

KARBAPENEM DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA SEFTAZİDİM/AVİBAKTAM DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Esra SAYLAM, Fatma KALEM

E. Saylam: 0000-0001-8666-6599, F. Kalem: 0000-0002-0191-0917

Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Antimikrobiyal direnç, tüm dünyada artan prevalansı ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle halk sağlığı açısından en önemli tehditlerden biridir. Özellikle karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), çoklu direnç mekanizmaları, hastane enfeksiyonlarındaki yaygınlığı ve yüksek mortalite oranları ile dikkat çekmektedir. Son yıllarda geliştirilen seftazidim/avibaktam (CZA), CRPA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu ajana karşı da direnç gelişimi bildirilmektedir. Bu çalışmada, hastanemizdeki izole edilen CRPA izolatlarında CZA'nın in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2022–Temmuz 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen CRPA suşlarının CZA duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların tanımlanması VITEK 2 sistemi ile, duyarlılık testleri VITEK 2 ve disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Meropeneme dirençli suşlar karbapenem dirençli olarak kabul edilmiştir.

Toplam 1162 *P. aeruginosa* izolatında karbapenem direnci 2022'de %22.3 iken 2025'te %49.8'e yükselmiştir ($p<0.001$). CZA duyarlılığı çalışılan 354 CRPA izolatında direnç oranı 2022'de %20.6 iken 2025'te %50.5'e ulaşmıştır ($p<0.001$). CRPA suşlarının en sık yoğun bakım ünitelerinden (%70.9) ve solunum yolu örneklerinden (%41.8) izole edildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda, karbapenem ve CZA direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu durum, özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde mevcut seçeneklerin giderek kısıtlandığını göstermektedir. Direnç mekanizmalarının aydınlatılması, ulusal düzeyde düzenli sürveyans yapılması ve akılcı antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, karbapenem direnci, *Pseudomonas aeruginosa*, Seftazidim/avibaktam

ABSTRACT

Investigation of Ceftazidime/Avibactam Susceptibility in Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

Antimicrobial resistance is a major global public health threat due to its increasing prevalence and limited treatment options. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) is particularly concerning because of its multiple resistance mechanisms, high prevalence in hospital-acquired infections, and associated mortality. Ceftazidime/avibactam (CZA) has recently been introduced as an important treatment option for CRPA infections; however, resistance to this agent has also been reported. This study aimed to evaluate the in vitro efficacy of CZA against CRPA isolates from our hospital.

Between January 2022 and July 2025, CRPA strains isolated from various clinical specimens were retrospectively analyzed. Identification was performed using the VITEK 2 system, and susceptibility testing was conducted with the VITEK 2 system and the disk diffusion method. Strains resistant to meropenem were classified as carbapenem-resistant. A total of 1162 *P. aeruginosa* isolates were evaluated. Carbapenem resistance increased from 22.3% in 2022 to 49.8% in 2025 ($p<0.001$). Among 354 CRPA isolates tested for CZA susceptibility, the resistance rate rose from 20.6% in 2022 to 50.5%

İletişim adresi: Esra Saylam, Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

e-posta: emeterelliyoz@gmail.com

Received/Geliş: 15.08.2025 Accepted/Kabul: 24.11.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Saylam E, Kalem F. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim/avibaktam duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2025;39(3):113-119.

in 2025 ($p<0.001$). CRPA strains were most frequently obtained from intensive care units (70.9%) and respiratory tract specimens (41.8%).

In conclusion, both carbapenem and CZA resistance rates showed a significant increase over the study period, indicating a progressive limitation of therapeutic options for *P. aeruginosa* infections, particularly in intensive care units. Continuous national surveillance, detailed investigation of resistance mechanisms, and reinforcement of rational antibiotic use are essential to combat the spread of resistance

Keywords: antimicrobial resistance, carbapenem resistance, ceftazidime/avibactam, *pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık sistemleri üzerinde ağır bir yük oluşturan ve çevre, gıda güvenliği, hayvan ve insan sağlığına etkileri olan ciddi bir tehlikedir⁽¹⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2024 yılında antibiyotik araştırma ve geliştirme çalışmalarını yönlendirmek üzere bakteriyel öncelikli patojenler listesini güncellemiş; karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ile üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya karbapenem dirençli Enterobacterales'i "kritik", karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'yı (CRPA) ise "yüksek öncelikli" patojenler arasında sınıflandırmıştır⁽¹⁴⁾. *P.aeruginosa*, ilaç akışı/porin kaybı, endojen/ekzojen β -laktamazlar ve hedef bölge mutasyonları dahil olmak üzere antimikrobiyal direnci tetikleyen çok sayıda mekanizma nedeniyle oldukça zorlu bir patojendir. Direnç oranları ve mekanizmaları, coğrafi bölgeye göre farklılık gösterse de karbapenemlere karşı direnç dünya genelinde artmaktadır. Bu durum, tedavide polimiksin ve aminoglikozit gibi β -laktamlardan daha az etkili ve daha toksik olabilecek ajanların kullanılmasına yol açmaktadır⁽⁷⁾.

Karbapenemaz üreten etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki terapötik zorlukları aşmak için yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyon tedavileri geliştirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu amaçla geliştirilen seftazidim/avibaktam (CZA) içeriğinde yer alan avibaktam, Amp C ve *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) enzimlerine karşı aktiviteye sahip sınıf A, C ve bazı D beta-laktamazların inhibisyon spektrumunu genişleten yeni bir beta-laktam olmayan beta-laktamaz inhibitörüdür⁽⁹⁾. Ancak avibaktam, çinko (Zn) varlığı ile karakterize olan sınıf B beta-laktamazlara karşı etkisizdir⁽¹⁵⁾. 2016 yılında Avrupa'da onay alan CZA, ülkemizde 2019 yılında rutinde kullanılmaya başlanmıştır^(4,18).

CZA'nın alternatif bir terapötik ajan olarak kullanılmasını takiben, klinik pratikte CZA dirençli suşların arttığı gözlenmektedir⁽¹⁵⁾. CZA duyarlılık oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızın amacı, kurumumuzda CRPA suşlarına karşı CZA'nın *in vitro* aktivitesini değerlendirerek antimikrobiyal süveyans verilerini oluşturmaktır.

GEREK VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2022 – Temmuz 2025 tarihleri arasında Konya Numune Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerde üreyen *P. aeruginosa* suşları retrospektif olarak değerlendirmiştir. İzole edilen suşların tanımlanması VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiş, antibiyotik duyarlılıkları ise VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Meropenem dirençli olan suşlar karbapenem dirençli olarak kabul edilmiş ve CZA duyarlılığı çalışılmış olan suşlar çalışmaya alınmıştır. Aynı hastadan izole edilen tekrarlayan suşlar çalışma dışı bırakılmıştır.

CZA duyarlılık testi, laboratuvar rutinine dahil edildiği geçiş döneminde bazı meropenem dirençli izolatlarda uygulanamamış veya elde edilen sonuç kaydedilememiştir. Analizler, CZA duyarlılık sonucu mevcut olan izolatlar üzerinden gerçekleştirilmiştir.

CZA duyarlılığı, disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agar üzerinde değerlendirilmiştir. Bunun için 0.5 McFarland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları besiyeri yüzeyine yayılmış ve CZA diski yerleştirdikten sonra plaklar 16–20 saat $36\pm 2^\circ\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Elde edilen inhibisyon zon çapları, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) v.15.0'e⁽⁶⁾ göre yorumlanmıştır.

P. aeruginosa izolatlarına ait antibiyotik direnç verileri; örnek türü, klinik ve yıllara göre kategorize edilerek analiz edilmiş ve pozitiflik oranları her bir grupta izolat sayısına göre yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Yıllara göre direnç oranlarındaki değişim ise Ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Anlam değeri %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemizde son dört yıllık dönemde çeşitli klinik örneklerden toplam 1162 *P. aeruginosa* izolatu elde edilmiştir. Bu izolatlardan 410'unda (%35.3) karbapenem direnci saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncinin yıllara göre arttığı gözlenmiştir (Tablo 1). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, karbapenem direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$). İkili karşılaştırmalarda direncin özellikle 2023–2024 ($p<0.01$) ve 2022–2024 ile 2022–2025 ($p<0.001$) dönemlerinde anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında yıllara göre karbapenem duyarlılığı [n (%)].

Yıl	Meropenem		
	S	I	R
2022 (n=291)	172 (59.1)	54 (18.6)	65 (22.3)
2023 (n=333)	194 (58.3)	43 (12.9)	96 (28.8)
2024 (n=307)	147 (47.9)	26 (8.5)	134 (43.6)
2025 (ilk 7 ay) (n=231)	100 (43.3)	16 (6.9)	115 (49.8)
Toplam (n=1162)	613 (52.7)	139 (12.0)	410 (35.3)

S: Duyarlı, I: Duyarlı, yüksek dozda, R: Dirençli

Çalışmada tespit edilen 410 CRPA izolatından 354'ünde CZA duyarlılığı test edilmiştir. Bu 354 izolatın %70.9'u (n=251) yoğun bakım ünitelerinden, kalan %29.1'i (n=103) ise yatan hasta servislerinden gönderilen örneklerde üretilmiştir. CZA test edilen CRPA izolatlarının çoğunlukla solunum yolu örneklerinde (%41.8) elde edildiği gözlenmiş, örnek dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Seftazidim/avibaktam duyarlılığı test edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının örnek türüne göre dağılımı.

Örnek Türü	n	%
Solunum yolu örneği	148	41.8
İdrar	133	37.6
Kan/kateter	25	7.0
Diğer	48	13.6
Toplam	354	100.0

Diğer: yara, doku vs.

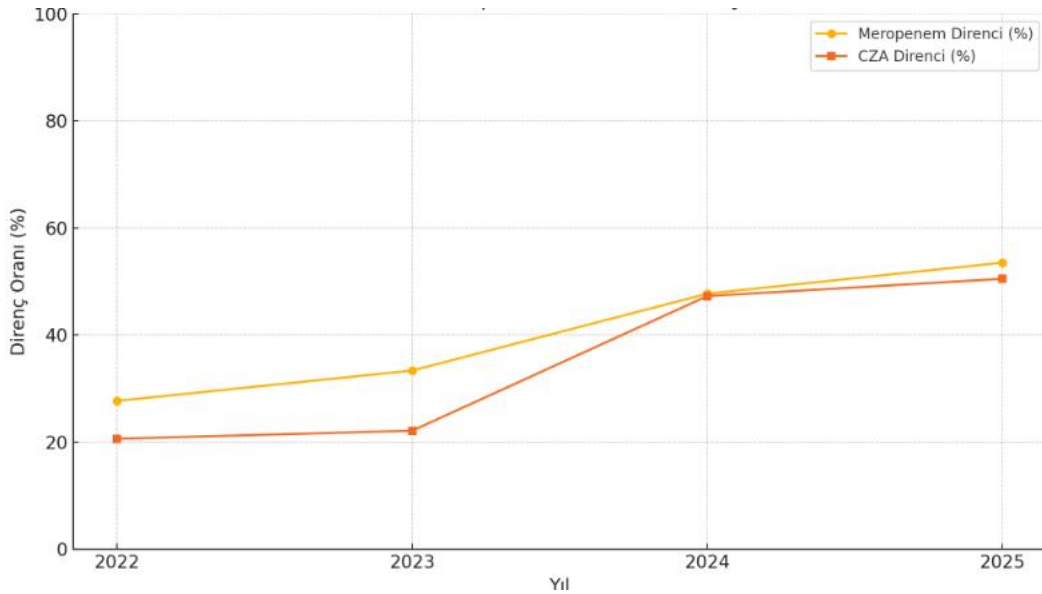
CZA duyarlılığı çalışılan 354 CRPA izolatının 140'ında (%39.5) CZA direnci belirlenmiştir. CRPA izolatlarında CZA direncinin yıllara göre değişimi değerlendirildiğinde yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 3). İkili karşılaştırmalar, bu artışın özellikle 2022–2024, 2022–2025, 2023–2024 ve 2023–2025 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0.01$).

Tablo 3. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında yıllara göre CZA duyarlılığı [n (%)].

Yıl	Seftazidim/Avibaktam	
	S	R
2022 (n=34)	27 (79.4)	7 (20.6)
2023 (n=86)	67 (77.9)	19 (22.1)
2024 (n=127)	67 (52.8)	60 (47.2)
2025 (ilk 7 ay) (n=107)	53 (49.5)	54 (50.5)
Toplam (n=354)	214 (60.5)	140 (39.5)

S: Duyarlı, R: Dirençli

Merkezimizde, klinik *P. aeruginosa* izolatlarındaki karbapenem direnci ile, bu CRPA izolatlarındaki CZA direncindeki artışın yıllar içinde birbirine paralel seyrettiği gözlenmiştir (Şekil 1).

**Şekil 1.** Merkezimizde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'larda saptanan karbapenem direnci ile karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'larda gözlenen seftazidim/avibaktam (CZA) direncinin yıllara göre değişimi.

TARTIŞMA

P. aeruginosa, bakteriyemi, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ile yara ve yanık enfeksiyonları gibi ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Bu bakteri intrinsik antibiyotik direncine ek olarak, hedef bölgelerin modifikasyonu, atım pompalarının aşırı ekspresyonu, hücre duvarı geçirgenliğinin değişmesi, direnç genlerinin kazanımı ve enzimatik inaktivasyon gibi çeşitli edinilmiş direnç mekanizmalarıyla da dikkat çekmektedir. Söz konusu direnç mekanizmaları, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta; bu durum, mortalite oranlarında ve sağlık hizmeti maliyetlerinde artışa yol açmaktadır^(8,12).

Dirençli izolatlar karşı geliştirilmiş ajanlardan biri olan CZA, geniş spektrumlu bir sefalosporin olan seftazidim ile beta-laktam yapısında olmayan bir beta-laktamaz inhibitörü olan avibaktamın kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak, son yıllarda bu ajan gibi son basamak antibiyotiklere karşı da direnç geliştiği ve bu direncin prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir^(8,11).

Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, genellikle pnömoni gibi enfeksiyonlara neden olmakta ve yapılan çalışmalarda en sık yoğun bakım ünitelerinde, özellikle solunum yolu örneklerinden izole edildiği bildirilmektedir^(3,16). Çalışmamızda da CZA test edilen CRPA izolatları incelendiğinde, benzer şekilde en fazla yoğun bakım ünitelerinden ve solunum yolu kaynaklı klinik örneklerden elde edildikleri saptanmıştır.

Karbapenem direncindeki artış, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan ve Türkiye'nin de dahil olduğu 29 ülkenin verilerini içeren Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance, CAESAR) 2023 raporuna göre, 2017–2021 yılları arasında *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci bölgelere göre farklılık göstermektedir⁽¹⁷⁾. Bu raporda Batı Avrupa ülkelerinde direnç oranları %5–10 arasında değişirken, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde bu oranların %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, Türkiye'nin *P. aeruginosa*'da en yüksek karbapenem direnci bildiren ülkelerden biri olduğu, bu oranın 2021 yılı için %39 olarak raporlandığı ve direnç seviyelerinde önceki yıllara kıyasla artış eğilimi gözlemlendiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncinin son dört yıl için ortalama %35.4 olduğu saptanmış, 2025 yılında bu oranın %49.8'e ulaştığı görülmüş ve direnç oranlarının yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir.

Son yıllarda CRPA izolatlarında CZA direncinin artış göstermesi, bu ajanın klinik etkinliğini tehdit eden önemli bir gelişme olarak dikkat çekmektedir. Bu konu ile alakalı yapılan "Karbapenem Dirençli *P. aeruginosa*'ya Karşı Rasyonel Antimikrobiyallerin Geliştirilmesi" (Enhancing Rational Antimicrobials against Carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, ERACE-PA) isimli küresel sürveyans çalışmasının bulguları 2022 yılında yayımlanmıştır. Çalışmaya, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 11 ülke dahil edilmiş ve 2019–2021 yılları arasında toplanan CRPA izolatlarına karşı CZA'nın *in-vitro* etkinliği değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre, küresel düzeyde CRPA izolatlarına karşı CZA duyarlılığı %72 olarak saptanmıştır. Bölgesel dağılıma bakıldığında direnç oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde %13, Avrupa'da %21, Güney Amerika'da %25, Orta Doğu'da %43 ve Afrika'da %66 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca, direnç oranlarındaki değişkenliğin temel nedenlerinden birinin CZA'nın etki etmediği metallo-beta-laktamazların (MBL) bölgeler arasındaki dağılım farkı olduğu vurgulanmıştır⁽⁷⁾. Almanya'dan 2022 yılında bildirilen çok merkezli bir çalışmada ise, CRPA izolatlarında CZA direnci %52.5 (n=448) olarak tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Ülkemizde son beş yılda yapılan çeşitli çalışmalarda, CRPA veya çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CZA direnci %10-86.4 arasında saptanmıştır^(1,2,4,5,8-10,18). Yapılan çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu çalışmalarda, CRPA izolatlarında bildirilen CZA direnç oranlarının oldukça değişken olduğu görülmektedir. Bu farklılığın; çalışma yıllarındaki farklılıklar, dahil edilen izolat sayısı ve kaynaklarının değişkenlik göstermesi, bölgeler arası direnç paternlerindeki farklılıklar ve çalışmalarda karbapenemaz varlığının araştırılıp araştırılmaması gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda CRPA izolatlarında CZA direncinin son dört yıl için ortalama %39.5 olduğu; 2024 yılında büyük bir artışla %47.2'ye yükseldiği ve yıllara göre direnç oranlarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda tek merkezde yürütülmüş olması, verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi, moleküler düzeyde direnç mekanizmalarının araştırılmamış olması ve karbapenemaz genotiplerinin belirlenmemesi gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır. Ancak, elde ettiğimiz veriler, ERACE-PA sürveyans çalışmasında Türkiye'nin de dahil olduğu bölge için bildirilen oranlara yakın bulunduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Ülkemizde son beş yıl içinde karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı seftazidim/avibaktamın (CZA) *in vitro* etkinliğini değerlendiren çalışmalar.

Kaynak	Yöntem	İzolatların toplandığı zaman dilimi	Çalışılan izolat sayısı (n)/ CZA direnci (%)
Hoşbul ve ark. ⁽⁸⁾	Sıvı mikrodilüsyon	2016-2021	100/10.0
Akbaş ve ark. ⁽²⁾	Disk difüzyon	2018-2022	33/75.8
Arıcı ve ark. ⁽⁴⁾	Disk difüzyon	2021-2022	22/86.4
Koca ve ark. ⁽¹⁰⁾	Disk difüzyon	2021-2022	155/15.5
Acar ve ark. ⁽¹⁾	Sıvı mikrodilüsyon	2021-2023	103/ 34.0
Kaya ve ark. ⁽⁹⁾	Disk difüzyon	2022	47/63.8
Çetinkol ve ark. ⁽⁵⁾	E-test	2022	24/16.7
Yakut ve ark. ⁽¹⁸⁾	Disk difüzyon	2022-2024	48/20.8

Sonuç olarak, merkezimizde *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem ve CRPA izolatlarında CZA direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konmuştur. Bu durum, özellikle yoğun bakım üniteleri ve kritik hasta gruplarında görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde mevcut seçeneklerin giderek kısıtlandığını göstermektedir. Bulgularımız, direnç mekanizmalarının daha kapsamlı araştırılması, ulusal düzeyde sürekli direnç sürveyansı yapılması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının güçlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için, Konya Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar sayısı: 2025/56, 14.04.2025).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Approval: This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Konya City Hospital (Decision No: 2025/56, dated 14.04.2025).

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support was received for this project.

KAYNAKLAR

1. Acar İA. Karbapeneme Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim Avibaktam'a Karşı *in Vitro* Duyarlılık Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Bazı Karbapenemaz Genlerinin Araştırılması: Hitit University (Turkey); 2023. (Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez No: 800483)
2. Akbaş E, Keskin BH, Kayman H, et al. Çok İlaç Dirençli Gram Negatif Bakterilerdeki Seftazidim-Avibaktam Duyarlılığının Araştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(3):103-8.
3. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. *In vitro* activity of Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8(1):5.
4. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Ventilator ilişkili Pnömoni Etkeni Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Ve *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim-Avibaktamın *In Vitro* Etkinliği. ANKEM Derg. 2023;37(2):57-64.

5. Cetinkol Y, Altunçelik Yıldırım A, Çalgın MK. Evaluation of ceftazidime-avibactam efficacy in gram negative bacteria. *Medicine Science*. 2022;11(3):1040-3.
6. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2025;v.15.0. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Erişim tarihi: 18.11.2025).
7. Gill CM, Aktaş 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. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Özcan H, Gümrall R. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates J Ist Faculty Med. 2022;85(3):355-61.
9. Kaya F, Ölçü M. Yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibactam direnç oranlarının değerlendirilmesi. *FLORA*. 2024;29(1):45-51.
10. Koca Ö, Tıgılı GA, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care*. 2023;4(6):625-9.
11. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL, et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015–16. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):648-57.
12. Malekzadegan Y, Abdi A, Heidari H, Moradi M, Rastegar E, Sedigh Ebrahim-Saraie H. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):301.
13. Manzke J, Stauf R, Neumann B, et al. German multicenter study analyzing antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam of clinical Meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using a commercially available broth microdilution assay. *Antibiotics*. 2022;11(5):545.
14. Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2025;25(9): 1033-43.
15. Tuna A, Bulut H. Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli *Pseudomonas* Ve *Klebsiella* Suşlarının Seftazidim/Avibaktam Duyarlılıklarının Saptanması. *KÜ Tıp Fak Derg*. 2023;25(3):408-13.
16. Uğur M, Genç S. Three year Resistance Profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care units. *Turk J Intensive Care*. 2019;17(3):130.
17. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data August 2023. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>. [Erişim tarihi: 08.08.2025]
18. Yakut S, Ulaba A, Eroğlu AA, Özel S, Köse FRA, Zeyrek FY. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibaktam in vitro Duyarlılığının Araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2024;54(4):288-294.