

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibaktam in vitro Duyarlılığının Araştırılması[§]

Investigation of in vitro Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa Strains

Salim Yakut^{*✉}, Arjen Ulaba^{*✉}, Ayşegül Alataş Eroğlu^{*✉}, Sümeyye Özel^{*✉}, Firdevs Ronay Ayçiçek Köse^{*✉}, Fadile Yıldız Zeyrek^{*✉}

*Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Atf/Cite as: Yakut S, Ulaba A, Alataş Eroğlu A, Özel S, Ayçiçek Köse FR, Zeyrek FY. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam in vitro duyarlılığının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg.* 2024;54(4):288-294.

ÖZ

Amaç: Antimikrobiyal direnç, insanlığın karşı karşıya olduğu en büyük 10 küresel halk sağlığı tehdidinden biridir. Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır ve polimiksiner ve seftazidim-avibaktam (CZA) gibi antimikrobiyal ilaçlar tedavinin son basamağıdır. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam duyarlılığının in vitro olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Nisan 2022–Mart 2024 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan çeşitli klinik örneklerde etken olarak saptanan 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae* ve 85 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 367 izolat dahil edilmiştir. İzolatların tür tayini MALDI-ToF/MS (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) cihazıyla, karbapenem direnci ve CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. Sonuçlar EUCASTv.14.0'a göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Karbapenem duyarlı *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları sırasıyla %100, %97.7 ve %97.3 olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığı sırasıyla %68.4, %64.1 ve %79.2 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae*'nin hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan etken olması ve CZA duyarlılığının *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına göre düşük olması endişe vericidir.

Sonuç: Bu çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında CZA duyarlılık oranının *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına göre düşük olarak saptanması endişe verici olup uygun antibiyotik kullanım politikalarının titizlikle uygulanması, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Seftazidim-avibaktam, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Objective: Limited treatment options exist for infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli, with polymyxins and ceftazidime-avibactam being the last line of defense. This study aims to assess the in vitro effectiveness of ceftazidime-avibactam susceptibility in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical samples in intensive care units of our hospital.

Methods: During the period between April 2022 and March 2024, a total of 367 isolates were included in the study. These isolates consisted of 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae*, and 85 *P. aeruginosa*, which were identified as the causative agents in various clinical samples of intensive care unit patients. Isolates were identified using MALDI-ToF/MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry). Carbapenem resistance and CZA susceptibility were assessed using disk diffusion. Results were interpreted according to EUCASTv.14.0.

Results: The susceptibility rates of CZA in carbapenem-susceptible *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* strains were 100%, 97.7%, and 97.3%, respectively. The susceptibility rates of CZA in carbapenem-resistant *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* strains were 68.4%, 64.1%, and 79.2%, respectively. It is worrying that *K. pneumoniae* is the most frequently detected agent in our hospital's intensive care units and its CZA susceptibility is lower than *E. coli* and *P. aeruginosa* strains.

Conclusion: In this study, it is worrying that the CZA susceptibility rate in *K. pneumoniae* strains was found to be lower than in *E. coli* and *P. aeruginosa* strains. Meticulous implementation of appropriate antibiotic use policies will allow the control of antibiotic resistance.

Keywords: Ceftazidim-avibactam, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih / Received:
05.08.2024 / 05.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:
13.09.2024 / 13.September.2024

Yayın tarihi / Publication date:
10.12.2024 / 10.December.2024

ORCID Kayıtları

S. Yakut 0000-0003-2675-6677
A. Ulaba 0000-0003-1454-8774
A. Alataş Eroğlu 0009-0001-0864-544X
S. Özel 0009-0003-5972-7327
F. R. Ayçiçek Köse 0009-0003-4159-2751
F. Y. Zeyrek 0000-0001-7386-9944

✉ 21salimyakut21@gmail.com

[§] Bu çalışma, 15. Antimikrobiyotik Kemoterapi Günleri (9-11 Mayıs 2024, İstanbul)'nde sözlü bildiri (SS-25) olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık sistemleri üzerinde ağır bir yük oluşturan, çevre, gıda güvenliği, hayvan ve insan sağlığına etkileri olan açık bir tehlikedir⁽¹⁾. Özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar sırasında karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin (KD-GNB) sayısında son zamanlarda bir artış olmuştur. Nozokomiyal KD-GNB enfeksiyonu, yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların mortalitesini, morbiditesini, kalış süresini ve hastanede yatış masraflarını önemli ölçüde artırmaktadır. KD-GNB'lerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu enfeksiyonlarda polimiksiner ve aminoglikozitler gibi antimikrobiyal ilaçlar tedavinin son basamağıdır. Bu tür ilaçlar nefrotoksite gibi olumsuz reaksiyonlara neden olabilir ve KD-GNB oranlarında artan bir eğilim gösterir. Buna göre, yeni antimikrobiyal ilaçlara acil ihtiyaç vardır⁽²⁾. Karbapenemaz üreten etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki terapötik zorlukları aşmak için yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyon tedavileri geliştirilmiştir. Seftazidim-avibaktam kombinasyonu, imipenem-silastatin-relebaktam kombinasyonu ve meropenem-aborbaktam kombinasyonu bunlara örnek verilebilir. Avibaktam, KPC ve OXA-48 benzeri enzimlerin aktivitesini inhibe ederken, sınıf B karbapenemazların aktivitesini engellemektedir^(3,4).

Seftazidim-avibaktam (CZA) 2016 yılında Avrupa'da onay almıştır. Komplike idrar yolu enfeksiyonu, komplike karın içi enfeksiyonları, hastane kökenli pnömoni/ventilatörle ilişkili pnömoni ve bakteriyemi vakaları da dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarda yetişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır⁽⁵⁾.

Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığının in vitro olarak etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.07.2024 tarih ve HRÜ/24.10.42 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2022–Mart 2024 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan çeşitli klinik örneklerde etken olarak saptanan 65 *E. coli*, 217 *K. pneumoniae* ve 85 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 367 izolat dahil edilmiştir. İdrar kültürleri %5 koyun kanlı agar (KKA), Eozin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekilmiş ve 16–24 saatlik inkübasyondan sonra saf veya iki patojen varlığında ≥ 10.000 CFU/ml, üç patojen varlığında ise ≥ 100.000 CFU/ml üremesi olan örnekler çalışmaya alınmıştır⁽⁶⁾. Balgam ve derin trakeal aspirat (DTA) örnekleri için öncelikle Gram boyama yapılmış ve Bartlett skorlamasına göre değerlendirilmiştir. Bartlett skoru >0 olan örnekler KKA, EMB agar ve çikolata agara balgam örnekleri kalitatif, DTA örnekleri kantitatif yöntemle ekilmiştir. Balgam örneklerinde baskın üremesi olan, DTA örneklerinde ise ≥ 100.000 CFU/ml üremesi olan etkenler çalışmaya dahil edilmiştir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri KKA, EMB agar ve çikolata agara kantitatif yöntemle ekilmiş ve 24–72 saatlik inkübasyondan sonra ≥ 10.000 CFU/ml üremesi olan örnekler çalışmaya alınmıştır⁽⁷⁾. Kateter örneklerinin değerlendirilmesinde kateter kültürü ile beraber periferik venden alınmış kan kültürü ile birlikte değerlendirilmiştir. Kateter kültürleri maki yöntemiyle ekilmiştir. Hem kateter kültürü hem de kan kültüründe aynı etkenin üremesi durumunda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilmiş ve bu etkenler çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁸⁾. Yara sürüntü ve abse örnekleri için öncelikle Gram boyama hazırlanmış ve Q skorlaması ile değerlendirilmiştir. Q skoru >0 olan örneklerde üreyen etkenler çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁹⁾.

İzolatların tür tayini "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF-MS, VITEK MS, bioMérieux, Fransa) cihazıyla, karbapenem direnci ve CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle (Bioanalyse, Türkiye) Mueller Hinton agarda (RTA, Türkiye) çalışılmıştır. Bakteri

süspansiyonları, 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanmış ve besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra CZA diski bırakılmış ve 16–20 saatlik inkübasyondan sonra zon çapı ölçülmüştür. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) v.14.0'a⁽¹⁰⁾ göre değerlendirilmiştir. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanılmıştır. Çalışmaya aynı hastadan gönderilen, farklı örneklerde üreyen aynı izolatlar dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Escherichia coli, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarının en fazla izole edildiği örnekler sırasıyla idrar, kan ve DTA kültürü olmuştur. İzolatların saptandığı klinik örnekler Tablo 1'de verilmiştir.

Tüm izolatlarda *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları sırasıyla %90.7, %70 ve %87 olarak saptanmıştır. Karbapenem duyarlı izolatların yalnızca ikisinde CZA direnci bulunurken (bir *K. pneumoniae* suşu ve bir *P. aeruginosa* suşu), karbapenem dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılığı sırasıyla %68.4, %64.1 ve %79.2 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae*'nin hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan etken olması, CZA duyarlılığının *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya göre düşük olması endişe vericidir. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında CZA duyarlılık oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı

Örnek	<i>Escherichia coli</i> (n)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n)
İdrar	37	35	11
Kan	13	77	11
Kateter	-	6	1
Balgam	1	19	6
Derin trakeal aspirat	6	62	48
Bronkoalveolar lavaj	1	6	5
Abse	3	6	-
Aspirasyon mayi	2	-	-
Yara	2	6	3
Toplam	65	217	85

Tablo 2. Karbapenem duyarlı ve dirençli etkenlerin setazidim-avibaktam (CZA) duyarlılık oranları

		CZA duyarlı suş sayısı (n)	CZA dirençli suş sayısı (n)	CZA duyarlılık oranı (%)
Karbapenem duyarlı izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	46	0	100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43	1	97.7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	1	97.3
Karbapenem dirençli izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	13	6	68.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	111	62	64.1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	10	79.2
Tüm izolatlar	<i>Escherichia coli</i>	59	6	90.7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	154	63	70
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	11	87

TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç (AMD), zamanımızın en ciddi küresel halk sağlığı tehditlerinden biridir⁽¹¹⁾. Gram negatif bakterilerde çoklu antibiyotik direnci tedavide önemli derecede zorluklara neden olmaktadır. Aynı zamanda Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik direnci zamanla artış göstermekte ve bu nedenle tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri de birkaç grupta sınırlı kalmaktadır⁽¹²⁾.

Antibiyotik direncindeki küresel artış, yaygın bakteriyel enfeksiyonlara karşı yaygın antibiyotiklerin etkinliğini azaltan önemli bir tehdit oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. β -laktamaz üretimi, Gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal direncinin altında yatan ana nedendir; ayrıca β -laktamların seçimi antimikrobiyal direncin sıklığı ve gelişimi ile yakından ilişkilidir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üreten Enterobacterales takımı üyeleri, dünya çapında çoklu ilaca dirençli ve hatta pan ilaca dirençli bakterilerin ana kaynağıdır⁽¹³⁾.

Bu çalışmaya dahil edilen karbapenem duyarlı 46 *E. coli* izolatlarında CZA duyarlılığı %100, karbapenem dirençli 19 *E. coli* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %68.4 olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %90.7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde *E. coli* izolatlarında yapılan çalışmalarda CZA duyarlılığı %50–95 aralığında bulunmuştur⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bu çalışmada *E. coli* suşlarındaki CZA duyarlılığı, Bilgin ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile benzerdir ancak diğer üç çalışmadaki⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ duyarlılık sonuçlarının bu çalışmaya göre daha düşük olması suş sayısının düşük olmasına bağlı olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Bu çalışmada karbapenem duyarlı 44 *K. pneumoniae* izolatlarında CZA duyarlılığı %97.7, karbapenem dirençli 173 *K. pneumoniae* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %64.1 olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %70 olarak bulunmuştur. Ülkemizde *K. pneumoniae* izolatlarında yapılan çalışmalarda CZA duyarlılığı %57–100 aralığında bulunmuştur^(12,14-22).

Tablo 3. Ülkemizde seftazidim-avibaktam (CZA) in vitro etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar

Kaynak	Yöntem	Çalışılan suş sayısı (n) / CZA duyarlılığı (%)		
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mevcut çalışma	Disk difüzyon	65 / 89.5	217 / 69.8	85 / 89.8
Koca ve ark. ⁽¹⁸⁾	Disk difüzyon	-	352 / 88.9	155 / 84.5
Bilgin ve ark. ⁽¹⁴⁾	Disk difüzyon	42 / 95	72 / 87.5	-
Arıcı ve ark. ⁽¹⁹⁾	Disk difüzyon	-	18 / 77.8	22 / 13.6
Öztaş ve ark. ⁽¹²⁾	Disk difüzyon	-	709 / 77.5	-
Tuna ve ark. ⁽²⁰⁾	Disk difüzyon	-	33 / 100	10 / 100
Aslan ve ark. ⁽²⁵⁾	Disk difüzyon	-	-	250 / 96
Güzel ve ark. ⁽¹⁵⁾	Gradyent test	10 / 78	70 / 76	-
Aydemir ve ark. ⁽²⁶⁾	Gradyent test	-	-	32 / 78.2
Mirza ve ark. ⁽²⁷⁾	Gradyent test	-	-	102 / 83.3
Hoşbul ve ark. ⁽²¹⁾	Sıvı mikrodilüsyon	-	150 / 92.7	-
Köle ve ark. ⁽²²⁾	Sıvı mikrodilüsyon	-	42 / 90.4	-
Mermutluoğlu ve ark. ⁽¹⁶⁾	BD Phoenix 100	21 / 66	92 / 57	-
Uğurlu ve ark. ⁽¹⁷⁾	BD Phoenix CPO Detect Test	4 / 50	43 / 97.6	-

Bazı çalışmalardaki^(12,15,19) CZA duyarlılık oranları ile bu çalışmadaki duyarlılık oranı benzerlik göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise^(14,17,18,20,21) CZA duyarlılık oranları bu çalışmaya göre yüksek olarak bulunmuştur. Mermutluoğlu ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada CZA duyarlılık oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün muhtemel nedenleri arasında bölgesel direnç profillerinin farklılığı, suş sayısının düşük olması ve çalışılan yöntemler olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Pseudomonas aeruginosa sepsis, hastane kökenli pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, deri ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) *P. aeruginosa* suşlarının son zamanlarda ortaya çıkması, tedavi zorlukları, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle ciddi bir sorun haline gelmiştir. Bu izolatların çoğu, beta-laktam antibiyotikler de dahil olmak üzere antipsödomonal ilaçlara karşı duyarlılığın azaldığını göstermektedir⁽²³⁾. Alternatif tedavi seçenekleri sınırlıdır ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin veya bazı antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanmak için kombinasyonlarının kullanılmasını içermektedir⁽²⁴⁾.

Bu çalışmada karbapenem duyarlı 37 *P. aeruginosa* izolatlarında CZA duyarlılığı %97.3, karbapenem dirençli 48 *P. aeruginosa* izolatlarında ise CZA duyarlılığı %79.2 olarak saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarının tümünde ise CZA duyarlılığı %87 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde *P. aeruginosa* izolatlarında CZA duyarlılığı %13.6–100 aralığında bulunmuştur^(18-20,25-27). Koca ve ark.⁽¹⁸⁾, Mirza ve ark.⁽²⁷⁾ ve Aslan ve ark.'nın⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmalar ile bu çalışmadaki CZA duyarlılık oranları benzerlik göstermektedir. Ancak Arıcı ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ yaptıkları çalışmada CZA duyarlılığı %13.6 gibi çok düşük bir oranda bulunmuştur. Çalışılan suş sayısının düşük olmasıyla ilgili olabilir. Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Antibiyotik direnci en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve direncin önlenmesinde en

kritik adımlardan biri uygun antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasıdır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde CZA duyarlılığının yüksek olduğu ancak *K. pneumoniae* suşlarında CZA duyarlılık oranının diğer iki etkene göre düşük olması ise endişe vericidir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında bölgesel, çalışılan suş sayısı, çalışılan izolat ve yöntemle bağlı olarak farklı sonuçlar görülmüştür. Özellikle bazı çalışmalarda CZA duyarlılık oranlarının çok düşük olması dikkat çekmektedir. Özellikle Gram negatif basillerin tedavisinde son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim-avibaktam direncinin yayılmasının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve uygun antibiyotik kullanım politikalarının titizlikle uygulanması, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanmasına olanak sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22.07.2024 tarih ve HRÜ/24.10.42 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Harran University, Clinical Research Ethics Committee (07.22.2024; HRÜ/24.10.42).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Al-Tawfiq JA, Ebrahim SH, Memish ZA. Preventing antimicrobial resistance together: Reflections on AMR week 2023. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(2):249-51. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00178-1>
2. Yu J, Zuo W, Fan H, et al. Ceftazidime-avibactam for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria infections: A real-World experience in the ICU. *Infect Drug Resist*. 2023;16:6209-16. <https://doi.org/10.2147/IDR.S422545>

3. Findlay J, Poirel L, Kessler J, Kronenberg A, Nordmann P. New-Delhi metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales bacteria, Switzerland, 2019-2020. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(10):2628-37. <https://doi.org/10.3201/eid2710.211265>
4. Haidar G, Clancy JC, Chen L, et al. Identifying spectra of activity and therapeutic niches for ceftazidime-avibactam and imipenem-relebactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00642-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00642-17>
5. European Medicines Agency. EMA Zavicefta. [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>] (Erişim tarihi: 18.Haziran.2024).
6. KLİMUD. Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2.1-2020). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2020:31-3.
7. KLİMUD. Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2-2022). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2022:27-42.
8. KLİMUD. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi (Ver2-2022). Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2022:39-45.
9. KLİMUD. Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri-Göz Örnekleri Rehberi. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği; 2015:14-22.
10. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2024;v.14.0. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Erişim tarihi: 10.Temmuz.2024).
11. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. WHO; 2021. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>] (Erişim tarihi: 20.Haziran.2024).
12. Öztaş S, Er DK, Dünder D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg.* 2022;8(3):229-32. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427>
13. Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs.* 2019;79(14):1529-41. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01180-3>.
14. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam'ın in vitro etkinliğinin araştırılması. *J Immunol Clin Microbiol.* 2023;8(1):17-23. <https://doi.org/10.58854/jicm.1249716>
15. Güzel M, Öcal D, Önder İT, Akdoğan T, Erdem GB, Akpınar O. Comparison of in vitro antimicrobial efficacy of ceftolozanetazobactam and ceftazidime-avibactam combination against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae species isolated from various clinical specimens. *Konuralp Tıp Derg.* 2022;14(1):75-80. <https://doi.org/10.18521/kt.1011899>
16. Mermutluoğlu Ç, Çiftçi EZ, Özcan N, Dayan S. Klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması: Kapsamlı bir sağlık kuruluşunda dört yıllık analiz. *Van Tıp Derg.* 2023;30(4):374-81. <https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972>
17. Uğurlu H, Küçük B, Orak F, Aral M. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı panelle (Phoenix BD) karşılaştırılması. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2023;18(1):22-7. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.1037779>
18. Koca Ö, Aydın Tığlı G, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care.* 2023;4(6):625-9. <https://doi.org/10.47582/jompac.1372443>
19. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Ventilator ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın in vitro etkinliği. *ANKEM Derg.* 2023;37(2):57-64. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1349997>
20. Tuna A, Bulut H. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas* ve *Klebsiella* suşlarının seftazidim/avibaktam duyarlılıklarının saptanması. *KÜ Tıp Fak Derg.* 2023;25(3):408-13. <https://doi.org/10.24938/kutfd.1318977>
21. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):218-29. <https://doi.org/10.5578/mb.20229803>
22. Köle M, Sesli Çetin E, şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B. Seftazidim-avibaktam, meropenem ve kolistin tek başına ve ikili kombinasyonlarının çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı in vitro etkinliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):230-250. <https://doi.org/10.5578/mb.20229804>

23. Rodríguez-Núñez O, Ripa M, Morata L, et al. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Glob Antimicrob Resist. 2018;15:136-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.07.010>
24. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. PLoS One. 2018;13(4):e0195757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>
25. Aslan S, Yenişehirli G, Taşkın Dalgıç BÇ, Yenişehirli A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının EUCAST ve CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırılması ve metallo beta laktamaz varlığının fenotipik yöntemlerle araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):175-83. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.07379>
26. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:5. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.5>
27. Mirza HC, Hortaç E, Altay Koçak A, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:334-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.016>