

# Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten ve Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İzolatlarına Karşı Sefiderokolün İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması<sup>§</sup>

## Investigation of In Vitro Activity of Cefiderocol against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates

Hasan Cenk Mirza<sup>®</sup>, Gizem İnce Ceviz<sup>®</sup>

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Atf/Cite as:** Mirza HC, İnce Ceviz G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarına karşı sefiderokolün in vitro etkinliğinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):240-245.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, GSBL üreten ve karbapenem dirençli suşlardan oluşan 115 adet Enterobacteriaceae klinik izolatına karşı sefiderokolün etkinliğinin araştırılması, farklı bakteri grupları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranlarının karşılaştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Çalışmaya GSBL üreten ve karbapenemlere duyarlı 60 (30 *Klebsiella pneumoniae* ve 30 *Escherichia coli*), karbapenemlere dirençli 55 (40 *K. pneumoniae* ve 15 *E. coli*) olmak üzere toplam 115 izolat dâhil edilmiştir. İzolatların sefiderokole duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi kullanılmıştır. İnhibisyon zonu çapları EUCAST ve CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Farklı bakteri grupları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranlarının karşılaştırılması için yerine göre Pearson ki-kare veya Fisher's Exact test kullanılmıştır.

**Bulgular:** GSBL üreten *K. pneumoniae* ve GSBL üreten *E. coli* izolatları arasında sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre eşit (%86.7) bulunmuştur. Karbapenem dirençli izolatlar arasındaki sefiderokole duyarlılık oranı (EUCAST kriterlerine göre %74.5; CLSI kriterlerine göre %96.4), GSBL üreten izolatlara (EUCAST kriterlerine göre %86.7; CLSI kriterlerine göre %98.3) kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OXA-48 üreten karbapenem dirençli *E. coli* izolatları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %73.3 iken, OXA-48 üreten *K. pneumoniae* suşları arasında bu oran %96.2 olarak saptanmıştır. NDM üreten izolatlar arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı (EUCAST kriterlerine göre %45.5), OXA-48 üreten izolatlar arasındaki duyarlılık oranından (EUCAST kriterlerine göre %87.8) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p=0.006$ ).

**Sonuçlar:** Sefiderokol, hem EUCAST hem de CLSI kriterlerine göre, çalışmamızdaki GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatları ile OXA-48 karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarına karşı yüksek etkinlik göstermiştir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için sefiderokolün tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** GSBL üreten Enterobacteriaceae, karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, NDM, OXA-48, Sefiderokol

### ABSTRACT

**Objective:** Our objective was to investigate activity of cefiderocol against 115 clinical isolates of Enterobacteriaceae including ESBL-producing and carbapenem-resistant strains and compare cefiderocol susceptibility rates between different subsets of bacteria.

**Methods:** A total of 115 isolates comprising 60 ESBL-producing, carbapenem-susceptible isolates (30 *Klebsiella pneumoniae*, 30 *Escherichia coli*) and 55 carbapenem-resistant isolates (40 *K. pneumoniae*, 15 *E. coli*) were included in the study. Susceptibility testing for cefiderocol was performed using disk diffusion test. Inhibition zone diameters were interpreted according to EUCAST and CLSI criteria. Pearson Chi-Square test or Fisher's Exact test, where appropriate, was used to compare cefiderocol susceptibility rates between different subsets of bacteria.

**Results:** Cefiderocol susceptibility rate among ESBL-producing *K. pneumoniae* and ESBL-producing *E. coli* was same (86.7%) according to EUCAST criteria. Cefiderocol susceptibility rates in carbapenem-resistant isolates (74.5% according to EUCAST, 96.4% according to CLSI criteria) were lower than those observed for ESBL-producing isolates (86.7% according to EUCAST, 98.3% according to CLSI criteria), but differences were not statistically significant. Cefiderocol susceptibility rate was 73.3% among OXA-48-producing carbapenem-resistant *E. coli* isolates and was 96.2% among OXA-48-producing *K. pneumoniae* isolates

**Alındığı tarih / Received:**  
23.06.2022 / 23.June.2022

**Kabul tarihi / Accepted:**  
25.07.2022 / 25.July.2022

**Erken çevrimiçi / First Published:**  
01.09.2022 / 01.September.2022

### ORCID Kayıtları

H. C. Mirza 0000-0002-8853-3893  
G. İnce Ceviz 0000-0002-9012-620X

✉ cenkmirza@baskent.edu.tr

<sup>§</sup>Bu çalışma, 18-19 Mart 2022 tarihinde düzenlenen 9. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi'nde (9th International Medicine and Health Sciences Researches Congress) sunulmuştur.

according to EUCAST criteria. Cefiderocol susceptibility rate among NDM-producing isolates (45.5% according to EUCAST criteria) were significantly lower than that observed for OXA-48-producing isolates (87.8% according to EUCAST criteria) ( $p=0.006$ ).

**Conclusions:** Cefiderocol demonstrated high activity against ESBL-producing *K. pneumoniae*, ESBL-producing *E. coli* and OXA-48 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates in our study according to both EUCAST and CLSI criteria. Cefiderocol may be an option for treatment of infections caused by these bacteria.

**Keywords:** ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, NDM, OXA-48, Cefiderocol

## GİRİŞ

*Enterobacteriaceae* üyeleri insanlarda üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, menenjit, pnömoni, osteomyelit, yara enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis gibi çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedirler<sup>(1)</sup>. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* ile karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* önemli bir toplum sağlığı tehdidi olup, beta-laktam antibiyotiklerin yanında diğer antibiyotik gruplarına karşı da direnç neden olan mekanizmalar bu izolatlarda sıklıkla bulunmaktadır<sup>(2,3)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında, mevcut antibiyotiklere gösterdiği direnç nedeniyle insan sağlığı için büyük tehlike oluşturan patojenlerden oluşan bir liste yayınlamış ve bu patojenler için acil olarak yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerektiğini ilan etmiştir<sup>(4)</sup>. DSÖ, yeni antibiyotik gereksiniminin aciliyetine göre bu listeyi kritik, yüksek ve orta öncelikli patojenler olmak üzere üç bölüme ayırmıştır. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, bu listenin “kritik” bölümünde yer almakta ve bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklere gereksinim duyulmaktadır.

Sefiderokol, yeni bir siderofor sefalosporindir. Sefiderokolün Gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı Kasım 2019’da<sup>(5)</sup>; hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisinde kullanımı ise Eylül 2020’de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır<sup>(6)</sup>. European Medicines Agency (EMA) ise sınırlı tedavi seçeneği bulunan aerobik Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında sefiderokolün kullanımını Nisan 2020’de onaylamıştır<sup>(6,7)</sup>. Sefiderokolün birçok beta-laktamaz enzimine karşı dayanıklı olduğu bildirilmektedir<sup>(6)</sup>.

*Escherichia coli* ile *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri arasında klinik örneklerden en sık izole edilen türlerdendir<sup>(1,8,9)</sup>. Bu çalışmanın amacı, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bakteri koleksiyonu içerisinde bulunan, GSBL üreten ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarını içeren toplam 115 adet *Enterobacteriaceae* klinik izolatına karşı sefiderokolün in vitro etkinliğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından (10.02.2022 tarih ve DA22/08 No.) onaylanmıştır.

Çalışmaya GSBL üreten ve karbapenemlere duyarlı 60 (30 *K. pneumoniae* ve 30 *E. coli*), karbapenemlere dirençli 55 [40 *K. pneumoniae* (26 adet  $bla_{OXA-48}$ -pozitif, 11 adet  $bla_{NDM}$ -pozitif, 3 adet  $bla_{OXA-48}$  ve  $bla_{NDM}$ -pozitif) ve 15 *E. coli* (tamamı  $bla_{OXA-48}$ -pozitif)] olmak üzere toplam 115 izolat dâhil edilmiştir. Bu çalışmaya dâhil edilen izolatlardaki GSBL üretimi ve karbapenemaz genleri, daha önce yapılan bir çalışma sırasında saptanmıştır<sup>(10)</sup>.

İzolatlar idrar (n=60), kan (n=30), yara (n=11), derin trakeal aspirat (n=5), dren sıvısı (n=3), balgam (n=2), doku (n=2), vajen (n=1) ve intraabdominal sıvı (n=1) örneklerinden izole edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya dâhil edilmiştir.

İzolatların sefiderokole duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi [MASTDISCS (Mast Group Ltd. Bootle, Birleşik Krallık)] kullanılmıştır. Sefiderokol zon çaplarının değerlendirilmesi için European Committee on Antimicrobial Susceptibility

Testing (EUCAST) ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberleri kullanılmıştır. Enterobacterales için sefiderokol zon çapı sınır değerleri EUCAST rehberinde “≥22mm duyarlı, <22mm dirençli” olarak belirtilirken, CLSI rehberinde “≥16mm duyarlı, 12-15mm orta duyarlı, ≤11mm dirençli” olarak belirtilmiştir<sup>(11,12)</sup>. Çalışmamızda, kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen farklı bakteri grupları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranlarının karşılaştırılması için varsayımlar sağlandığı durumda “Pearson ki-kare”, varsayımların sağlanmadığı durumlarda “Fisher’s Exact test” kullanılmıştır. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

GSBL üreten izolatlar (n=60) arasında sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %86.7; CLSI kriterlerine göre ise %98.3 olarak bulunmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* (n=30) ve GSBL üreten *E. coli* (n=30) izolatları arasında sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre eşit (%86.7) bulunmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatları arasında sefiderokole duyarlılık oranı CLSI kriterlerine göre

%96.7 iken, GSBL üreten *E. coli* izolatları arasında bu oran %100 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Karbapenem dirençli izolatlar (n=55) arasındaki sefiderokole duyarlılık oranı (EUCAST kriterlerine göre %74.5; CLSI kriterlerine göre %96.4), GSBL üreten izolatlara (EUCAST kriterlerine göre %86.7; CLSI kriterlerine göre %98.3) kıyasla daha düşük bulunmuştur (Tablo1). Bununla birlikte, duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (EUCAST kriterleri kullanıldığında p=0.099; CLSI kriterleri kullanıldığında p=0.606).

OXA-48 üreten karbapenem dirençli *E. coli* izolatları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %73.3 iken, OXA-48 üreten *K. pneumoniae* suşları arasında bu oran %96.2 olarak saptanmış, oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2; p=0.051).

NDM üreten izolatlar (n=11) arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %45,5 iken, OXA-48 üreten izolatlar (n=41) arasındaki duyarlılık oranı %87.8 olarak saptanmış, oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2; p=0.006).

OXA-48 (n=41) veya NDM (n=11) üreten izolatların sefiderokole duyarlılık oranı CLSI kriterlerine göre %100 olarak bulunmuştur. OXA-48 ile birlikte

**Tablo 1. GSBL üreten ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının sefiderokole duyarlılıkları**

	EUCAST		CLSI		
	n (%) S	n (%) R	n (%) S	n (%) I	n (%) R
GSBL üreten izolatlar (n=60)	52 (86.7)	8 (13.3)	59 (98.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
<i>K. pneumoniae</i> (n=30)	26 (86.7)	4 (13.3)	29 (96.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
<i>E. coli</i> (n=30)	26 (86.7)	4 (13.3)	30 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
Karbapenem dirençli izolatlar (n=55)	41 (74.5)	14 (25.5)	53 (96.4)	2 (3.6)	0 (0.0)
<i>K. pneumoniae</i> (n=40)	30 (75.0)	10 (25.0)	38 (95.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
<i>E. coli</i> (n=15)	11 (73.3)	4 (26.7)	15 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toplam (n=115)	93 (80.9)	22 (19.1)	112 (97.4)	3 (2.6)	0 (0.0)
<i>K. pneumoniae</i> (n=70)	56 (80.0)	14 (20.0)	67 (95.7)	3 (4.3)	0 (0.0)
<i>E. coli</i> (n=45)	37 (82.2)	8 (17.8)	45 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)

S: Duyarlı. I: Orta Duyarlı. R: Dirençli

NDM üreten üç izolatın ikisi CLSI kriterlerine göre sefiderokole orta duyarlı saptanırken, birisi sefiderokole duyarlı saptanmıştır. EUCAST kriterleri kullanıldığında ise üç izolatın tamamı sefiderokole dirençli saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2. Farklı karbapenemaz genlerine sahip izolatların sefiderokole duyarlılıkları**

	EUCAST	CLSI
	n (%) S	n (%) S
<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> (n=41)	36 (87.8)	41 (100)
<i>K. pneumoniae</i> (n=26)	25 (96.2)	26 (100)
<i>E. coli</i> (n=15)	11 (73.3)	15 (100)
<i>bla</i> <sub>NDM</sub> (n=11)	5 (45.5)	11 (100)
<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> ve <i>bla</i> <sub>NDM</sub> (n=3)	0 (0)	1 (33.3)
Toplam (n=55)	41 (74.5)	53 (96.4)

S: Duyarlı

## TARTIŞMA

Siderofor bir sefalosporin olan sefiderokol, bakterilerin demir transport sistemlerini kullanarak bakteri dış membranını geçmekte ve periplazmik aralığa girmektedir. Penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak hücre duvarı sentezini engellemekte ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır<sup>(6,13)</sup>. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, sefiderokolün *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı etkinliğinin araştırıldığı, ülkemizde yapılan ilk çalışmadır. Sefiderokol için EUCAST ve CLSI tarafından önerilen sınır değerlerin farklı olması, çalışmamızdaki izolatların sefiderokole duyarlılık sonuçlarının yorumlanmasında farklılıklara neden olmuştur.

Stracquadanio ve ark.<sup>(14)</sup> tarafından yürütülen bir çalışmada, 1.545 *Enterobacterales* izolatının sefiderokol duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiş ve duyarlılık oranı %95.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, *K. pneumoniae* izolatları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı %88.1; meropenem dirençli *K. pneumoniae* izolatları arasındaki duyarlılık oranı %67.9 olarak bulunmuştur<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatları arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı

EUCAST kriterlerine göre %80 iken, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında %75 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki karbapenem dirençli izolatlar arasında sefiderokole duyarlılık oranlarının Mushtaq ve ark.<sup>(15)</sup> tarafından yürütülen çalışmadaki oranlara yakın olduğu görülmektedir. Mushtaq ve ark.<sup>(15)</sup> tarafından yürütülen çalışmaya 305 adet karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı dâhil edilmiş; izolatların %78.7'sinin sefiderokol MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (EUCAST kriterlerine göre duyarlı); %92.1'inin sefiderokol MİK değeri  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$  (CLSI kriterlerine göre duyarlı) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, NDM karbapenemaz üreten izolatlar arasında sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %41 iken, OXA-48 benzeri enzim üreten izolatlar arasında %92.9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde; NDM karbapenemaz üreten izolatlar arasında sefiderokole duyarlılık oranı, OXA-48 üreten izolatlarla kıyasla düşük bulunmuştur (EUCAST kriterlerine göre sırasıyla %45.5 ve %87.8).

Rolston ve ark.<sup>(16)</sup> tarafından yürütülen bir çalışmada, GSBL üreten 52 *E. coli* izolatının tamamının sefiderokol MİK değeri  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$  (CLSI kriterlerine göre duyarlı) iken, 49'unun (%94.2) MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (EUCAST kriterlerine göre duyarlı) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, GSBL üreten 37 *K. pneumoniae* izolatının 36'sının sefiderokol MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , birisinin MİK değeri  $> 64$   $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanmış, bu izolatlar arasındaki sefiderokol duyarlılık oranı hem EUCAST hem de CLSI kriterlerine göre %97 olarak bulunmuştur<sup>(16)</sup>. Kresken ve ark.<sup>(17)</sup> tarafından yürütülen çalışmada, GSBL üretmeyen 129, GSBL üreten 17 olmak üzere toplam 146 *Enterobacterales* izolatının 140'ının (%95.9) sefiderokol MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (EUCAST kriterlerine göre duyarlı) olarak bulunmuştur. GSBL üretmeyen 129 izolatın 128'inin (%99.2) sefiderokol MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (EUCAST kriterlerine göre duyarlı) iken, GSBL üreten 17 izolatın 12'sinin (%70,6) MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  (EUCAST kriterlerine göre duyarlı) olarak bulunmuştur<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda, GSBL üreten 60 izolat arasında sefiderokol duyarlılık oranı EUCAST kriterleri kullanıldığında %86.7'dir.

Çalışmamıza dâhil edilen NDM karbapenemaz üreten izolat sayısının sınırlı olması, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, NDM karbapenemaz üreten izolatlar arasında EUCAST kriterlerine göre sefiderokol duyarlılık oranının %50'nin altında olması dikkat çekicidir. NDM karbapenemaz üreten daha fazla izolatın kullanıldığı çalışmaların yapılması, çalışmamızın sonuçlarının doğrulanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda, OXA-48 üreten *E. coli* izolatları arasında EUCAST kriterlerine göre sefiderokol duyarlılık oranının (%73.3), OXA-48 üreten *K. pneumoniae* izolatlarına kıyasla (%96.2) düşük olduğu dikkati çekmektedir. Oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da p değerinin (0.051) sınırdaki olduğu görülmüştür. OXA-48 üreten daha fazla sayıda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatının dâhil edileceği çalışmalarda, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sefiderokol direnç sınır değerlerinin EUCAST ve CLSI rehberlerinde farklı olması nedeniyle, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla yapılan kıyaslamalar sırasında, çalışmalarda esas alınan rehberler göz önünde bulundurulmalıdır. Sefiderokol, hem EUCAST hem de CLSI kriterlerine göre, çalışmamızdaki GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatları ile OXA-48 karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarına karşı yüksek etkinlik göstermiştir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için sefiderokolün tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

### Teşekkür

İstatistiksel analiz için Dr. Arzu Mirza ve Dr. Uğur Toprak'a teşekkür ederiz.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Başkent Üniversitesi, Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından (10.02.2022 tarih ve DA22/08 No.) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklenmiştir.

**Ethics Committee Approval:** This study was conducted with the approval of Baskent University, Medicine and Health Sciences Committee (02.10.2022; DA22/08).

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

**Funding:** Research funding of Baskent University.

### KAYNAKLAR

1. Özinel MA. *Enterobacteriaceae*. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). 'Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Etkenlere Göre Enfeksiyonlar' kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2126-36.
2. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* (focus on extended spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(2):199-210. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.763030>
3. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 2017;8(4):460-9. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>
4. WHO. World Health Organization. [<https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>] (Erişim tarihi: 03 Haziran 2022).
5. US Food & Drug Administration. FDA approves new antibacterial drug to treat complicated urinary tract infections as part of ongoing efforts to address antimicrobial resistance. 2019. [<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibacterial-drug-treat-complicated-urinary-tract-infections-part-ongoing-efforts>] (Erişim tarihi: 07 Haziran 2022).
6. Simner PJ, Patel R. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing considerations: the Achilles' heel of the trojan horse? *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e00951-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00951-20>
7. European Medicines Agency. Fetcroja. [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetroja#overview-section>] (Erişim tarihi: 09 Haziran 2022).
8. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8(4):1-15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>

9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
10. İnce G, Mirza HC, Üsküdar Güçlü A, et al. Comparison of in vitro activities of plazomicin and other aminoglycosides against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12):3192-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab331>
11. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [<https://www.eucast.org>] (Erişim tarihi: Haziran 2022).
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31<sup>th</sup> ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
13. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 2020;54(12):1215-31. <https://doi.org/10.1177/1060028020929988>
14. Stracquadanio S, Torti E, Longshaw C, et al. In vitro activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative pathogens from a range of infection sources: SIDERO-WT-2014-2018 studies in Italy. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:390-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.019>
15. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01582-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01582-20>
16. Rolston KVI, Gerges B, Shelburne S, et al. Activity of cefiderocol and comparators against isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):e01955-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01955-19>
17. Kresken M, Korte-Berwanger M, Gatermann SG, et al. In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106128. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106128>