

ÇOK İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERDEKİ SEFTAZİDİM-AVİBAKTAM DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI*

Emel AKBAŞ¹, Banu Hümeysra KESKİN², Hande KAYMAN¹, Dilek YEKENKURUL³, Emel ÇALIŞKAN¹, Şükrü ÖKSÜZ¹, İdris ŞAHİN¹

E. Akbaş: 0000-0001-6589-7734, B. H. Keskin: 0000-0002-2102-3952, H. Kayman: 0009-0002-2863-2811,

D. Yekenkurul: 0000-0002-4456-7485, E. Çalışkan: 0000-0002-9451-7865, Ş. Öksüz: 0000-0002-4893-5564, İ. Şahin: 0000-0001-6203-5039

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

²Zonguldak Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ZONGULDAK

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZ

Çoklu ilaca dirençli (MDR) Gram negatif bakteriyel patojenler ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden enfeksiyonlara neden olabilirler. Bu izolatların etken olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen MDR Gram negatif bakterilerde seftazidim-avibaktam duyarlılık oranının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Temmuz 2018-Temmuz 2022 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterobacterales ve Pseudomonas aeruginosa suşları dahil edildi. Tür düzeyinde tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için klasik yöntemlere ilave olarak otomatize sistem (VITEK 2 Compact /Phoenix) kullanıldı. Bunların içinden MDR olduğu saptanan izolatlarda disk difüzyon yöntemi ile seftazidim-avibaktam (10-4 µ) (Bioanalyse, Türkiye) duyarlılığı araştırıldı.

Çeşitli klinik örneklerden toplam 83 adet MDR Enterobacterales ve 33 adet MDR P. aeruginosa olmak üzere 116 suş izole edildi. İzolatların 45'i (%38.7) seftazidim-avibaktama duyarlı bulundu. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı Enterobacterales için %44.6 iken, P. aeruginosa suşlarında %24.2 olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, MDR Enterobacterales'te en etkili antibiyotik kolistin (p<0.001), ikinci seftazidim-avibaktam (p<0.001) oldu. MDR P. aeruginosa suşlarında da en etkili antibiyotik kolistin (p<0.001) olmakla birlikte; gentamisin, amikasin ve seftazidim-avibaktam duyarlılıklarının benzer olduğu görüldü (p<0.819). Yapılan çalışmalarda P. aeruginosa'nın seftazidim-avibaktama karşı direnç oranlarının diğer Gram-negatif patojenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız seftazidim-avibaktamın MDR-Enterobacterales ile gelişen enfeksiyonların tedavisi için bir alternatif olabileceğini; ancak, MDR-P. aeruginosa suşlarında duyarlılık test sonuçlarının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: çoklu ilaç direnci, Enterobacterales, P. aeruginosa, seftazidim-avibaktam

ABSTRACT

Investigation of Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in Multidrug Resistant Gram Negative Bacteria

Multi-drug resistant (MDR) Gram-negative bacterial pathogens may cause infections with serious mortality and morbidity. Treatment options for infections caused by these isolates are limited. The aim of our study was to investigate the ceftazidime-avibactam susceptibility rate in MDR Gram negative bacteria isolated from various clinical samples.

Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical samples in Düzce University Medical Microbiology Laboratory between July 2018 and July 2022 were included in the study. In addition to classical methods, an automated system (VITEK 2 Compact /Phoenix) was used for species level identification and antimicrobial susceptibility testing. Ceftazidime-avibactam (10-4 µ) (Bioanalyse, Turkey) susceptibility was investigated by disc diffusion method in the MDR isolates.

A total of 116 strains, including 83 MDR Enterobacterales and 33 MDR-P. aeruginosa, were isolated from various clinical samples. Forty-five (38.7%) of the isolates were susceptible to ceftazidime-avibactam. Ceftazidime-avibactam susceptibility was 44.6% for Enterobacterales and 24.2% for P. aeruginosa strains.

İletişim adresi: Emel Akbaş, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

GSM: (0530) 581 18 91

e-posta: emel_kalkan@live.com

Received/Geliş: 19.10.2023 Accepted/Kabul: 13.12.2023 Published Online/Online Yayın: 31.12.2023

*XL. Uluslararası Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derneği Kongre'sinde sunulmuştur. EP-037 (16-22 Kasım 2022, Antalya)

Atf/Cite as: Akbaş E, Keskin BH, Kayman H, Yekenkurul D, Çalışkan E, Öksüz Ş, Şahin İ. Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerdeki seftazidim-avibaktam duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(3):103-108.

In conclusion, the most effective antibiotic against MDR Enterobacterales was colistin ($p<0.001$) and, the second was ceftazidime-avibactam ($p<0.001$) in our study. Although the most effective antibiotic against MDR *P. aeruginosa* strains was also colistin ($p<0.001$); the susceptibilities to gentamicin, amikacin and ceftazidime-avibactam were similar ($p<0.819$). Studies have shown that resistance rates of *P. aeruginosa* to ceftazidime-avibactam were higher than other Gram negative pathogens. Our results indicate that ceftazidime-avibactam may be an alternative for the treatment of infections caused by MDR-Enterobacterales; However, they suggest that susceptibility test results are important for MDR-*P. aeruginosa* strains.

Keywords: ceftazidime-avibactam, Enterobacterales, multidrug resistance, *P. aeruginosa*

GİRİŞ

Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin (MDR-GNB) dünyada artan prevalansı önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur⁽²¹⁾. Üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıftan en az bir ajana karşı in vitro direnç geliştiren mikroorganizmalar çoklu ilaca dirençli (MDR) organizmalar olarak adlandırılırlar⁽¹¹⁾. MDR-GNB patojenler ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden enfeksiyonlara neden olurlar⁽²⁾. Tüm dünyada, yoğun bakım ünitelerinde tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu MDR-GNB enfeksiyonlarının oranında önemli bir artış olmuştur. Enterobacterales ve *Pseudomonas aeruginosa* hastane kaynaklı en yaygın ilaca dirençli GNB'lerdir⁽¹⁾.

İlaca dirençli GNB arttıkça antimikrobiyal tedavinin uygunluk olasılığı azalmaktadır. Birçok ilaca dirençli GNB enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan son çare olan kolistine bile dirençli organizmalar bildirilmiştir⁽¹⁾. Antibiyotiklere dirençin ana mekanizmalarından biri, çok çeşitli β -laktam antibiyotiklere direnç kazandıran β -laktamaz üretimidir⁽¹⁵⁾. Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten patojenlerin artması, tedavide karbapenemlerin daha fazla kullanılmasında ana etkindir. Karbapenem üreten patojenlerin ortaya çıkması ve yayılması, yeni antimikrobiyal ajanlara acil ihtiyacın varlığını göstermektedir⁽¹⁶⁾.

Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için genellikle kolistin, aminoglikozitler, tigesiklin ve/veya fosfomisin kullanılır; ancak, bunların hasta üzerindeki yararı sınırlıdır ve toksik etkileri fazladır. Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI), komplike karın içi ve idrar yolu enfeksiyonu, hastane kökenli pnömoni ve sınırlı tedavi seçenekleri olan Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisi için 2015 yılında "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanan yeni bir β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonudur⁽⁵⁾.

CAZ-AVI, üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim ile β -laktam olmayan yeni β -laktamaz inhibitörü avibaktamın intravenöz olarak uygulanan bir kombinasyonudur. CAZ-AVI'nin GSBL'ler, KPC ve Ambler sınıf A ve C β -laktamazlara etkili olduğu, OXA-48 tipi Ambler sınıf D β -laktamazlara kısmen etkili olduğu ve Sınıf B β -laktamazlara (metallo- β -laktamazlar: NDM, VIM, IMP vb.) etkisiz olduğu bilinmektedir. Bu kombinasyonun klinik olarak yalnızca birkaç yıldır mevcut olmasına ve MDR-GNB'lerde kanıtlanmış etkinliğine rağmen CAZ-AVI'ye karşı direnç görülen vakalar da rapor edilmiştir. Bu durum MDR-GNB enfeksiyonları açısından endişe vericidir ve bununla ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽²⁰⁾. Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen MDR-GNB suşlarında CAZ-AVI duyarlılık oranının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Temmuz 2018 - Temmuz 2022 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.) ve *P. aeruginosa* izolatları dahil edildi.

Tür düzeyinde tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için klasik yöntemlere ilave olarak VITEK2 (bio-Mérieux, Fransa) ile BD Phoenix™ (Becton Dickinson, Amerika Birleşik Devletleri) otomatize sistemleri kullanıldı. Bunların içinden MDR olduğu saptanan izolatlarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CAZ-AVI (10-4 μ) (Bioanalyse, Türkiye) duyarlılığı bakıldı. Kolistin duyarlılığı "in house" sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edildi. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) tarafından önerilen sınır değerlere göre raporlandı⁽¹⁹⁾.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Şikago, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde şeklinde özetlendi. Verilerin analizinde Ki-kare testi, Fisher's Exact ve Fisher Freeman Halton Testleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 83'ü Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E. coli*) ve 33'ü *P. aeruginosa* olmak üzere 116 MDR izolatı çalışmaya dahil edildi.

Bu izolatların en fazla yoğun bakım ünitelerinden (%80.1) izole edildiği ve sıklıkla solunum örneklerinde (%66.3) saptandığı görüldü. CAZ-AVI duyarlı ve dirençli suşların ürettiği hastalar demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Tablo 1. Seftazidim-avibaktam duyarlı ve dirençli suşların izole edildiği hastaların demografik verilere göre dağılımı.

	Seftazidim-avibaktam Duyarlı (n=45)		Seftazidim-avibaktam Dirençli (n=71)		p Değeri
	n	%	n	%	
Yaş Grubu					0.337
65 Yaş Altı	15	33.3	30	42.3	
65 Yaş Üstü	30	66.7	41	57.7	
Cinsiyet					0.433
Erkek	23	51.1	31	43.7	
Kadın	22	48.9	40	56.3	
Klinik					0.128
YBÜ	32	71.1	61	85.9	
Dahili Servis	9	20.0	6	8.5	
Cerrahi Servis	4	8.9	4	5.6	
Örnek Türü					0.220
Solunum yolu	30	66.7	47	66.2	
İdrar	7	15.6	8	11.3	
Kan-kateter	4	8.9	14	19.7	
Diğer	4	8.9	2	2.8	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Diğer: konjunktiva, yara, doku vs.

CAZ-AVI duyarlılığı araştırılan MDR suşlarının %71'i Enterobacterales ailesi üyesi iken, %28'i *P. aeruginosa* idi. MDR Enterobacterales içinde en sık gözlenen tür *K. pneumoniae* oldu. Çalışmaya alınan izolatların türlere göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Çalışmaya alınan çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilerde tür dağılımı.

Tür adı	Sayı (n)	%
Enterobacterales	83	71.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	68	81.9
<i>Enterobacter</i> spp.	13	15.7
<i>Escherichia coli</i>	1	1.2
<i>Proteus</i> spp.	1	1.2
<i>P. aeruginosa</i>	33	28.5
Toplam	116	100.0

Tüm izolatların 45'i (%38.7) CAZ-AVI duyarlı bulundu. CAZ-AVI duyarlılığı Enterobacterales türlerinde %44.6, *P. aeruginosa* suşlarında %24.2 olarak saptandı. İstatistiksel olarak Enterobacterales türlerinde CAZ-AVI duyarlılık oranının *P. aeruginosa* suşlarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.043$) (Tablo 2).

Çalışmamızda, çoklu ilaca dirençli Enterobacterales türlerinde en etkili antibiyotik kolistin ($p<0.001$), ikincinin CAZ-AVI ($p<0.001$) olduğu tespit edilmiştir. Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarında ise en etkili antibiyotik kolistin ($p<0.001$) olmakla birlikte, ikinci sırayı paylaşan gentamisin, amikasin ve CAZ-AVI duyarlılıklarının benzer olduğu görülmüştür ($p<0.819$) (Tablo 3).

Tablo 3. Enterobacterales takımı ve *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik	Enterobacterales (n=83)		<i>P. aeruginosa</i> (n=33)		p değeri
	n	%	n	%	
Tigesiklin	24	28.9	-	-	
Amikasin	14	16.9	10	30.3	0.107
Gentamisin	10	12.0	10	30.3	0.019
Kolistin	74	89.2	33	100.0	0.059
Seftazidim/Avibaktam	37	44.6	8	24.2	0.043
Ertapenem	0	0	0	0	
Meropenem	0	0	0	0	
İmipenem	0	0	0	0	

-: değerlendirilmedi

TARTIŞMA

Enterobacterales ve *P. aeruginosa* hastanede yatan hastalarda enfeksiyonun başlıca nedenleridir ve bu organizmalar arasındaki antimikrobiyal direnç oranları son yirmi yılda sürekli olarak artmaktadır⁽¹³⁾. Bu organizmalar arasında çoklu antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimi, bu etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavi seçeneklerinin kısıtlanması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir⁽¹⁸⁾.

Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam 84 Tıp Merkezi'nden yapılan bir araştırmada MDR izolatlarının pnömonili (%12.2) hastalarda diğer enfeksiyon türlerine göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür⁽¹⁴⁾. Stone ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ yaptığı çok merkezli bir çalışmada izolatların en yaygın solunum (%42.3) örneklerinden kaynaklandığı saptanmıştır. Zou ve ark.'nın⁽²¹⁾ MDR-GNB izolatlarında yaptıkları bir çalışmada %74.2'si yoğun bakım dışı servislerden, %65'inin erkek hastalardan, %34.2'sinin solunum yolu örneklerinden tespit edildiği gösterilmiştir. Kiratisin ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada Enterobacterales ve *P. aeruginosa* için dirençli izolatların yaklaşık üçte biri yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edildiği ve izolatların %60'ı erkek hasta olduğu ve her iki tür için de izolatların en yaygın kültür kaynağı alt solunum yolu olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda MDR-GNB izolatlarının en fazla yoğun bakım ünitelerinden ve en çok solunum yolu örneklerinden izole edildiği saptanmıştır. Literatürle kıyasladığımızda verilerimizin benzer olduğu görülmüştür.

Kempf ve ark.'nın⁽⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada MDR *Enterobacter* spp. izolatlarında CAZ-AVI duyarlılığı %93.9 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kolistin ve amikasin duyarlılığı sırasıyla %81.4 ve %96.6 bulunmuştur. Sader ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı çok merkezli bir çalışmada MDR Enterobacterales için en yüksek duyarlılık CAZ-AVI'ye karşı %97.6 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada MDR izolatlarında kolistin duyarlılığı %61.6 olduğu gösterilmiştir. Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ MDR Enterobacterales izolatlarında yaptıkları çalışmada CAZ-AVI, kolistin ve tigesikline duyarlılık yüzdesi %73, %86 ve %25 olarak bildirilmiştir. Zou ve ark.'nın⁽²¹⁾ Güney Batı Çin'de yaptıkları araştırmada MDR Enterobacterales izolatlarının %75'i CAZ-AVI duyarlı olarak tespit edilmiştir. Karlowky ve ark.'nın⁽⁴⁾ 85 karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatının %51.8'inin CAZ-AVI dirençli olduğunu belirtmiştir. Kaya ve ark.'nın⁽⁶⁾ ülkemizde yaptığı bir çalışmada dirençli *K. pneumoniae* izolatlarına karşı CAZ-AVI ve kolistin duyarlılık oranları sırasıyla %92.7 ve %48 bulunmuştur. Kara ve ark.'nın⁽¹²⁾ yine ülkemizde dirençli Enterobacterales izolatlarında ile yaptığı bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarının %52'sinin CAZ-AVI duyarlı olduğu, %57'sinin kolistin duyarlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda MDR Enterobacterales izolatlarında duyarlılık CAZ-AVI'ye %44.6, kolistine %89.2, amikasine %16.9 ve tigesikline %28.9 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada CAZ-AVI duyarlılığı literatüre göre daha düşük saptanmış olup kolistin duyarlılığının ise literatürle benzer olduğu görülmüştür. CAZ-AVI duyarlılığının diğer çalışmalardan daha düşük oranda tespit edilmiş olması, hastanemizde saptadığımız dirençli suşların direnç genleriyle ilgili olabileceği gibi yakın dönemde bu antibiyotige karşı direncin artış gösterebileceğini de düşündürmüştür.

Özger ve ark.'nın⁽¹³⁾ 318 dirençli Enterobacterales izolatını dahil ettikleri çalışmada tür düzeyinde bakıldığında izolatların %91.2'sinin *K. pneumoniae* olduğunu göstermişlerdir. Zou ve ark.'nın⁽²¹⁾ dirençli 120 Enterobacterales izolatı ile yaptıkları çalışmada %76.7'sinin *K. pneumoniae*, %8.3'inin *E. coli* ve %8.3'inin *E. cloacae* olduğunu rapor etmişlerdir. Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ 81 MDR Enterobacterales izolatı ile yaptığı çalışmada

%69'unun *K. pneumoniae*, %31'inin *E. coli* olduğunu göstermişlerdir. Verilerimize baktığımızda MDR Enterobacterales'ler içinde *K. pneumoniae* %81.9 oranıyla en fazla görülen tür olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ve ülkemizden yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında bu oranın benzer olduğu görülmüştür.

P. aeruginosa'nın neden olduğu enfeksiyonların uygun şekilde yönetilmesi için bu izolatların dağılım ve direnç modellerinin izlenmesinin sürdürülmesi önemlidir. Kiratisin ve ark.'ları⁽¹⁰⁾ *P. aeruginosa* izolatlarında yaptıkları çalışmada MDR suşlarında CAZ-AVI duyarlılığının %59.6 olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada MDR *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin (%98.3) en duyarlı antibiyotik olduğu ve amikasin duyarlılığının %60.1 olduğu gösterilmiştir. Stone ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ 2012-2016 yılları arasında yaptığı bir çalışmada MDR-*P. aeruginosa* izolatlarının CAZ-AVI'ye duyarlılığının %68.2, kolistin ve amikasin duyarlılığının sırasıyla %95.2 ve %54.4 olduğunu saptamışlardır. Kempf ve ark.⁽⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada MDR *P. aeruginosa*'nın %77.2'sinin CAZ-AVI'ye karşı duyarlı olduğunu ve kolistin duyarlılığının %97.2 olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada MDR izolatlarının CAZ-AVI'ye duyarlılığının zamanla azaldığı gösterilmiştir. Hoşbul ve ark.'nın⁽³⁾ ülkemizden yaptıkları bir çalışmada dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CAZ-AVI ve kolistin duyarlılık oranlarını sırasıyla %90 ve %100 olarak göstermişlerdir. Çalışmamızda *P. aeruginosa*'nın CAZ-AVI duyarlılığı %24.2, kolistin duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Literatür ile karşılaştığımızda bu çalışmada *P. aeruginosa* suşlarında CAZ-AVI duyarlılığının daha düşük, kolistin duyarlılığının ise benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmaya aldığımız izolatlar fenotipik olarak üç sınıf antibiyotiğe dirençli MDR izolatlar olarak belirlenmiş; ancak, karbapenemaz üretimi araştırılmamıştır. CAZ-AVI'nin OXA-48 tipi Ambler sınıf D β -laktamazlara kısmen etkili olduğu ve Sınıf B β -laktamazlara etkisiz olduğu bilinmektedir. Bunlar göz önüne alındığında, çalışmamızda duyarlılık oranlarının literatüre göre daha düşük olmasının çalışmamızdaki izolatlarda CAZ-AVI etkinliğinin düşük olduğu β -laktamazların daha yüksek oranda bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İzolatlardaki direnç mekanizmalarının genetik olarak araştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlı yönüdür.

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, MDR izolatlar da dahil olmak üzere antimikrobiyal direncin artma eğilimini göstermektedir. Çalışmamızda, MDR Enterobacterales izolatlarında en etkili antibiyotikler sırasıyla kolistin ve CAZ-AVI olarak bulunmuştur. MDR *P. aeruginosa* suşlarında ise en etkili antibiyotik kolistin olmakla birlikte; gentamisin, amikasin ve CAZ-AVI duyarlılıklarının benzer olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'nın CAZ-AVI direnç oranlarının diğer Gram-negatif patojenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız da CAZ-AVI'nin MDR-Enterobacterales tedavisi için bir alternatif olabileceğini, ancak MDR-*P. aeruginosa* suşlarında duyarlılık testi sonuçlarına göre tedavinin planlanması gereksinimini göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 25/04/2022 tarih ve 2022/81 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: It was obtained from Düzce University Faculty of Medicine, Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2022/81 dated 25/04/2022.

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

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

KAYNAKLAR

1. Al-Kofide H, Alhammad A, Alruwaili A, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae: Prevalence, treatments, and outcomes – a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4653-62.
2. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6) 583-594.
3. Hoşbul T, Aydoğan C, Kaya S, et al. Ceftazidime-avibactam ve colistin'in karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatlarına karşı in vitro aktivitesi. *J Ist Fac Med.* 2022;85(3):355-61.

4. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Bouchillon SK, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa collected in Asia-Pacific countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(7): e02569-17.
5. Katchanov J, Asar L, Klupp E-M, 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.
6. Kaya S, Hoşbul T, Albay A, Gümrall R, Aydoğan C, Bedir O. Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul*. 2022;56(2):218-29.
7. 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.
8. Kim T, Lee SC, Bae M, et al. In vitro activities and inoculum effects of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from South Korea. 2020;9(12):912.
9. Kiratisin P, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam and comparators against carbapenemase-producing Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolates collected globally between 2016 and 2018. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;27:132-41.
10. Kiratisin P, Kempf M, Stone G, Utt E. Ceftazidime-avibactam and comparators against Pseudomonas aeruginosa isolates collected globally and in each geographical region between 2017–2020. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;34:113-8.
11. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
12. Mataraci Kara E, Yılmaz M, Istanbulu Tosun A, Özbek Çelik B. Evaluation of the synergy of ceftazidime/avibactam in combination with colistin, doripenem, levofloxacin, tigecycline, and tobramycin against OXA-48 producing Enterobacterales. *J Chemother*. 2020;32(4):171-8.
13. Ozger HS, Evren E, Yildiz SS, et al. Ceftazidime - Avibactam susceptibility among carbapenem-resistant Enterobacterales in a pilot study in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2021;68(4):256-261.
14. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Flamm RK. Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Isolates from United States Medical Centers Stratified by Infection Type: Results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Surveillance Program, 2015–2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92(1):69-74.
15. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther*. 2016;38(3):431-44.
16. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78(6):675-92.
17. Stone GG, Smayevsky J, Kazmierczak K. Longitudinal analysis of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam vs. Pseudomonas aeruginosa, 2012–2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114835.
18. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015;277(5):501-12.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>.
20. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:18-27.
21. Zou C, Wei J, Shan B, Chen X, Wang D, Niu S. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates collected from three secondary hospitals in Southwest China between 2018 and 2019. *Infect Drug Resist*. 2020;1(13):3563–8.