

## VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ ETKENİ KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATLARINDA SEFTAZİDİM-AVİBAKTAMIN *IN VITRO* ETKİNLİĞİ

Neslihan ARICI<sup>1</sup>, Nilgün KANSAK<sup>1</sup>, Rıza ADALETİ<sup>1</sup>, Sümeyye İLHAN<sup>1</sup>, Rumeysa ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Seniha ŞENBAYRAK<sup>2</sup>, Sebahat AKSARAY<sup>3</sup>

N. Arıcı:0000-0003-4788-0044, N. Kansak:0000-0002-1117-3906, R. Adaleti:0000-0001-9576-6794, S. İlhan:0009-0005-4865-4358, R. Özdemir:0009-0002-7843-7133, S. Şenbayrak:0000-0002-4983-6613, S. Aksaray:0000-0002-0552-1337

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### Öz

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı en ciddi enfeksiyonlardan biridir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde VİP etkeni olarak izole edilmiş karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliğini saptamaktır. Endotrakeal aspirat (ETA) tarama örneklerinde etken mikroorganizma ile kolonizasyon sıklığı, VİP ile ilişkili risk faktörleri ve hasta sağ kalım sonuçlarının belirlenmesi de amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi YBÜ'nde yatan ve 48 saatten daha fazla mekanik ventilasyon desteği görmüş ve VİP tanısı almış hastalar ve ETA örnekleri dahil edildi. Suşların identifikasyonunda MALDI-TOF (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile belirlenerek, dirençli bulunan suşlar ayrıca gradiyent difüzyon yöntemi (MIC strip, Liofilchem, İtalya) ile çalışıldı. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalara ait mikrobiyolojik veriler laboratuvar iletişim sistemi üzerinden, klinik bilgiler ise hastane iletişim sisteminde yer alan elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Çalışmaya VİP gelişen ve örneklerinden karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (n=18) ve *P. aeruginosa* (n=22) izole edilen 40 hasta dahil edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının %22.2'si, *P. aeruginosa* izolatlarının ise %86.4'ü seftazidim-avibaktama dirençli bulundu. *K. pneumoniae* üremesi olan hastaların %16.6'sında, *P. aeruginosa* üremesi olanların %31.8'inde süreyans ETA örneklerinde aynı etkenlerle kolonizasyon varlığı saptandı. VİP öncesi, en sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görüldü. *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite %83.4 iken, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %95.5 idi.

Çalışmamızda karbapenem dirençli *P.aeruginosa* izolatlarında belirlenen yüksek direnç oranının da işaret ettiği gibi, son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim- avibaktamın, ciddi enfeksiyonlarda zamanında ve etkin kullanımı için, düzenli direnç takibininin yapılması gereklidir. Ayrıca kolonizasyonu saptamada süreyans ETA kültürlerinin alınması, olası VİP etkeni mikroorganizmaların önceden bilinmesi için önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, karbapenem dirençli *P.aeruginosa*, seftazidim-avibactam, ventilatör ilişkili pnömoni

**İletişim adresi:** Neslihan Arıcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL  
GSM: (0553) 349 66 80

e-posta: drnesliarici@gmail.com

Received/Geliş: 13.08.2023 Accepted/Kabul: 22.08.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

**Atıf/Cite as:** Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, İlhan S, Özdemir R, Şenbayrak S, Aksaray S. Ventilator ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliği. ANKEM Derg. 2023;37(2):57-64.

**ABSTRACT****In Vitro Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates as Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most serious infections encountered in the intensive care unit (ICU). The aim of this study is to determine the in vitro efficacy of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates isolated in our hospital as VAP agents. It also aimed to determine the frequency of colonization with the causative microorganism in endotracheal aspirate (ETA) screening samples, risk factors associated with VAP, and patient survival results.

In this retrospective study, patients who were hospitalized in Haydarpaşa Numune Hospital ICU between September 2021 and December 2022 and received mechanical ventilation support for more than 48 hours and were diagnosed with VAP and ETA samples were included. MALDI-TOF (VITEK-MS, bioMérieux, France) method was used for the identification of the strains, and the VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) was used for the determination of antibiotic susceptibility.

Ceftazidime-avibactam susceptibility was determined by disk diffusion method, resistant strains were also studied using gradient diffusion method (MIC strip, Liofilchem, Italy). The antibiotic susceptibility of the strains was evaluated according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Microbiological data of the patients were obtained from the laboratory communication system, and clinical information was obtained from the electronic medical records in the hospital communication system.

Forty patients who developed VIP and with carbapenem resistant *K. pneumoniae* (n=18) and *P. aeruginosa* (n=22) isolated from their specimens included in the study. 22.2% of *K. pneumoniae* isolates and 86.4% of *P. aeruginosa* isolates were found resistant to ceftazidime-avibactam. Colonization with the same agents was detected in the surveillance ETA samples in 16.6% of the patients with *K. pneumoniae* and in 31.8% of those with *P. aeruginosa*. Before VAP, the most commonly used antibiotics were meropenem and piperacillin-tazobactam. While mortality was 83.4% in patients with *K. pneumoniae*, it was 95.5% in those with *P. aeruginosa*.

As indicated by the high resistance rate determined in carbapenem resistant *P.aeruginosa* isolates in our study, regular resistance follow-up is required for timely and effective use of ceftazidime-avibactam, one of the last-choice antibiotics, in severe infections used in ICU. In addition, surveillance ETA cultures are important in detecting colonization, in order to predict possible VAP causative microorganisms.

**Keywords:** carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, carbapenem-resistant *P.aeruginosa*, ceftazidime-avibactam, ventilator-associated pneumonia

**GİRİŞ**

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), 48 saatlik endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon sonrasında gelişen yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı en yaygın ve ciddi enfeksiyonlardan biridir<sup>(1,19)</sup>. YBÜ hastalarında, hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde dirençli mikroorganizmalar ile orofaringeal kolonizasyon oranları yüksektir<sup>(4,18)</sup>. Bu organizmaların akciğerlere aspirasyonu ana enfeksiyon yoludur. Endotrakeal entübasyon, orofaringeal floranın aspirasyonunu kolaylaştıran bir risk faktörü olduğu gibi, aynı zamanda biyofilm oluşturabilen mikroorganizmalar için bir rezervuar görevi de görmektedir<sup>(3,15)</sup>.

VIP enfeksiyonlarında mortalite oranı %20 ile %50 arasında değişmekte, çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin neden olduğu durumlarda bu oran %75'e ulaşabilmektedir<sup>(1)</sup>. Bu yüzden hedefe yönelik tedavinin doğru ve hızlı uygulanması hayati önem taşımaktadır. VIP etkeni patojenlerin dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları coğrafi bölgeye ve sağlık kuruluşuna göre farklılık göstermektedir. Bu yüzden ampirik antibiyotik tedavileri yerel verilere göre seçilmelidir. Ülkemizde Gram negatif bakteriler, özellikle karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*, VIP enfeksiyonlarında saptanan etkenlerin başında gelmektedir<sup>(5,10,14,23)</sup>. Bu bakterilerde karbapenemlere karşı dirençte dünya çapında artışlar gözlemlenmekte ve bu durum tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır<sup>(1)</sup>. Bu tür enfeksiyonların tedavisi için geliştirilmiş yeni bir antibiyotik kombinasyonu olan seftazidim-avibaktam (CAZ-AVİ), Grup A ve D sınıfı beta-laktamazlara etki gösterirken, Grup B'ye (metallobetalaktamaz) etkisizdir. Kullanıma girdiğinden bu yana, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında dünya çapında giderek artan oranda seftazidim-avibaktam direnci bildirilmektedir<sup>(7,19,21,22)</sup>.

Ülkemizde de karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* 'nın etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılmakta olan seftazidim-avibaktamın *in vitro* duyarlılığı ile ilgili bazı çalışmalar<sup>(2,8,9,16,17)</sup> bulunmakla birlikte, VIP etkeni olarak izole edilmiş, karbapenem dirençli veya aşırı ilaca direnç gösteren (XDR) izolatlar ile yapılan çok az çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amaçlarından biri, hastanemizde VIP etkeni olarak izole edilmiş karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliğini belirlemek ve yerel antimikrobiyal sürveyans epidemiyolojisine katkı sağlamaktır. Çalışmamızda ayrıca, VIP gelişmeden önce endotrakeal aspirat tarama örneklerinde etken mikroorganizma ile kolonizasyon sıklığı, VIP gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri ve hasta sağ kalım sonuçları da araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi YBÜ'nde yatan, endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremesi olup, CAZ-AVİ duyarlılık testi çalışılan ve klinik olarak VIP tanısı almış hastalar dahil edildi. VIP tanısı, Amerika Hastalık Koruma ve Kontrol (CDC) kriterlerine göre yapıldı<sup>(3)</sup>. Tekrarlayan VIP gelişen olgularda sadece ilk epizod çalışmaya dahil edildi. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ETA örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve Mac-Conkey agara ekilerek normal atmosfer ortamında; steril serum fizyolojik ile 1:10 sulandırım ile çikolatamsı agara kantitatif ekim yapılarak, %5 karbondioksitli ortamda, 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Gram boyamada lökosit görülmeiyip, ETA kültüründe bakteri üremesi olan ancak enfeksiyon bulgusu olmayan hastaların örnekleri kolonizasyon olarak değerlendirildi. Koloni sayısı  $\geq 10^5$  CFU/ml olan, Gram boyamasında 10'dan az epitel, 25'den fazla lökosit (nötrofil) görülen ve Gram boyama ile uyumlu üreme tespit edilen izolatlar anlamlı olarak değerlendirildi<sup>(13)</sup>. Üreyen suşların identifikasyonunda matriks aracılı lazer dezorbsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı, 14 mikrogramlık diskler (Bioanalyse, Türkiye) kullanılarak standart disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Seftazidim-avibaktam dirençli bulunan suşlar, ayrıca gradiyent difüzyon yöntemi (MIC strip, Liofilchem, İtalya) ile çalışıldı. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi<sup>(6)</sup>.

Hastalara ait, mekanik ventilasyon süreleri, VIP tanısı öncesi kullandığı antibiyotikler, aynı bakteri ile ETA örneklerinde kolonizasyon varlığı, entübasyon ile ETA kültür pozitifliği arasında geçen süre, aynı etkenin VIP sonrası başka kültürlerinde saptanıp saptanmadığı, toplam YBÜ yatış süresi ve sağ kalım sonuçları da araştırıldı. Hastalara ait mikrobiyolojik veriler laboratuvar iletişim sistemi üzerinden, klinik bilgiler ise hastane iletişim sisteminde yer alan elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

## BULGULAR

Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında, çalışma kriterlerine uygun toplam 40 adet VIP tanısı almış ve etkenin karbapenem dirençli *K. pneumoniae* veya *P. aeruginosa* olduğu hasta tespit edilmiştir. VIP tanısı almış 40 hastanın 22'si erkek, 18'i kadın ve yaş ortalaması 73 (25-95) olarak bulunmuştur. ETA kültür pozitifliği saptanmadan önce antibiyotik kullanım oranı, *K. pneumoniae* üremesi olanlarda %44.4, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %91.0 olarak saptanmıştır. VIP tanısı öncesi, en sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görülmüş, ortalama antibiyotik kullanım süresi her iki izolat için 21 gün olarak saptanmıştır.

Hastaların ETA örneklerinde 18'i *K. pneumoniae*, 22'si *P. aeruginosa* olarak tanımlanan toplam 40 izolat çalışmat-maya alınmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının %72.2'si, *P. aeruginosa* izolatlarının %68.1'i aşırı ilaca dirençli (XDR) bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının %22.2'sinde, *P. aeruginosa* izolatlarının ise %86.4'ünde seftazidim-avibaktama direnç saptanmıştır. İzolatların diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında %77.8 oranında amikasine, %94.4 oranında siprofloksasine; *P. aeruginosa*'da ise %95.4 oranında amikasine, %54.5 oranında siprofloksasine direnç gözlenmiştir.

*K. pneumoniae* üremesi olan hastaların %16.6'sında, *P. aeruginosa* üremesi olanların %31.8'inde VİP tanısı öncesi sürveyans amaçlı alınan ETA örneklerinde aynı etkenlerle kolonizasyon varlığı (polimorf nüveli lökosit yok, koloni sayısı küçük  $<10^5$  cfu/ml) saptanmıştır. ETA kültürlerinde anlamlı üreme saptanmadan önce, 5 gün ve üzeri süre mekanik ventilasyon alma oranı, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremeli hastalar için sırasıyla %88.9 ve %100 olarak bulunmuştur (Tablo 2). *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremesi olan hastaların üçünün idrar ve kan kültürlerinde, *P. aeruginosa* üremesi olanların birinin kan kültüründe, VİP tanısı sonrası aynı etkenler tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite %83.4 iken, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %95.5 olarak bulunmuştur.

**Tablo 1.** VİP etkeni karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları [n (%)].

Antibiyotik	<i>K. pneumoniae</i>						<i>P. aeruginosa</i>					
	S		I		R		S		I		R	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amoksisilin-klavulanat	0	0.0	0	0.0	18	100.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Seftriakson	0	0.0	0	0.0	18	100.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Seftazidim	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Sefepim	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Piperasilin-tazobaktam	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Gentamisin	4	22.2	0	0.0	14	77.8	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Amikasin	4	22.2	0	0.0	14	77.8	1	4.5	0	0.0	21	95.5
Siprofloksasin	1	5.6	0	0.0	17	94.4	0	0.0	10	45.5	12	54.5
Seftazidim-avibaktam	14	77.8	0	0.0	4	22.2	3	13.6	0	0.0	19	86.4

**Tablo 2.** Hastalara ait demografik, klinik ve sağ kalım verilerinin üreyen mikroorganizma türüne göre dağılımı.

Özellik	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)		<i>P. aeruginosa</i> (n=22)	
	n	%	n	%
<b>Yaş</b>				
<65	3	16.7	4	18.1
≥65	15	83.3	18	81.9
<b>Komorbidite</b>				
Var	15	83.3	17	77.2
Yok	3	16.7	5	22.8
<b>Antibiyotik kullanım öyküsü (Karbapenem dahil)</b>				
Var	8	44.4	20	91.0
Yok	10	55.6	2	9.0
<b>Mekanik ventilasyon (MV) süresi</b>				
<5 gün	2	11.1	0	0
≥5 gün	16	88.9	22	100
<b>MV ile anlamlı ETA üremesi arasındaki süre</b>				
<5 gün	2	11.1	0	0
≥5 gün	16	88.9	22	100
<b>Aynı bakteri ile ETA kolonizasyonu</b>				
Var	3	16.6	7	31.8
Yok	15	83.4	15	68.2
<b>YBÜ Toplam Kalış Süresi</b>				
<7 gün	3	16.6	0	0
≥7 gün	15	83.4	22	100
<b>Sağkalım</b>				
Taburcu	3	16.6	1	4.5
Vefat	15	83.4	21	95.5

## TARTIŞMA

Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortalite oranları ve kısıtlı tedavi seçenekleri sebebiyle YBÜ hastaları için ciddi bir problem olmaya devam etmektedir<sup>(1,4)</sup>. Bu enfeksiyonlarda etken olarak sıklıkla karşılaşılan *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı geliştirilmiş ve 2015 yılında yurtdışında kullanıma giren seftazidim-avibaktam, ülkemizde Ekim 2019 tarihinde ruhsat almış ve karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin etken olduğu VİP olgularında kullanılmaya başlamıştır. Yurtdışında daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda<sup>(11,20)</sup> hem *K. pneumoniae* hem de *P. aeruginosa* izolatları için seftazidim-avibaktama karşı oldukça yüksek duyarlılık sonuçları (%95-%99) elde edilmesine rağmen, son zamanlarda dünya genelinde bu antibiyotiğe karşı artan direnç dikkat çekmektedir. Kempf ve ark.<sup>(12)</sup> solunum yolu örneklerinden izole ettikleri karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ-AVİ direncini %19.6 bulurken, Ramadan ve ark.<sup>(19)</sup>'nın yaptıkları çalışmada VİP etkeni *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranı %79'a ulaşmıştır. Daha da önemlisi, Vietnam'da Vo ve ark.'na<sup>(22)</sup> ait güncel çalışmada VİP etkeni *K. pneumoniae* izolatlarının tamamının CAZ-AVİ'ye dirençli olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, VİP etkeni olarak ayırt etmeksizin çeşitli klinik örneklerden elde edilen *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ-AVİ direnci araştırılmış ve değerlerin kısa süre içinde %7.3'den %24'e yükseldiği gözlenmiştir<sup>(8,9,17)</sup>. Çalışmamızda, VİP tanısı almış hastaların ETA örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında saptadığımız %22.2 oranındaki CAZ-AVİ direnci önemli olup, literatürle uyumlu bulunmuştur. Artan CAZ-AVİ direnci *P. aeruginosa* izolatları için de geçerlidir. Daha önceki çalışmalarda düşük düzey CAZ-AVİ direnci gözlenmesine rağmen, son çalışmalar bu mikroorganizma için de CAZ-AVİ'nin etkinliğinin

azaldığını ortaya koymuştur. Türkiye'nin de dahil olduğu 2022 yılına ait ERACE-PA global sürveyans çalışmasında *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncinin %13-%66 arasında değiştiği belirtilmiştir<sup>(7)</sup>. Perez ve ark.<sup>(18)</sup>, İspanya, İtalya ve Yunanistan'ın dahil olduğu çok merkezli çalışmalarında, VIP tanılı hastalardan izole ettikleri *P. aeruginosa* suşlarında CAZ-AVİ direncini %22.6 bulmuşlardır. Torrens ve ark.'na<sup>(21)</sup> ait, ülkemizin de aralarında bulunduğu 11 farklı ülkenin yoğun bakım ünitelerinden elde edilen *P. aeruginosa* ile yapılan çalışmada da aşırı ilaca dirençli (XDR) suşlarda CAZ-AVİ direncinin %83'e yükseldiği görülmüştür. Vo ve ark.<sup>(22)</sup>, VIP etkeni *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncini %100 bulmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncini, Bilgin ve ark.<sup>(2)</sup> %7.7, Mirza ve ark.<sup>(16)</sup> %51.7 olarak bulmuşlardır. Biz çalışmamızda CAZ-AVİ direncini %86.4 olarak oldukça yüksek bir oranda saptadık. Oldukça endişe verici olan bu sonuç, izolatlarımızın YBÜ'de yatan VIP tanılı hastalara ait olmasının yanısıra, suşların yaklaşık %70'nin XDR fenotipinde olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, YBÜ'lerde sıklıkla görülen çapraz kontaminasyon bu dirençli bakterinin yayılmasında etkili olmuş olabilir. Bu durum, hastanemiz YBÜ'nde alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulama durumuna dikkati çekilmesi ve merkezimizde *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VIP olgularında CAZ-AVİ'nin etkin olmadığını göstermesi açısından önemlidir.

Şimdiye kadar, karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu VIP enfeksiyonlarıyla ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır<sup>(4,10,15,19,24)</sup>. Bunlardan biri olan antibiyotik kullanım öyküsü, her iki izolatu içeren Vo ve ark.'ına<sup>(22)</sup> ait çalışmada %57.6 olarak, Karataş ve ark.'na<sup>(10)</sup> ait çalışmada ise %45.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran, *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda %44.4, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda ise %91 olarak saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görülmüştür. Bu sonuç, önceki karbapenem maruziyetinin, hastalarda karbapenem dirençli izolatlarla enfeksiyon gelişme riskini arttırdığını gösteren diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur<sup>(15,24)</sup>.

Hem uzun süreli YBÜ'de yatış hem de antibiyotik kullanımının, hastaların üst solunum yolu ve endotrakeal tüplerinde çok ilaca dirençli bakterilerle kolonizasyonu arttırdığı bilinmektedir<sup>(4,19)</sup>. Bu bakterilerin alt solunum yollarına ulaşması, VIP enfeksiyonunun başlıca sebebidir. Bu açıdan bakıldığında, kolonizasyonu saptayan rutin sürveyans ETA kültürlerinin alınması, VIP gelişmesine neden olan bu patojenlerin önceden bilinmesi açısından önemlidir ve VIP gelişmesi durumunda ampirik tedaviye yön vermesi açısından önerilmektedir<sup>(4)</sup>. Meshiari ve ark.<sup>(15)</sup> da çalışmalarında *P. aeruginosa* ile kolonizasyon saptanmasının aynı etken ile enfeksiyon oluşmasında bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların %16.6'sında aynı bakteri ile olabilecek bir kolonizasyon saptanırken, *P. aeruginosa* olgularında bu oran %31.8 olarak bulunmuştur.

Bir çok çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VIP tanılı hastalarda, uzun süreli mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatışın, VIP ile ilişkili risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir<sup>(10,15,19,24)</sup>. Çalışmamızda *K. pneumoniae* ile enfekte hastalarda 5 gün ve üzeri mekanik ventilasyon alma oranının %88.9, *P. aeruginosa* ile enfekte olanlarda %100 olması, ayrıca toplam yoğun bakımda kalış sürelerinin de benzer şekilde yüksek olması bu veriyi desteklemektedir.

Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan VIP enfeksiyonu yüksek mortalite ile karakterizedir<sup>(1,4)</sup>. Çalışmamızda VIP tanılı hastalarımızda genel mortalite oranı da *K. pneumoniae* için %83.4 ve *P. aeruginosa* için %95.5 olarak oldukça yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Genel olarak seftazidim-avibaktam duyarlılık testi çalışılan hasta ve izolat sayısının düşük olması, referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmadığı için kolistin duyarlılığının verilmemiş olması bunlar arasında sayılabilir. Çalışmamızın tek merkezli olması nedeniyle, CAZ-AVİ direnci ile ilgili sonuçlarımızın tüm bölgeyi yansıtmayacağı da dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada merkezimizde yoğun bakım ünitesinde VIP etkeni olan karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında gözlenen yüksek seftazidim-avibaktam direnci dikkat çekmiştir. YBÜ'lerde son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim-avibaktamın, ciddi enfeksiyonlarda zamanında ve etkin kullanımı için, düzenli direnç takibinin yapılması gereklidir. Ayrıca kolonizasyonu saptamada sürveyans ETA kültürlerinin alınması, olası VIP etkeni mikroorganizmaların önceden bilinmesi açısından önemlidir. Verilerimizin, VIP enfeksiyonlarında uygun tedavinin belirlenebilmesi için, özellikle seçeneklerin sınırlı olduğu karbapenem direnci gösteren Gram negatif bakterilerde önemli bir antimikrobiyal olan CAZ-AVİ etkinliğinin doğrulanması gerekliliğine işaret ettiği düşünülmüştür.

**Etik Kurul Onayı:** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.11.2022/ Sayı: HNEAH-KAEK 2022/KK/212).

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

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** Approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (07.11.2022/ Issue: HNEAH-KAEK 2022/KK/212).

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

**Financial support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, Castaldo N, Vena A. New antibiotics for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(2):280-94.
2. Bilgin M, Başbulut E, İşler H. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *FLORA* 2021;26(4):713-9.
3. CDC. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2013;57(12):1742-6.
4. Choi MH, Kim D, Lee KH, Cho JH, Jeong SH. Changes in the prevalence of pathogens causing hospital-acquired bacterial pneumonia and the impact of their antimicrobial resistance patterns on clinical outcomes: A propensity-score-matched study [published online ahead of print, 2023 Jun 19]. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(3):106886.
5. Duran N, Çeken N, Atik T. Bacteria isolated from endotracheal aspirate samples and antibiotic resistance rates: 5-year analysis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2021;41(3):327-34.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0.2022. Available: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_12.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf)
7. Gill CM, Aktap E, Alfouzan W, et al. The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in vitro activity against a global collection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2533-41.
8. Güzel M, Öcal D, Önder İT, Akdoğan D, Erdem GB, Akpınar O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam kombinasyonlarının in vitro antimikrobiyal etkinliğinin karşılaştırılması. *Konuralp Tıp Derg.* 2022;14(1):75-80.
9. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümrall R, Albay A. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):218-29.
10. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yılmaz G. An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):817-22.
11. Karlowsky JA, Bouchillon SK, El Mahdy Kotb R, Mohamed N, Stone GG, Sahm DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* from Middle Eastern and African countries: ATLAS global surveillance programme 2015-18. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(2):dlab067.
12. Kempf M, Arhin FF, Stone G, Utt E. Ceftazidime-avibactam activity against Gram-negative respiratory isolates collected between 2018 and 2019. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;31:239-47.
13. KLİMUD. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi; solunum sistemi örnekleri. <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf>. (Erişim tarihi 3 Ocak 2022).

14. Koçak AA, Yayla B, Güçlü AÜ, Mirza HC, İştah EH, Alışkan HE, et al. Adana'da bir üniversite hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(4):22632.
15. Meschiari M, Orlando G, Kaleci S, et al. Combined resistance to ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam in extensively drug-resistant (XDR) and multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance predictors and impact on clinical outcomes besides implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(10):1224.
16. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, 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;20:334-38.
17. Öztaş S, ER DK, Dündar D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg.* 2022;8(3):229-32.
18. Pérez A, Gato E, Pérez-Llarena J, et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the magic bullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1244-52.
19. Ramadan RA, Bedawy AM, Negm EM, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients with ventilator-associated pneumonia: Evaluation of antibiotic combinations and susceptibility to new antibiotics. *Infect Drug Resist.* 2022;15:3537-48.
20. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015–17). *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):384-91.
21. Torrens G, van der Schalk TE, Cortes-Lara S, et al. Susceptibility profiles and resistance genomics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from European ICUs participating in the ASPIRE-ICU trial. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(7):1862-72.
22. Vo TPM, Dinh TC, Phan HV, Cao TTM, Duong PT, Nguyen T. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Vietnam: Antibiotic resistance, treatment outcomes, and colistin-associated adverse effects. *Healthcare (Basel).* 2022;10(9):1765.
23. Yesilbag Z, Tekdos Seker Y. Epidemiology and the risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia. *Med J Bakirkoy.* 2020;16(3):309-16.
24. Yin Y, Zhao C, Li H, et al. Clinical and microbiological characteristics of adults with hospital-acquired pneumonia: a 10-year prospective observational study in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(4):683-90.