabilir.
- b) Maliyet: Tek bir ilaçla tedavi edilebilen infeksiyonlarda kombinasyon tedavisi uygulandığında ikinci ilaca gereksiz yere para ödenmiş olacaktır.
- c) Yan etkiler: İki ilaç birlikte kullanıldığında iki ilacın da yan etkileri olacağından yan etki görülme olasılığı artacaktır (1, 11).

BÖLÜM II

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. BAKTERİ KÖKENLERİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL (+) 5 *K. pneumoniae* ile 5 *E. coli* ve 10 tane çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* kökenleri çalışmaya alındı. Kökenlerin tanımlanması ve genel antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 Otomatik Sistem (bioMérieux France) ile yapıldı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumluluğu çift disk sinerji testi ile belirlendi.

Bakteriler çalışma zamanına kadar -80 °C de % 10'luk gliserinli buyyon besiyerinde stoklandı. Tüm deneylerde *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 kontrol kökenleri kullanıldı.

2.1.2. KULLANILAN MALZEMELER

1. Eosin Metilen Blue Agar (EMB) (Merck)
2. Mueller Hinton Agar besiyeri (MHA) (Merck)
3. Tigesiklin, Levofloksasin, Gatifloksasin içeren E-test şeritleri (AB Biodisk)
4. Gliserinli Buyyon (Merck)
5. Tuzlu su
6. Eküvyon

2.2. YÖNTEM

2.2.1. E-TEST YÖNTEMİYLE TİGESİKLİN, GATİFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİNİN MİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

% 10'luk gliserinli buyyonda saklanan bakteriler Eosin Metilen Blue agar (EMB) besiyerine ekildi ve bir gece 35 °C'de enkübe edildi. Bir gecelik taze kültürdeki kolonilerden 1-2 tane alınarak Mc Farland 0.5 (10^8 cfu/mL) standardına göre tuzlu suda süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyonlardan Mueller Hinton agar (MHA) besiyerine eküvyonla yüzeyel ekim yapıldı ve bir süre kuruması beklendikten sonra antibiyotik stripleri besiyerine yerleştirildi. 35 °C'de bir gece enkübe edildikten sonra tigesiklin, levofloksasin ve gatifloksasinin kökenler için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. FDA önerileri doğrultusunda *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* kökenlerinde, tigesiklin için MİK değerleri ≤ 2 µg/mL duyarlı, ≥ 8 µg/mL dirençli (52), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre gatifloksasin ve levofloksasin için ≤ 2 µg/mL duyarlı, ≥ 8 µg/mL dirençli olarak kabul edildi (7). Çalışmada orta duyarlı kökenler dirençli olarak değerlendirildi.

2.2.2. E-TEST YÖNTEMİYLE TİGESİKLİNİN, GATİFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİN İLE KOMBİNASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antibiyotikler arasındaki etkileşimi değerlendirmek için üretici firma önerileri doğrultusunda MHA besiyerinde E-test yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* kökenleri üzerinde tigesiklin+gatifloksasin ve tigesiklin+levofloksasin kombinasyonları test edildi. Bunun için % 10'luk gliserinli

buyyonda saklanan bakteriler EMB besiyerine ekildi ve bir gece 35 °C'de enkübe edildi. Bir gecelik taze kültürlerden Mc Farland 0.5 (10^8 cfu/mL) standardına göre bakteri süspansiyonları hazırlandı ve MHA besiyerine yüzeysel ekim yapıldı. Antibiyotikler arasındaki sinerjiyi değerlendirmek için MHA besiyerine her iki antibiyotik stripi MİK değerleri üst üste gelecek şekilde 90° lik açıyla yerleştirildi ve bir gece 35 °C'de enkübe edildi (50). Antibiyotik kombinasyonlarının etkisini belirlemek için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı (39).

2.2.3. FRAKSİYONEL İNHİBİTÖR KONSANTRASYON (FİK) İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksinin hesaplanması

Σ FİK indeksi = A antibiyotiğinin FİK'i + B antibiyotiğinin FİK'i

$FİK A = \frac{\text{(Kombinasyondaki A antibiyotiğinin MİK değeri)}}{\text{(A antibiyotiğinin tek başına MİK değeri)}}$

$FİK B = \frac{\text{(Kombinasyondaki B antibiyotiğinin MİK değeri)}}{\text{(B antibiyotiğinin tek başına MİK değeri)}}$

Σ FİK indeksi $\leq 0,5$ sinerjik etki

Σ FİK indeksi $>0,5-\leq 4$ aditif / indiferan etki (etkisiz)

Σ FİK indeksi > 4 antagonist etki

BÖLÜM III

3. BULGULAR

Bu çalışmada, beş *E. coli*, beş *K. pneumoniae*, 10 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 20 Gram olumsuz bakteri kökeni kullanıldı. Nozokomiyal infeksiyon etkeni olan bu kökenler idrar, yara, trakeal aspirat, sürüntü, doku, balgam ve kan örneklerinden izole edildi. *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae* kökenleri GSBL olumlu kökenlerden seçildi. Kökenlerin genel olarak antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında beş *E. coli* kökeninden birisi, beta-laktam antibiyotikler hariç siprofloksasine, ikisi hem siprofloksasin hem de gentamisine dirençli olarak bulundu. Beş *K. pneumoniae* kökeninden sadece birisi beta-laktamlar dışında netilmisine dirençli idi. *Pseudomonas aeruginosa* kökenleri ise çoklu antibiyotik direnci göstermekteydi.

E-test yöntemi ile tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin kökenler için MİK değerleri belirlendi. *Escherichia coli* kökenlerinin tümü, *K. pneumoniae* kökenlerinin ise üçü tigesikline duyarlı olarak bulunurken, iki *K. pneumoniae* kökeni tigesikline dirençliydi. Bir *K. pneumoniae* ve üç *E. coli* kökeni hem gatifloksasin hem levofloksasine, bir *E. coli* kökeni ise sadece levofloksasine direnç gösterdi.

Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin hepsi tigesikline dirençli olarak belirlendi. Kinolon duyarlılıklarına bakıldığında altı köken hem gatifloksasin hem levofloksasine, üç köken ise levofloksasine dirençliydi. Sadece bir köken her iki kinolona duyarlı olarak bulundu.

Escherichia coli ve *K. pneumoniae* kökenleri birlikte değerlendirildiğinde tigesiklin için MİK aralıkları 0.75-4 µg/mL, levofloksasin için 0.012-16 µg/mL,

gatifloksasin için 0.006-6 µg/mL olarak bulundu. *Pseudomonas aeruginosa* için tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin MİK aralığı sırasıyla 8-12 µg/mL, 1.5-32 µg/mL, 1-32 µg/mL olarak belirlendi.

Kökenlerin izole edildikleri örneklere göre dağılımı ve tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasin MİK değerleri Tablo 1’de görülmektedir.

Tigesiklin gatifloksasin ve levofloksasinle kombine edildiğinde tüm kökenlerde aditif/indiferan (etkisiz) etki (Σ FİK:1-2) görüldü. Kombinasyonların hiçbirinde sinerjik veya antagonistik etki saptanmadı. Kombinasyonların Σ FİK indeksi değerleri Tablo 2’ de görülmektedir. *Klebsiella pneumoniae* 1 kökeninin tigesiklin, gatifloksasin, levofloksasin ve tigesiklin + gatifloksasin, tigesiklin + levofloksasin E-test MİK değerleri Resim 1 (A, B, C, D, E)’de verilmiştir.

Tablo 1. Kökenlerin izole edildikleri örneklere göre dağılımı ve tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasin MİK değerleri.

KÖKENLER	MATERYAL	KLİNİK	TGC ^b	MİK ^a (µg/mL)	
				LE ^c	GA ^d
<i>K.pneumoniae</i> 1	İdrar	Çocuk	1.5	0.032	0.023
<i>K.pneumoniae</i> 2	Yara	Genel Cerrahi	1	4 (I)	6 (I)
<i>K.pneumoniae</i> 3	Sürüntü	Organ nakli	3 (I)	0.25	0.19
<i>K.pneumoniae</i> 4	İdrar	Organ nakli	4 (I)	0.25	0.19
<i>K.pneumoniae</i> 5	İdrar	Çocuk Hst.	1.5	0.23	0.06
<i>E.coli</i> 1	İdrar	Fizik tedavi	1.5	12 (R)	3 (I)
<i>E.coli</i> 2	İdrar	İç Hst.	1	16 (R)	4 (I)
<i>E.coli</i> 3	İdrar	Organ nakli	0.75	12 (R)	6 (I)
<i>E.coli</i> 4	İdrar	Çocuk Hst.	1	0.012	0.006
<i>E.coli</i> 5	İdrar	Fizik tedavi	0.75	6 (I)	1.5
<i>P.aeruginosa</i> 1	Trakeal aspirat	Çocuk Hst.	12 (R)	3 (I)	1
<i>P.aeruginosa</i> 2	Kan	Anestezi	8 (R)	3 (I)	2
<i>P.aeruginosa</i> 3	İdrar	Üroloji	12 (R)	32 (R)	6 (I)
<i>P.aeruginosa</i> 4	Yara	Kalp Damar Cer.	12 (R)	1.5	1.5
<i>P.aeruginosa</i> 5	Balgam	Göğüs Hst.	12 (R)	4 (I)	2
<i>P.aeruginosa</i> 6	Yara	Nöroşirürji	12 (R)	32 (R)	32 (R)
<i>P.aeruginosa</i> 7	Yara	İnfeksiyon Hst.	16 (R)	32 (R)	32 (R)
<i>P.aeruginosa</i> 8	Yara	Genel Cerrahi	12 (R)	6 (I)	4 (I)
<i>P.aeruginosa</i> 9	Doku	Kalp Damar Cer.	16 (R)	8 (R)	8 (R)
<i>P.aeruginosa</i> 10	Trakeal aspirat	Göğüs Hst.	12 (R)	32 (R)	32 (R)

^aMİK: minimum inhibitör konsantrasyonu, ^bTGC: Tigesiklin, ^cLE: Levofloksasin, ^dGA: Gatifloksasin

Tablo 2. Antibiyotiklerin kombinasyondaki MİK değerleri ve kombinasyonların Σ FiK indeksi.

KÖKENLER	MiK ^a (μ g/mL)					
	TGC ^b	+ GA ^c	Σ FiK ^d	TGC ^b	+ LE ^e	Σ FiK ^d
<i>K.pneumoniae</i> 1	1.5	0.023	2	1.5	0.032	2
<i>K.pneumoniae</i> 2	1	6	2	1	4	2
<i>K.pneumoniae</i> 3	3	0.19	2	3	0.25	2
<i>K.pneumoniae</i> 4	4	0.19	2	4	0.25	2
<i>K.pneumoniae</i> 5	1.5	0.06	2	1.5	0.23	2
<i>E.coli</i> 1	1.5	3	2	1.5	12	2
<i>E.coli</i> 2	1	4	2	1	16	2
<i>E.coli</i> 3	0.75	6	2	0.75	12	2
<i>E.coli</i> 4	1	0.006	2	1	0.012	2
<i>E.coli</i> 5	0.75	1.5	2	0.75	6	2
<i>P.aeruginosa</i> 1	12	1	2	12	3	2
<i>P.aeruginosa</i> 2	8	2	2	8	3	2
<i>P.aeruginosa</i> 3	12	6	2	12	32	2
<i>P.aeruginosa</i> 4	6	0.75	1	8	0.75	1.1
<i>P.aeruginosa</i> 5	12	2	2	12	4	2
<i>P.aeruginosa</i> 6	12	32	2	12	32	2
<i>P.aeruginosa</i> 7	16	32	2	16	32	2
<i>P.aeruginosa</i> 8	12	4	2	12	6	2
<i>P.aeruginosa</i> 9	16	8	2	16	8	2
<i>P.aeruginosa</i> 10	12	32	2	12	32	2

^a Minimum inhibitör konsantrasyonu, ^b Tigesiklin, ^c Gatifloksasin, ^d Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi,

^e Levofloksasin

Resim 1. *Klebsiella pneumoniae* 1 kökeninin tigesiklin (A), gatifloksasin (B), levofloksasin (C), tigesiklin + gatifloksasin (D), tigesiklin + levofloksasin (E) E-test MİK sonuçları.

A: Tigesiklin MİK: 1.5 µg/mL



B: Gatifloksasin MİK: 0.023 µg/mL



C: Levofloksasin MİK: 0.032 µg/mL



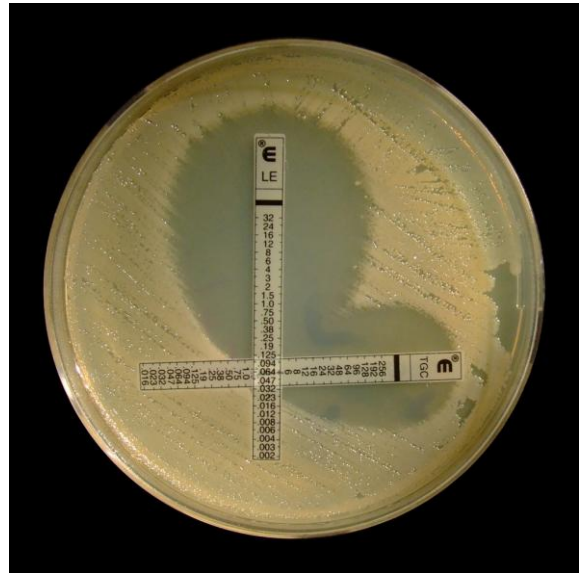
D: Tigesiklinin kombinasyondaki MİK'i : 1.5 µg/mL E: Tigesiklinin kombinasyondaki MİK'i : 1.5 µg/mL

Gatifloksasinin kombinasyondaki MİK'i : 0.023 µg/mL Levofloksasin kombinasyondaki MİK'i : 0.032 µg/mL

Σ FİK: 2



Σ FİK: 2



BÖLÜM IV

4. TARTIŞMA

Çoklu ilaç direnci gösteren patojenlerle meydana gelen nozokomiyal infeksiyonlar tedavi maliyetini arttırması, hastanede kalış süresini uzatması, hastanın mortalite ile morbiditesine yol açması yönünden oldukça önemlidir. Bu infeksiyonlara yol açan patojenler arasında Gram olumsuz bakterilerden *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ilk sırada gelmektedirler. Son yıllarda bu bakterilerde tetrasiklinlere, beta-laktamlara, florokinolonlara, kloramfenikole, aminoglikozitlere ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı gelişen dirençte dramatik bir artış söz konusudur.

Günümüzde hem toplum hem hastane kökenli *E. coli* ve *K. pneumoniae*'lerde GSBL üretimindeki artış oldukça belirgindir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde diğer antibiyotiklere karşı görülen çoklu ilaç direncinden sorumludurlar, plazmitler tarafından kodlanırlar ve türler arasında transfer edilirler. Bu nedenle bu tip kökenlerle gelişen ağır infeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçenekleri gittikçe azalmakta ve genelde karbapenemlerle sınırlı kalmaktadır (5, 10, 12, 28, 41).

Yaşamı tehdit eden ciddi nozokomiyal infeksiyonlara yol açan *P. aeruginosa* kökenlerinin de çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavisi zordur. *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç ya geçirgenlikte azalma ya da efluks pompası nedeniyle gelişir. Bu durum penisilinlerin, sefalosporinlerin, kinolonların, tetrasiklinlerin ve kloramfenikolün MİK değerlerinde yükselmeye sonuçlanır. Karbapenemlere direnç ise metallo-beta-laktamazlar ile ilgilidir ve karbapenem direncinde de bir artış söz konusudur (2, 5, 13, 31, 35, 53).

Günümüzde, klinikte sık kullanılan antimikrobiyallere direnç artışı yeni antibiyotik arayışlarına neden olmuştur ve glisilsiklinler gibi yeni antibiyotiklerin önemini arttırmıştır (16, 21).

Tigesiklin bakteriyostatik etkili geniş spektrumlu bir minosiklin derivativesidir. Yeni bir glisilsiklin olan tigesiklin Gram olumlu, Gram olumsuz bakteriler, atipikler ve anaeroplolar olmak üzere birçok önemli patojene karşı *in vitro* etkilidir. Tetrasiklin direncinden sorumlu efluks pompası (tet (A-E)) ve ribozomal korunma (tet (M)) gibi iki farklı genetik mekanizmadan etkilenmemektedir ve bu nedenle tetrasiklin ve minosiklin dirençli mikroorganizmalara da oldukça aktiftir. Aminoglikozitler, beta-laktamlar ve kinolonlarla arasında çapraz direnç söz konusu değildir (4, 14, 20, 30, 38, 41, 42, 45, 55). Buna karşın *in vitro* çalışmalarda tigesiklinin *P. aeruginosa* kökenleri üzerinde etkinliğinin düşük olduğu görülmüştür (1, 17, 20, 26, 45).

Florokinolonlar geniş spektrumlu aktiviteleri ve bakterisidal etkili olmaları nedeniyle tedavide genelde tek ajan olarak tercih edilirler. Kinolonlardan gatifloksasin ve levofloksasin, *P. aeruginosa* kökenlerine orta derecede etkili iken *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı son derece aktiftirler. Son yıllarda gerek *Pseudomonas*'larda gerek GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde kinolonlara artan bir direnç görülmeye başlanmıştır. Bu nedenle bu kökenlerin etken olduğu ciddi nozokomiyal infeksiyonlarda kinolonlar kombine tedavideki yerlerini almaya başlamışlardır (9, 19, 35, 36).

Çoklu ilaç direnci gösteren patojenlerin neden olduğu polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde iki veya daha fazla antibiyotik kullanımı yaygındır. Kombinasyon tedavisi sinerji elde etmek, tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve antimikrobiyal spektrumu genişletmek amacıyla yapılmaktadır (19).

Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda tigesiklinin monoterapide etkili olduğu görülmüştür, bunun yanı sıra dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliğinin de belirlenmesi gerekmektedir (38).

Bu çalışmada kullanılan GSBL (+) *E. coli*, GSBL (+) *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* kökenleri çoklu antibiyotik direnci gösteren kökenlerden oluşmaktaydı.

Tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin bu kökenler için MİK değerleri belirlendi. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumlu *E. coli* kökenleri genelde florokinolonlara direnç gösterirken, tigesikline duyarlıydı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* kökenlerine her iki antibiyotik grubunun etkisinin benzer olduğu görüldü. Genelde bu kökenler duyarlıydı. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin ise tigesiklin ve florokinolonlara oldukça dirençli olduğu belirlendi.

Bu çalışmada olduğu gibi Biedenbach ve ark.'nın (3) çalışmasında da GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde tigesiklin direnci görülmemiş ancak kinolonlara duyarlılık oranı daha düşük saptanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda da, *P. aeruginosa* kökenleri hariç diğer Gram olumsuz patojenlere karşı (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) tigesiklin oldukça etkili bulunurken kinolon duyarlılığı değişkenlik göstermiştir. Çoğu kökende kinolonlara direnç oranları yüksek bulunmuştur (4, 43, 49).

Çoklu ilaç direnci gösteren *Enterobacteriaceae* kökenleriyle yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae* kökenlerinde % 9 oranında tigesiklin direnci görülürken, levofloksasinde bu oran % 83 olarak belirlenmiştir. *Escherichia coli* kökenlerinde ise levofloksasin direncinin % 98.5 oranlarına vardığı görülmüştür (10).

2006 yılında, GSBL üreten *E. coli* kökenleri üzerinde tigesiklinin etkinliğinin E-test yöntemiyle araştırıldığı çalışmada tüm kökenler tigesikline duyarlı bulunmuş

ve 115 kökenin tigesiklin için MİK aralığı 0.047-0.75 µg/mL olarak belirlenmiştir (45).

Hope ve ark. (23) 420 GSBL olumlu *E. coli* kökeninin % 93'ünü tigesikline duyarlı bulurken, GSBL olumlu *Klebsiella* spp. kökenlerinde bu oranı % 52 olarak saptamışlardır.

Fritsche ve ark. (15, 16), 2005 yılında yaptıkları iki ayrı çalışmadan ilkinde hastane infeksiyonu etkeni *E. coli* ve *Klebsiella* spp. ve çoklu direnç gösteren *P. aeruginosa* kökenlerinde tigesiklin duyarlılığını sırasıyla % 100, % 96 ve % 5.6 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada kinolon duyarlılığına da bakılmış ve *Klebsiella* spp. için duyarlılık % 84, *E. coli* için % 70 iken, *P. aeruginosa* için % 63.8 olarak saptanmıştır. Araştırmacıların diğer çalışmasında 11327 *Enterobacteriaceae* kökeni kullanılmış ve tigesiklin duyarlılığı % 95.7 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada, tetrasiklin dirençli GSBL olumlu *E. coli* ve *Klebsiella* spp. kökenlerinin tigesiklin MİK değerlerinde yalnızca iki kat artma olduğu görülmüştür.

2006 yılında yapılan bir çalışmada, GSBL olumlu *Enterobacteriaceae* kökenlerinde tigesikline % 97.5, kinolonlara % 64.9 oranında duyarlılık saptanmıştır. Sadece yedi (% 2.4) *K. pneumoniae* kökeninin orta duyarlı (MİK: 4 µg/mL) olduğu görülmüştür (30).

Çalışmamızın ve diğer araştırmacıların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerine tigesiklinin oldukça etkili olduğu görülmektedir. Ancak çoklu ilaç direnci gösteren *P. aeruginosa* kökenlerinde ise tigesiklinin etkinliği düşük düzeydedir. Aynı zamanda bu kökenlerde kinolon direnci de gün geçtikçe artmaktadır.

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda kinolonların diğer antibiyotiklerle kombinasyonu değerlendirilmiş ve aditif / indiferan etki, bazen de sinerji görülmüştür. Antagonizm nadir olarak rapor edilmiştir (9, 19, 35, 36).

Tigesiklin ülkemizde ruhsat almış olup yakında kullanıma girecek bir antibiyotiktir. Florokinolonlardan gatifloksasin ülkemizde bulunmamaktadır, levofloksasin ise ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tigesiklinin dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliği ile ilgili dünyada yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2006 yılında yapılan bir çalışmada, dama tahtası yöntemiyle birçok Gram olumsuz bakteri kökeninde tigesiklinin diğer antibiyotiklerle kombinasyonu araştırılmış ve genelde % 24 oranında sinerji, % 76 oranında indiferan etki görülmüştür. Tigesiklinin florokinolonlardan levofloksasinle kombinasyonunda on *K. pneumoniae* kökeninin üçünde sinerji görülürken, 11 *E. coli* ve 11 *P. aeruginosa* kökeninin hiçbirinde sinerji gözlenmemiştir. Ayrıca üç *K. pneumoniae* ve üç *P. aeruginosa* kökeninde siprofloksasinle de etkileşime bakılmış ancak sinerjiye rastlanmamıştır. Araştırmacılar çalışmalarında aynı zamanda chequerboard yöntemiyle time-kill yöntemini de karşılaştırmışlardır. Dama tahtası yöntemiyle sinerji veya indiferan etki, time-kill yöntemiyle ise sadece indiferan etki görülmüştür. Hiçbir kökende her iki yöntemle de antagonizm saptanmamıştır (38).

Çalışmamızda, GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile *P. aeruginosa* kökenleri üzerinde tigesiklin+gatifloksasin ve tigesiklin+levofloksasin kombinasyonunda herhangi bir etkileşim görülmediği gibi sinerjik veya antagonistik etki de saptanmamıştır. Kullandığımız antibiyotikler ve bakteriler dikkate alındığında, bu çalışmanın sonuçları Peterson ve ark. nın (38) yaptığı çalışma sonuçlarıyla genel olarak paralellik göstermektedir.

BÖLÜM V

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Escherichia coli, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* hastane infeksiyonlarına yol açan önemli patojenlerdir. Bu kökenlerde hem GSBL üretiminde hem de çoklu antibiyotik direncinde bir artış söz konusudur. Bu nedenle bu etkenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi gün geçtikçe zorlaşmaktadır.

Günümüzde, klinikte sık kullanılan antimikrobiyallere direnç artışı yeni antibiyotik arayışlarına neden olmuştur ve glisilsiklinler gibi yeni antibiyotiklerin önemini arttırmıştır.

Yapılan çalışmalarda tigesiklinin monoterapide etkili olduğu görülmüştür, dirençli nozokomiyal bakteri infeksiyonlarında kombine tedavideki etkinliğinin de belirlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinin tigesikline duyarlı olduğu görülmüştür. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin ise tigesikline oldukça dirençli olduğu belirlenmiştir. Ardından tigesiklinin gatifloksasin ve levofloksasinle kombinasyonunun etkinliği araştırılmış ve her iki kombinasyonda da sinerji saptanmadığı gibi antagonizm de görülmemiştir.

Klinikte, antimikrobiyal kombinasyonlar çoğunlukla in vitro sinerji çalışmalarının sonuçları dikkate alınmaksızın, etken belirleninceye kadar geniş spektrum elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Klinikte, antibiyotikler arasında antagonizma istenmeyen bir etkidir. Tigesiklinin kinolonlarla kombinasyonunda sinerji görülmediği gibi antagonizmanın da görülmemesi dikkate alınır, bu

antibiyotiğin monoterapide olduğu gibi kombinasyon tedavisinde de etkili olacağı düşünölebilir. Bu konuda daha kapsamlı in vitro ve in vivo çalışmaların yapılması gerekmektedir.

BÖLÜM VI

ÖZET

Çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerle oluşan infeksiyonlar dünyada büyük bir sorundur. Bu infeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerin başında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olumlu *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. Direnç gelişimini önlemek için bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde iki antibiyotiğin kombinasyonu gerekir.

Bu çalışmada, tigesiklinin gatifloksasin ve levofloksasin ile kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Bunun için E-test yöntemiyle, önce GSBL (+) *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile dirençli *P. aeruginosa* kökenleri üzerinde tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin minimum inhibitör konsantrasyon değerleri belirlendi ve ardından antibiyotik kombinasyonlarının etkinliği araştırıldı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumlu *E. coli* kökenleri genelde florokinolonlara direnç gösterirken, tigesikline duyarlıydı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* kökenlerine her iki antibiyotik grubunun etkisinin benzer olduğu görüldü. Genelde bu kökenler duyarlıydı. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin ise tigesiklin ve florokinolonlara oldukça dirençli olduğu belirlendi.

Tigesiklin gatifloksasin ve levofloksasinle kombine edildiğinde tüm kökenlerde aditif/indiferan etki gösterdi. Kombinasyonların hiçbirinde sinerjik etki görülmediği gibi antagonistik etki de saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, Gram olumsuz patojen, tigesiklin, florokinolon, sinerji, antagonizm

ABSTRACT

Infections caused by multiple drug resistant bacteria are a major problem in the world. The most common isolated pathogens from these infections are ESBL positive *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. To prevent resistance development, combination of two antibiotics is required.

In this study MIC values of tigecycline, gatifloxacin, and levofloxacin were determined by E-test on ESBL (+) *E. coli*, *K. pneumoniae* and resistant *P. aeruginosa* isolates and the effects of the combinations of tigecycline with gatifloxacin and levofloxacin was investigated

Although ESBL positive *E. coli* strains were usually resistant against fluoroquinolones, they were susceptible to tigecycline. It was observed that both of two antibiotic groups have similar effects on ESBL producing *K. pneumoniae* strains. These strains were generally found to be susceptible. On the other side, it was determined that *P. aeruginosa* strains were highly resistant to tigecycline and fluoroquinolones.

When tigecycline was combined with gatifloxacin and levofloxacin, it exhibited additive/indifference effect in all the isolates. Besides synergism, antagonism was not detected in any of the strains.

Key words: Extended spectrum beta-lactamase, Gram negative pathogen, tigecycline, fluoroquinolone, synergy, antagonism

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Akalın, H. (2007). Çoklu İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı ve İlaç Politikaları, *ANKEM Dergisi*, 21 (Ek 2): 186-191
2. Balke, B., Hogartdt, M., Schmoldt, S., et al.(2006). Evaluation of the E test for the Assessment of Synergy of Antibiotic Combinations Against Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From Cystic Fibrosis Patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 25: 25-30
3. Biedenbach, D.J., Beach, M.L., Jones, R.N. (2001). In vitro Antimicrobial Activity of GAR-936 Tested Against Antibiotic-resistant Gram-Positive Blood Stream Infection Isolates and Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 40: 173-177
4. Bouchillon, S.K., Hoban, D.J., Johnson, B.M., et al. (2005). In Vitro Evaluation of Tigecycline and Comparative Agents in 3049 Clinical Isolates: 2001 to 2002, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 51: 291-295
5. Bratu, S., Tolaney, P., Karamudi, U., et al. (2005). Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: Molecular Epidemiology and In Vitro Activity of Polymyxin B and Other Agents, *J Antimicrob Chemother*, 56: 128-132
6. Brooks, G.F., Butel, S.J., Morse, S.A. (2004). Enteric Gram-Negative Rods (*Enterobacteriaceae*); *Pseudomonads*, *Acinetobacter*, and Uncommon Gram-Negative Bacteria, *Medical Microbiology*, Boston, McGraw-Hill, p. 248-261; 262-268

7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2005). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Onbeşinci Bilgi Eki. M100-S15, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara
8. Curcio, D., Fernández, F., (2007). *Acinetobacter spp.* Susceptibility to Tigecycline: A worldwide Perspective, *J Antimicrob Chemother*, 60: 449-450
9. Dawis, M.A., Isenberg, H. D., France, K. A., and Jenkins, S. G. (2003). In Vitro Activity of Gatifloxacin Alone and in Combination with Cefepime, Meropenem, Piperacillin and Gentamicin Against Multidrug-resistant Organisms, *J Antimicrob Chemother*, 51: 1203-1211
10. DiPersio, J.R., Dowzicky, M.J., (2007). Regional Variations In Multidrug Resistance Among *Enterobacteriaceae* in the USA and Comparative Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial, *Int J Antimicrob Agent*, 29: 518-527
11. Doğanay, M., Ünal, S., Hastane İnfeksiyonları, Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler; Antibiyotiklerin Uygun Kullanımı ve Antibiyotik Kullanım Politikaları, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003, s. 269-287; 455-472
12. Ensor, V.M., Livermore, D.M., Hawkey, P.M., (2007). A novel Reverse-line Hybridization Assay for Identifying Genotypes of CTX-M-type Extended-Spectrum β -Lactamases, *J Antimicrob Chemother*, 59: 387-395
13. Epstein, S.P., Bottone, E.J., Asbell, P.A., (2006). Susceptibility Testing of Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin as a Guide to Treating *Pseudomonas* Ocular Infections, *Eye Contact Lens*, 32: 240-244
14. Fraiese, A.P., (2006). Tigecycline: The Answer to Beta-lactam and Fluoroquinolone Resistance?, *J Infect*, 53: 293-300

15. Fritsche, T.R., Sader, H.S., Stilwell, M.G., et al.(2005). Antimicrobial Activity of Tigecycline Tested Against Organisms Causing Community-acquired Respiratory Tract Infection and Nosocomial Pneumonia, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52: 187-193
16. Fritsche, T.R., Strabala, P.A., Sader, H.S., et al. (2005). Activity of Tigecycline Against a Global Collection of *Enterobacteriaceae*, Including Tetracycline-resistant Isolates, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52: 209-213
17. Garrison, M.W., Neumiller, J.J., Setter, S.M., (2005). Tigecycline: An Investigational Glycylcycline Antimicrobial with Activity Resistant Gram-Positive Organisms, *Clin Ther*, 27: 12-22
18. Gazi, H., Tünger, Ö., Vural, Ş., et al. (2007). Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonlarının Çoğul Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarına In vitro Etkileri, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 1: 11-14
19. Gradelski, E., Kolek, B., Bonner, D.P., et al. (2001). Activity of Gatifloxacin and Ciprofloxacin in Combination with Other Antimicrobial Agents, *Int J Antimicrob Agent*, 17: 103-107
20. Hawkey, P., Finch, R., (2007). Tigecycline: In-vitro Performance as a Predictor of Clinical Efficacy, *Clin Microbiol Infect*, 13: 354-362
21. Hoban, D.J., Bouchillon, S.K., Dowzicky, M.J., (2007). Antimicrobial Susceptibility of Extended-Spectrum β -Lactamase Producers and Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Throughout the United States and Comparative In Vitro Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57: 423-428
22. Hooper, D.C. (2000). Quinolones, Principles and Practice of Infectious Diseases., 5th ed. New York: Churchill Livingstone, p. 404-423

23. Hope, R., Warner, M., Potz, N.A.C., et.al (2006). Activity of Tigecycline Against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing *Enterobacteriaceae* From South-East England, *J Antimicrob Chemother*, 58: 1312-1314
24. Hoşgör-Limoncu, M., Ermertcan, Ş. (2003). Antibiyotikler, Akılcı Antibiyotik Kullanımı El Kitabı., Meta Basım, İzmir, s. 37-70.
25. Koneman., E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn Jr., W.C., (1992). The *Enterobacteriaceae*; The Nonfermentative Gram-Negative Bacilli, Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Philadelphia-New York, Lippincott, p. 105-184; 185 -242
26. Kronvall, G., Karlson, I., Walder, M., et al. (2006). Epidemiological MIC Cut-off Values for Tigecycline Calculated From Etest MIC Values Using Normalized Resistance Interpretation, *J Antimicrob Chemother*, 57: 498-505
27. Leblebicioğlu, H., (2001). www.omu.edu.tr/~hakan/ders/30kinol, S. 209-213.
28. Livermore, D.M., (2004). The Need for New Antibiotics, 10 (Suppl. 4): 1-9
29. Manno, G., Ugolotti, E., Belli, M.L., et al. (2003). Use of the E-test to Asses Synergy of Antibiotic Combinations Against Isolates of *Burkholderia cepacia*-Complex From Patients With Cystic Fibrosis, *Eur J Microbiol Infect Dis*, 22: 28-34
30. Morosini, M.I., Garcia-Castillo, M., Coque, T.M., et al. (2006). Antibiotic Coresistance In Extended-Spectrum- β -Lactamase –Producing *Enterobacteriaceae* and In Vitro Activity of Tigecycline, *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 2695-2699

39. Pillai, S.K., Moellering, R.C., Eliopoulos, G.M., (2005). Antimicrobial Combinations. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, New York: Williams and Wilkins; p. 365-440.
40. Reese, R.E., Betts, R.F., Gumustop, B. (2000). Introduction to antibiotic use, *Handbook of Antibiotics.*, Lippincott Williams and Wilkins, 3th ed. Philadelphia, p. 544-563
41. Reinert, R.R., Low, D.E., Rossi, F., et al. (2007) Antimicrobial Susceptibility Among Organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America Collected as Part of TEST and the In Vitro Activity of Tigecycline, *J. Antimicrob Chemother* , 60: 1018-1029
42. Rose, W. E., Rybak, M. J., (2006). Tigecycline: First of a New Class of Antimicrobial Agents, *Pharmacotherapy*, 26: 1099-1110
43. Sader, H.S., Jones, R.N., Dowzicky, M.J., Fritsche, T.R., (2005). Antimicrobial Activity of Tigecycline Tested Against Nosocomial Bacterial Pathogens from Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52: 203-208
44. Sands, M., McCarter, Y., Sanchez, W., (2007). Synergy Testing of Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* against Tigecycline and Polymyxin Using an E-test Methodology, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26: 521-522
45. Sorlózano, A., Gutiérrez, J., Salmerón, A., et al. (2006). Activity of Tigecycline Against Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* and Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain, *Int J Antimicrob Agent*, 28: 532-536
46. Topçu Willke, A., Söyletir, G., Doğanay, M., (2002). Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç; Kinolonlar; *Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas*

aeruginosa ve Diğer *Pseudomonas* Türleri, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Adana, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., s. 182-191; 234-244; 1555-1585; 1608-1617

47. Tünger, A., Çavuşoğlu, C., Korkmaz, M., (2005). Asya Mikrobiyoloji, Antibakteriyel İlaçlar, Asya Tıp, İzmir, s. 19-59.

48. Ulusoy, S., (2006). Tigesiklin, *ANKEM Derg* 20: 117-119

49. Waites, K.B., Duffy, L.B., Dowzicky, M.J., (2006). Antimicrobial Susceptibility Among Pathogens Collected from Hospitalized Patients in the United States and In Vitro Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial, *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 3479-3484

50. White, R.L., Burgess, D.S., Manduru, M., and Bosso, J.A., (1996). Comparison of Three Different In Vitro Methods of Detecting Synergy: Time-kill, Checkerboard and E-test, *Antimicrob Agents Chemother*, 40: 1924-1928

51. Wilson, W.R., Sande, M.A., (2001). Enteritis Caused by *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella* Species; *Pseudomonas aeruginosa*, Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, New York, McGraw-Hill, p. 548-566; 567-580

52. Wyeth Pharmaceuticals. (2005). Tygacil (tigecycline) for Injection [package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, Pa.

53. Yılmaz, F.F., (2003). İdrar Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Florokinolon Direncinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, s. 37-41.

54. Zarakolu, P., Ünal, S., (1999). Levofloksasin, *Flora*; 4 (Ek 4) : 3-21

55. Zhanel, G.G., Homenuik, K., Nichol, K., et al, (2004). The Glycylcyclines: A Comparative Review With the Tetracyclines, *Drugs*, 64: 63-88

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Balıkesir/Bigadiç' te doğdum. İlk öğrenimimi Siirt Atatürk İlkokulu' nda orta ve lise öğrenimimi Konya Selçuklu Anadolu Lisesi' nde tamamladım. 1999 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde lisans eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılı bahar döneminde Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans programına başladım.