

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN İZOLE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ PSEUDOMONAS VE KLEBSIELLA SUŞLARININ SEFTAZİDİM/AVİBAKTAM DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI

*Determination of Ceftazidime/Avibactam Susceptibilities of Carbapenem-Resistant
Pseudomonas and Klebsiella Strains Isolated From Intensive Care Unit*

Ayşegül TUNA¹  Hatice BULUT¹ 

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Giderek artan antibiyotik direnci ile, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi gram negatif patojenlerin tedavisi zorlaşmakta, mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu nedenle dirençli suşlara etkili olabilecek yeni antibiyotikler geliştirilmektedir. Seftazidim/avibaktamın serin karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerde etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada yoğun bakımdaki hastalardan izole edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* suşlarında seftazidim/avibaktam, aminoglikozid (amikasin) ve florokinolon (siprofloksasin) duyarlılığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarından karbapenem dirençli olan 43 izolat çalışmaya dahil edildi. Disk difüzyon testi ile seftazidim/avibaktam duyarlılıklarına bakıldı. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre yorumlandı. İstatistiksel analiz için the statistical package for the Social Sciences version 24.0 (IBM SPSS Inc, Chicago) kullanıldı.

Bulgular: Karbapenem dirençli 33 *Klebsiella spp.* ve 10 *Pseudomonas spp.* suşunun tümünde seftazidim/avibaktam duyarlılığı saptandı. *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarında aminoglikozit (amikasin) direnci sırasıyla %42.4 ve %50, florokinolon (siprofloksasin) direnci ise sırasıyla %6 ve %40 olarak belirlendi.

Sonuç: Komplike üriner sistem enfeksiyonu, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, sağlık bakımı ilişkili pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonilerin tedavisinde kullanımı önerilen seftazidim/avibaktamın çalışmamızda saptanan duyarlılık paterni nedeniyle karbapenemaz üreten suşlarda (metallobetalaktamazlar hariç) birincil tedavi seçeneği olması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seftazidim/avibaktam, karbapenemaz, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Objective: Increasing antibiotic resistance makes treatment of Gram-negative pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella spp.* difficult and increases mortality and morbidity. Therefore, new antibiotics that can be effective against resistant strains are being developed. The efficacy of ceftazidime/avibactam has been proven in Gram negative bacteria producing serine carbapenemase. In this study, we aimed to evaluate ceftazidime/avibactam, aminoglycoside, fluoroquinolone susceptibility in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella spp.* isolated from intensive care unit patients.

Material and Methods: Between September 2022 and June 2023, 43 carbapenem resistant *Klebsiella spp.* and *Pseudomonas spp.* strains isolated from patients hospitalized in the intensive care unit were included in the study. Ceftazidime/avibactam susceptibilities were determined by disk diffusion test. The results were interpreted according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing criteria. The statistical package for the Social Sciences version 24.0 (IBM SPSS Inc, Chicago) was used for statistical analysis.

Results: Ceftazidime/avibactam susceptibility was detected in all 33 carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* and 10 *Pseudomonas spp.* strains. Aminoglycoside resistance in *Klebsiella spp.* and *Pseudomonas spp.* was 42.4% and 50%, respectively, and fluoroquinolone resistance was 6% and 40%, respectively.

Conclusion: Ceftazidime/avibactam, which is recommended for the treatment of complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections, healthcare-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia, is recommended to be the primary treatment option for carbapenemase-producing strains (except metallobetalactamases) due to the susceptibility pattern found in our study.

Keywords: Ceftazidime/avibactam, carbapenemase, antibiotic resistance



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905380270138

Geliş Tarihi / Received: 23.06.2023

Dr. Ayşegül TUNA

E-posta / E-mail: draaslan87@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 03.11.2023

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıklarında antibiyotiğe direnç nedeniyle gelişen tedavi yanıtınlığı ve buna bağlı ölüm oranları her geçen gün daha da artmaktadır (1). *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi gram negatif fırsatçı patojenler sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlara sebep olurlar ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde görülen bu enfeksiyonlar patojenlerin dirençli olması halinde yüksek morbidite ve mortalite gösterir (2).

Bakterilerde görülen intrinsek faktörler, gen mutasyonları ve gen transferleri antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde önemli rol oynar (3). Karbapenemler dirençli Gram negatif bakterilerde önemli bir tedavi seçeneği olsa bile karbapenem dirençli suşların sıklığı artmaktadır. *Pseudomonas* suşlarında görülen dış membran porin OprD'yi kodlayan gen mutasyonu, efflux pompaları karbapenem direncinden sorumludur (2). Karbapenem direncine ek olarak MDR ve XDR fenotipik özelliğe sahip kolonilerin metallobetalaktamazları (MBL) ve aminoglikozit modifiye edici enzimleri de üretebildiği bilinmektedir (4).

Yeni bir non-β-laktam diazabisikloktan olan β-laktamaz inhibitörü avibaktam (AVI), A, C ve D sınıfı serin β-laktamazlara geri dönüşümlü kovalent bileşikler oluşturarak enzim aktivitesini inhibe etmektedir (5). Ancak Zn varlığı ile karakterize MBL'ler AVI tarafından inhibe edilmezler. Bu nedenle serin karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerde seftazidim/avibaktam (CAZ/AVI) etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir (6). Ancak klinik kullanımı artıktıkça ekspresyonu artmış β-laktamaz varyantları, dış membran proteinlerinde (OMP) mutasyonlar, karbapenemaz üreten *Klebsiella* suşlarında görülen seftazidime affinitesi artmış hidroliz enzimleri tedaviye karşı gelişen direnç mekanizmalarını oluşturmaktadır (7-9).

Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin lokal epidemiyolojisini anlamak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (10). Bu çalışmada amacımız hastanemiz yoğun bakımından gelen örneklerde bulunan

karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin CAZ/AVI, aminoglikozit ve florokinolon (siprofloksasin) duyarlılıklarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eylül 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan laboratuvarımıza gönderilen 859 adet kan, idrar ve trakeal aspirat gibi klinik örneklerde üreyen 252 bakteri izolatu retrospektif olarak incelendi. Bu izolatlardan 53 tanesi *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşlarına aitti. Suşların BD Phoenix™ otomatize tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçları retrospektif taranarak ertapenem, imipenem veya meropenemden en az birine karşı direnç saptanan 43 suş karbapenem dirençli kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Bu izolatların florokinolon (siprofloksasin) ve aminoglikozit (amikasin) duyarlılıkları BD Phoenix™ otomatize bakteri identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçları retrospektif olarak taranarak kaydedildi. İzolatlara ait dondurulmuş stoklar kültürlendi ve her numunede 10⁸ CFU/ml bakteri elde edebilmek için 0.5 Mcfarland bulanıklık derecesinde steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyonları hazırlandı (11). Disk difüzyon testi için Müller Hinton Agara süspansiyonlar steril pamuklu çubuklar ile ekildi. Steril pensetle seftazidim/avibaktam diskleri yerleştirildi ve 24 saat boyunca 35± 2°C' de inkübe edildi. İnhibisyon zonlarının çapları cetvelle ölçüldü ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlandı (12). Çalışma iki kez tekrarlandı.

İstatistiksel analiz için the statistical package for the Social Sciences version 24.0 (IBM SPSS Inc, Chicago) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analiz için frekans hesaplandı ve yüzde değeri kullanıldı. Suşlar arasındaki antibiyotik duyarlılığı Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlendi.

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu tarafından

onaylanmıştır (Tarih: 27.09.2023, karar no: 2023.09.09).

BULGULAR

Retrospektif olarak taranan 53 suşun 42 tanesi *Klebsiella spp.*, 11 tanesi *Pseudomonas spp.* idi. *Klebsiella* suşlarının %78.5'i (n=33), *Pseudomonas* suşlarının %90.9'u (n=10) olmak üzere toplamda %81.13 (n=43) karbapenem direnci mevcuttu. Suşların

aminoglikozit grubundan amikasin, florokinolon grubundan siprofloksasin ve CAZ/AVI duyarlılıkları Tablo 1'de verildi. Çalışmaya dahil edilen karbapenem dirençli tüm suşlarda CAZ/AVI duyarlılığı saptandı. İki bakteri arasında aminoglikozit duyarlılıklarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.676). *Pseudomonas* türleri anlamlı olarak siprofloksasine daha duyarlı bulundu (p=0.007). Bakterilerde karbapenem direncine en sık florokinolon (siprofloksasin) direncinin eşlik ettiği saptandı (%86.1).

Tablo 1: Türlerle göre saptanan antibiyotik dirençleri.

	Aminoglikozit (Amikasin) n (%)	Florokinolon (Siprofloksasin) n (%)	Seftazidim/Avibaktam n (%)
<i>Klebsiella spp</i>	19 (%57.5)	31 (%93.9)	0 (%0)
<i>Pseudomonas spp</i>	5 (%50)	6 (%60)	0 (%0)
Toplam	24 (%55.8)	37 (%86)	0 (%0)

TARTIŞMA

Bu çalışmada bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda etken olarak kabul edilen 43 adet karbapenem dirençli gram negatif bakterinin CAZ/AVI ve diğer antibiyotik gruplarına yönelik duyarlılık oranları saptanmıştır.

Xin Liao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %87.5 olarak saptanan karbapenem direnç oranlarının yıllara göre artış göstermediği azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (13). Çalışmamızda bu oran %81.13 olarak saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada florokinolon direnci %20 olarak saptanmış ve ampirik tedavide kullanımı önerilmiş olsa da çalışmamızda bulduğumuz %86.1 oranında florokinolon direnci nedeniyle ampirik tedavi seçeneği arasında florokinolon kullanımını önermemekteyiz. Gram negatif bakterilerde florokinolon kullanımına bağlı çoklu ilaç direnci gelişimi görüldüğü için florokinolon kullanımından kaçınma ve diğer ampirik ajanlara dönmenin en güvenilir yaklaşımlardan biri olduğu düşünülmektedir (14). Amikasin direnci de özellikle *Pseudomonas* suşlarında saptanan çoklu ilaç kullanımına bağlı stres evrim teorisini destekler niteliktedir. Lucchetti-Miganeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastane

ortamında antibiyoterapi kullanımının tetiklediği *Pseudomonas* direnç evrimi gösterilmiştir (15).

Yatan hastalarda yapılan bir çalışmada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azalması, antibiyotik verilme süresinin kılalmasını bakterilerde direnç gelişiminin önüne geçtiği saptanmıştır (16). Seftazidim/avibaktamın alternatif bir terapötik ajan olarak kullanılmasını takiben klinik pratikte CAZ/AVI dirençli suşların çoğalmasına neden olduğu gösterilmiştir (8). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dünya çapındaki sürveyans verileri incelenmiş ve sadece *Pseudomonas aeruginosa* için %2-18.8 arasında CAZ/AVI'ye yönelik direnç saptanmıştır (17). Bilgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karbapenem dirençli 46 *Klebsiella* suşunda %13 CAZ/AVI direnci saptanmıştır (18). Shields ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda enfeksiyona neden olan meropenem dirençli karbapenemaz üreten *Klebsiella spp.* tedavisinde CAZ/AVI kullanımından sonra aynı hastaların tekrarlayan enfeksiyonlarında CAZ/AVI dirençli meropenem duyarlı *Klebsiella spp.* saptanması CAZ/AVI'nın antibiyotik direnç geni üzerinde hem olumlu hem olumsuz etkilerini göstermektedir (8,19). Çalışmamızda ise CAZ/AVI'ye bağlı direnç saptanamamasının Arcari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi daha önce bu antibiyotikle

karşılaşmamış naiv suşlara bağlı olduğu düşünülmektedir (20).

Hoşbul ve arkadaşlarının yaptığı 100 pseudomonas suşuna ait duyarlılık sonuçları sırasıyla kolistin ve CAZ/AVI için %100 ve %90 olarak saptanmıştır (21). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından komplike üriner sistem enfeksiyonu, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, sağlık bakımı ilişkili pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonilerin tedavisinde kullanımı önerilen CAZ/AVI'ların meropenem, kolistin ve tigesiklin kombinasyonları ile tedaviye göre daha düşük mortalite oranına sahip olduğu bilinmektedir (22-24). Camargo ve arkadaşları ile Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kolistin ve karbapenem kombinasyonu dahil alternatif tedavilere cevap vermeyen olguların CAZ/AVI ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği ve mikrobiyolojik kür elde edildiği gözlemlenmiştir (25,26). Bu nedenle çalışmamızda saptanan duyarlılık paterni nedeniyle karbapenemaz üreten suşlarda (metallobetalaktamazlar hariç) birincil tedavi seçeneği olması önerilmektedir. Köle ve arkadaşlarının Klebsiella suşları ile yaptığı çalışmada CAZ/AVI+meropenem ile CAZ/AVI+kolistin kombinasyonlarında da invitro antibakteriyel sinerjistik etki saptanmıştır (27). Seftazidim/avibaktam ile kolistin, meropenem gibi eski antibiyotiklerin akılcı kullanımı enfeksiyon kontrolü ve akılcı ilaç yönetiminin önemli kısmını oluşturmaktadır (28). Bu nedenle yapılacak in vivo çalışmalar ile farklı direnç genlerine sahip bakterilerde CZA/AVI'nin kombinasyonları ile antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi önerilir. Çalışmamızın en önemli sınırlaması antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilirken polimeraz zincir reaksiyonu veya tüm genom dizilimi gibi moleküler test kullanılmadığı için genotip analizinin yapılamamasıdır. Daha önce CAZ/AVI kullanımı olmayan tek merkezli bir çalışma olması nedeni ile CAZ/AVI'ye yönelik gelişen ve gelişebilecek direnç mekanizmaları değerlendirilememiştir. Çalışmaya sadece karbapenem direncine sahip olan bakteri suşlarının seçilmesi çalışmaya dahil edilen bakteri tür sayısını azaltmıştır.

Bu nedenle *E. coli*, *E. aeruginosa* gibi diğer enterobakterlerin direnç oranları bilinmemektedir.

Yerel epidemiyoloji ve antibiyoterapi duyarlılıklarının sürveyansı ile ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi enfeksiyonla mücadelede önemli bir basamağı oluşturur. Dar spektrumlu antibiyotik kullanımının artması antibiyotik kullanımına bağlı gelişen direnç mekanizmalarını da en aza indirir. Antibiyotik dirençlerinin düzenli olarak incelenmesi gelecekteki antibiyotik tercihlerimizi belirlemesi açısından önem arz etmektedir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama: AT; Analiz/Yorum: AT; Veri Sağlama: HB; Yazım: AT; Gözden Geçirme ve Düzeltme: HB; Onaylama:HB.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2023.09.09, Tarih: 27.09.2023).

KAYNAKLAR

1. Sakurai A, Dinh AQ, Hanson BM, Shropshire WC, Rizvi SA, Rydell Ket al. Evolving landscape of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at a single centre in the USA. JAC Antimicrob Resist. 2023;5(3):dlad070.
2. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol. Rev. 2009;22(4):582-610.
3. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Drug Resist Updat. 2015;21-22:41-59.
4. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009;58(Pt 9):1133-48.

5. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors Nat Rev Microbiol. 2019;17(5):295-306. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2019;17(7):459-460.
6. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections. Drugs. 2018;78(6):675-92.
7. Giddins MJ, Macesic N, Annavaiah MK, Stump S, Khan S, McConville TH et al. Successive emergence of ceftazidime-avibactam resistance through distinct genomic adaptations in blaKPC-2-harboring *Klebsiella pneumoniae* sequence type 307 isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(3):e02101-17.
8. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e02097-16.
9. Mueller L, Masseron A, Prod'Hom G, Galperine T, Greub G, Poirel L et al. Phenotypic, biochemical and genetic analysis of KPC-41, a KPC-3 variant conferring resistance to ceftazidime-avibactam and exhibiting reduced carbapenemase activity. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(12):e01111-19.
10. Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. Geographic patterns of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Asia-Pacific Region: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) Program, 2015-2019. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(2):e0200021.
11. Park JM, Kwon M, Hong KH, Lee H, Yong D. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-recommended rapid antimicrobial susceptibility testing of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. Ann Lab Med. 2023;43(5):443-50.
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1, 2023. Erişim Tarihi: 28/07/2023 Erişim Adresi: <http://www.eucast.org>.
13. Liao JX, Appaneal HJ, Menon A, Lopes V, LaPlante KL, Caffrey AR. Decreasing antibiotic resistance trends nationally in gram-negative bacteria across United States Veterans Affairs Medical Centers, 2011-2020. Infect Dis Ther. 2023;12(7):1835-48.
14. FDA. Drug safety communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. Press release. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2016.
15. Lucchetti-Miganeh C, Redelberger D, Chambonnier G, Rechenmann F, Elsen S, Bordi C et al. *Pseudomonas aeruginosa* genome evolution in patients and under the hospital environment. Pathogens. 2014;3(2):309-40.
16. Dieringer TD, Furukawa D, Graber CJ, Stevens VW, Jones MM, Rubin MA, et al. Inpatient antibiotic utilization in the Veterans' Health Administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(6):751-3.
17. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27.
18. 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.
19. Oliva A, Campogiani L, Savelloni G, Vitale P, Lodi A, Sacco F et al. Clinical characteristics and outcome of Ceftazidime/Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A retrospective, observational, 2-center clinical study. Open Forum Infect Dis. 2023;10(7):ofad327.

20. Arcari G, Oliva A, Sacco F, Di Lella FM, Raponi G, Tomolillo D et al. Interplay between *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-31 and KPC-3 under treatment with high dosage meropenem: a case report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(3):495-500.
21. Hoşbul T. , Aydoğan C. N. , Kaya S. , Bedir O. , Özcan H. , Gümrall R. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *İst Tıp Fak Derg.* 2022; 85(3):355-61.
22. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 2016;63(2):234-41.
23. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz522.
24. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):163-71.
25. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragon L, Pérez-Cardona A, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5903-8.
26. Wu G, Abraham T, Lee S. Ceftazidime-Avibactam for treatment of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1147-8.
27. Köle M, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B. Seftazidim-Avibaktam, Meropenem ve Kolistinin 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):230-50.
28. Akalın H. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisi. Görenek L, editör. *Karbapenem Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023;45-60.