



Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu İlaça Dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibactam Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Ceftazidime-Avibactam Resistance Rates in Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains in Intensive Care Units

Fatih KAYA¹([iD](#)), Mehmet ÖLÇÜ²([iD](#))

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

² Aksaray Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Aksaray, Türkiye

Makale atfı: 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.

ÖZ

Giriş: Çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlardaki artış ve bu enfeksiyonların tedavisindeki zorluklar önemli bir endişe kaynağıdır. Bu çalışmada, çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* klinik izolatlarına karşı seftazidim/avibactamın in-vitro etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, yoğun bakım ünitelerinden laboratuvarımıza gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli olarak tanımlanan *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatları dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları otomatize sistemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışma döneminde toplam 201 çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakteri izole edilmiştir. Bunların 138'i *K. pneumoniae*, 47'si *P. aeruginosa*, 16'sı *E. coli* idi. Tür ayrımı yapılmaksızın kökenlerin %81.6'sının seftazidim/avibactama duyarlı olduğu tespit edilmiştir. *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* kökenlerinin seftazidim/avibactama duyarlılıkları sırasıyla %93.8, %95.7 ve %36.2 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız, *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde seftazidim/avibactamın umut verici olabileceğini düşündürmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında bulunan yüksek direnç, seftazidim/avibactamın ampirik bir tedavi olarak kullanılmamasını ve bu tarzdaki kullanım şartlarının tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler ülkemizde de bu ajanların klinik kullanımına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç direnci; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

Geliş Tarihi/Received: 14/04/2023 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 15/07/2023

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

ABSTRACT

Evaluation of Ceftazidime-Avibactam Resistance Rates in Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* Strains in Intensive Care UnitsFatih KAYA¹, Mehmet ÖLÇÜ²¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Aksaray University, Aksaray, Türkiye² Department of Medical Services and Techniques, Aksaray University Vocational School of Health Services Aksaray, Türkiye

Introduction: The increase in infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria and the difficulties in the treatment of these infections are a major concern. In this study, we aimed to evaluate the in vitro efficacy of ceftazidime/avibactam against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* clinical isolates.

Materials and Methods: Multidrug-resistant *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, and *E. coli* isolated from various samples sent to our laboratory from intensive care units were included in the study. Identification and antimicrobial susceptibility of isolates were performed using automated systems.

Results: A total of 201 multidrug-resistant gram-negative bacteria were isolated during the study period. Of these, 138 were from *K. pneumoniae*, 47 from *P. aeruginosa*, and 16 from *E. coli*. It was determined that 81.6% of the isolates were susceptible to ceftazidime/avibactam, without making any distinction of species. The susceptibility of *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* strains to ceftazidime/avibactam was 93.8%, 95.7%, and 36.2%, respectively.

Conclusion: Our findings suggest that ceftazidime/avibactam may be promising in the treatment of infections caused by *E. coli* and *K. pneumoniae* strains. The high resistance found in *P. aeruginosa* isolates suggests that ceftazidime/avibactam should not be used as an empirical treatment and the conditions of use in this manner should be reevaluated. The data obtained in this study will contribute to the clinical use of these agents in our country.

Key Words: Multiple drug resistance; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, 21. yüzyılda halk sağlığında giderek artan önemli bir yük haline gelmiştir. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) gram-negatif bakterilere (GNB) bağlı enfeksiyonların tedavisi zordur ve özellikle komorbiditeli hastalarda ciddi bir sağlık durumunu temsil eder^[1]. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten (GSBL) veya karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE) suşları dahil olmak üzere doğrulanmış ÇİD gram-negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlardaki artış, bu enfeksiyonların tedavisini engellemiş ve bunun sonucunda morbidite ve mortalite artışına neden olmuştur^[2-4]. Ayrıca kolistin gibi son çare antimikrobiyallere karşı bakteri direncinin arttığına dair kanıtlar vardır ve bu da ciddi enfeksiyonları olan kişiler için tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır^[5,6].

Çoklu ilaca dirençli *Enterobacterales* ailesini hedefleyen seftazidim/avibaktam (CZA) ve seftozolan/tazobaktam gibi yeni kombinasyon antimikrobiyal ilaçlar yakın zamanda kullanıma sunulmuştur^[7]. Seftazidim/avibaktam içeriğinde yer

alan avibaktam, AmpC 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^[8].

Seftazidim/avibaktam komplike intraabdominal enfeksiyonların, komplike idrar yolu enfeksiyonlarının ve hastane kaynaklı ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoninin tedavisi için yakın zamanda onaylanmıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) sınırlı terapötik seçeneklerle aerobik GNB'ye bağlı enfeksiyonları olan yetişkin hastalarda da CZA'nın kullanımına izin vermiştir^[9,10].

Dünya Sağlık Örgütü yakın zamanda çalışmamızda yer alan ÇİD *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli*'yi, enfeksiyonları tedavi etmek için yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine kritik bir ihtiyaç duyulan bakteri türleri arasında listelemiştir^[11].

Türkiye'de ÇİD *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarına karşı CZA'nın aktivitesi-ne ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmada,

Türkiye’de üçüncü basamak bir hastaneden elde edilen ÇİD *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* klinik izolatlarına karşı CZA’nın in-vitro etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel yoğun bakım, dahiliye yoğun bakım, cerrahi yoğun bakım ve koroner yoğun bakım servislerinde yatan hastaların idrar, kan, katater, balgam, trakeal aspirat kültürlerinden 01.01.2022-01.10.2022 tarihleri arasında izole edilmiş, karbapenem, kolistin ve piperasilin/tazobaktam (PTZ) antibiyotiklerine dirençli *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatları çalışmamıza dahil edilmiştir ve antibiyogram sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaşa bakılmaksızın tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve aynı hastanın tekrarlayan aynı klinik numunesindeki benzer kültür sonuçlarından ilki ile farklı klinik numunesindeki kültür sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlar, Magiorakos ve arkadaşları tarafından yayımlanan kriterlere göre ÇİD olarak kategorize edilmiştir^[12].

İzole edilen mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanmaları VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ile, antibiyotik duyarlılıkları ise VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir.

Bakterilerin karbapenem duyarlılıklarının belirlenmesinde disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon, kolistin duyarlılıklarının belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon, GSBL varlığı tespitinde ise sefotaksim, seftazidim tek başına ve klavulanik asitle kom-

bine diskleri kullanılmıştır. İzolatların seftazidim avibaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Sonuçlar EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sınır değer tablolarına göre yorumlanmıştır.

Bu çalışma, Aksaray Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Tarih: 13.10.2022, Karar No: 2022/16-01).

BULGULAR

Çalışma döneminde toplam 201 ÇİD gram-negatif bakteri izole edilmiştir. Bunların 138’i *K. pneumoniae*, 47’si *P. aeruginosa*, 16’sı *E. coli*’den oluşmaktaydı. *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin 24’ü karbapenem, dokuzu karbapenem, kolistin ve PTZ, 71’i karbapenem ve PTZ dirençli iken 34’ü hem GSBL üreticisi hem de karbapenem dirençliydi. *Escherichia coli*’lerin dördü PTZ ve karbapenem dirençli iken 12 köken hem GSBL üreticisi hem de karbapenem dirençliydi. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin 47’si karbapenem ve PTZ dirençliydi (Tablo 1).

Tür ayrımı yapılmaksızın kökenlerin (164/201) %81.6’sının CZA’ya hassas olduğu tespit edilmiştir. Çoklu ilaca dirençli *E. coli*’lerin (15/16) %93.8’i CZA’ya duyarlı bulunurken, ÇİD *K. pneumoniae*’lerin (132/138) %95.7’si CZA’ya duyarlı bulunmuştur. Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* türlerinin (11/12) %91.7’si CZA’ya duyarlı bulunurken, GSBL üreten *K. pneumoniae* türlerinin (32/34) %94.1’i CZA’ya duyarlı bulunmuştur. Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* kökenlerinin (30/47) %63.8’i CZA’ya dirençli bulunmuştur.

Tablo 1. Karbapenem ve seftazidim-avibaktamın duyarlılık profili

	Seftazidim/Avibaktam		Toplam
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
CR-KP	91	4	95
CCR-KP	9	0	9
GSBL-KP	32	2	34
CR-EC	4	0	4
GSBL-EC	11	1	12
ÇİD-PA	17	30	47
Toplam	164	37	201

CR-KP: Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, CCR-KP: Karbapenem-kolistin dirençli *K. pneumoniae*, GSBL-KP: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *K. pneumoniae*, CR-EC: Karbapenem dirençli *E. coli*, GSBL-EC: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli*, ÇİD-PA: Çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa*.

Tablo 2. Bakteri izolatlarının alındığı servisler ve örnek tipleri

Veri tipi	n (%)
Servisler	
GYB	109 (%54.23)
DYB	65 (%32.34)
CYB	10 (%4.98)
KVCYB	6 (%2.99)
YYB	6 (%2.99)
NYB	5 (%2.49)
Örnek tipleri	
TAK	100 (%49.75)
İdrar	50 (%28.88)
Kan	40 (%19.90)
Balgam	8 (%3.98)
Kateter ucu	2 (%1)
BAL	1 (%0.50)

GYB: Genel yoğun bakım, DYB: Dahili yoğun bakım, CYB: Cerrahi yoğun bakım, KVCYB: Kardiyovaküler cerrahi yoğun bakım, YYB: Yetişkin yoğun bakım, NYB: Nöroloji yoğun bakım, TAK: Trakeal aspirat kültürü, BAL: Bronkoalveolar lavaj.

Çoklu ilaca dirençli bakteri izolasyonu en çok trakeal aspirat, idrar ve kan numunelerinden elde edilmiştir. Çoklu ilaca dirençli bakteri izolasyonu en çok genel ve dahiliye yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Karbapenem grubu antibiyotikler ÇİD gram-negatif basillerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde en etkili antimikrobiyal ajanlar arasında kabul edilmektedir. Bununla birlikte gram-negatif basillerin karbapenemlere karşı direnç oranı son yıllarda hızla artmıştır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları diğer antibiyotiklere de yaygın olarak dirençli olduğundan, bu suşların neden olduğu infeksiyonların klinik tedavisi son derece zorlaşmış, mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Çalışmamız 01.01.2022-01.10.2022 tarihleri arasında merkezimizde tanımlanan ÇİD *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı CZA'nın in-vitro antimikrobiyal aktivite ve duyarlılık verilerini sunar.

Küresel çapta yapılan in-vitro çalışmalarda CZA için ÇİD *Enterobacterales* izolatlarının duyarlılık oranı %91.8-%99.2 arasında bulunmuştur ve CZA'nın bu izolatlara karşı oldukça etkili olduğu gösterilmiştir^[13-17]. Türkiye'de Güzel ve arkadaşları CRE izolatlarına karşı CZA'nın in-vitro olarak duyarlılığını %77 bulurken, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CR-KP) izolatları için

CZA'nın duyarlılığı farklı çalışmalarda %77.5 ile %92.7 arasında bulunmuştur^[18-21]. Çalışmamızda CZA'nın *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları için in-vitro duyarlılığı küresel çalışmaların sonuçlarına benzer bulunurken, Türkiye'de yapılan benzer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur.

Ayrıca CZA'nın CRE, ÇİD *Enterobacterales* ve GSBL, AmpC ve KPC üreten *Enterobacterales* ailesi için yüksek in-vitro duyarlılık oranları (%99-100) gösterdiği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir^[17,22]. Bizim çalışmamızda da GSBL pozitif olan kökenlerin CZA'ya duyarlılık oranı (%95.7) diğer çalışmalara benzer şekilde yüksek bulunmuştur.

Çoklu ilaca dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarındaki CZA'ya direnç, muhtemelen porin değişikliğinden ve/veya akış pompalarının aşırı ekspresyonundan kaynaklanmış olabilir ancak bu hipotezi doğrulamak için bu izolatların daha fazla karakterizasyonu gereklidir^[23].

Genel olarak ÇİD *P. aeruginosa* için CZA'nın in-vitro duyarlılık oranının, ÇİD *Enterobacterales* ailesine göre daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^[13-15,24]. Çalışmamızda da ÇİD *P. aeruginosa* için CZA'nın in-vitro aktivitesi, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye göre daha düşük bulundu. Önceki çalışmalarda, ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının duyarlılık oranları CZA için %34 ile %72.1 arasında rapor edilmiştir^[13,14,24,25]. Bizim

çalışmamızda ÇİD *P. aeruginosa* için CZA'ya karşı oluşan duyarlılık oranı (%36.2), bu çalışmaların çoğuna göre düşük bulundu. Türkiye'de yapılan benzer farklı çalışmalardaki duyarlılık oranı %83.3 ile %92.3 arasında değişmekle birlikte bu sonuçlar da bizim sonuçlarımızla (%36.2) kıyaslandığında oldukça yüksek bulunmuştur^[26,27].

Küresel ve Türkiye'deki çalışmalara göre bizim sonuçlarımız arasındaki bazı uyumsuzluklar, antibiyotik kullanım şekillerinin ve antibiyotiklere duyarlılık oranlarının coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilmesinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte Orta Avrupa ve İsrail bölgesinde yapılan çok merkezli bir çalışmada farklı zamanlarda ÇİD *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* izolatları için CZA'ya karşı gelişen direnç oranlarının özellikle ÇİD *P. aeruginosa* izolatları için kısa zamanda önemli derecede arttığı rapor edilmiştir^[14]. Bizim çalışmamızın sonuçlarının da küresel ve bölgemizde yapılan çalışmalara göre yüksek bulunması bu gelişimi doğrular niteliktedir. Ancak CZA bu türe karşı en iyi in-vitro aktiviteye sahip antibiyotiklerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Klinik verilere göre yapılan araştırmalarda CZA'nın, ÇİD gram-negatif bakteriler için etkin bir tedavi seçeneği olduğu, ölüm sayısını azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır^[28,29]. Bunun yanı sıra, infekte hastalarda bu antibiyotiğe dirençli suşların artması nedeniyle CZA'nın doğru kullanımını güçlendirmenin önemli olduğunu da vurgulamak gerekir^[30]. Seftazidim/avibaktam, Türkiye'de Ekim 2019 tarihinde kullanılmaya başlamasına rağmen çalışmamızda ÇİD *P. aeruginosa* suşları için in-vitro direnç oranının (%63.8) yüksek bulunması endişe vericidir.

SONUÇ

Çalışmamız, benzer çalışmalarda olduğu gibi CZA'nın ÇİD *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* kökenlerine karşı in-vitro aktivitesini doğrulamakla birlikte, bu çalışmanın tartışılması gereken bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan ilki çalışmamızın tek merkezde yapılmış olması ve ayrıca antibiyotiklere dirençli bulunan suşlarda direnç genlerinin belirlenmemiş olmasıdır. İkincisi ise hasta verileri, klinik tedavi sonucu gibi klinik değişkenler analiz edilmemiştir, dolayısıyla CZA'nın in-vivo aktivitesi farklı olabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Aksaray Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 13.10.2022, Karar No: 2022/16-01).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FK, MÖ

Analiz/Yorum: FK, MÖ

Veri Sağlama: FK

Yazım: FK, MÖ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FK, MÖ

Onaylama: FK, MÖ

KAYNAKLAR

1. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: Overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb Drug Resist* 2016;22:412-31. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0220>
2. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:609-16. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>
3. Chia PY, Sengupta S, Kukreja A, S L Ponnampalavanar S, Ng OT, Marimuthu K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:29. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0685-1>
4. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to Enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy150. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>
5. Rossi F, Girardello R, Cury AP, Di Gioia TS, Almeida JN Jr, Duarte AJ. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. *Braz J Infect Dis* 2017;21:98-101. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.011>
6. Wang X, Wang Y, Zhou Y, Wang Z, Wang Y, Zhang S, et al. Emergence of colistin resistance gene mcr-8 and its variant in *Raoultella ornithinolytica*. *Front Microbiol* 2019;10:228. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00228>
7. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis* 2016;63:234-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw243>

8. Zasowski E, Bland CM, Tam VH, Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for high-dose extended-infusion cefepime dosing regimens in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:877-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dku435>
9. Wong D, van Duin D. Novel beta-lactamase inhibitors: Unlocking their potential in therapy. *Drugs* 2017;77:615-28. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0725-1>
10. Mosley JF 2nd, Smith LL, Parke CK, Brown JA, Wilson AL, Gibbs LV. Ceftazidime-avibactam (Avycaz): For the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections. *PT* 2016;41: 479-83.
11. World Health Organization (WHO). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis.. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820> (Erişim tarihi: 05.04.2023).
12. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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;18:268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
13. Stone GG, Seifert H, Nord CE. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative isolates collected in 18 European countries, 2015-2017. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106045. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106045>
14. Kristóf K, Adámková V, Adler A, Gospodarek-Komkowska E, Rafila A, Billová S, et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparators against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Central Europe and Israel, 2014-2017 and 2018. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;101:115420. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115420>
15. 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:e02569-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02569-17>
16. Sader HS, Castanheira M, Shortridge D, Mendes RE, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. medical centers, 2013 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01045-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01045-17>
17. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Valente MLNF, Luengas EL, Baudrit M, Quintana A, et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Latin America as part of the ATLAS global surveillance program, 2017-2019. *Braz J Infect Dis* 2021;25:101647. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101647>
18. Güzel M, Öcal D, Toker Önder İ, Akdoğan D, Bahar Erdem G, Akpınar O. Comparison of in vitro antimicrobial efficacy of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam combination against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae species isolated from various clinical specimens. *Konuralp Med J* 2022;14:75-80. <https://doi.org/10.18521/ktd.1011899>
19. Köle M, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Andoğan B. Evaluation of in vitro efficacy of ceftazidime-avibactam, meropenem, and colistin single and binary combinations against carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from various clinical specimens. *Mikrobiyol Bul* 2022;56:230-50. <https://doi.org/10.5578/mb.20229804>
20. Öztaş S, Er DK, Dündar D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobilyallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg* 2022;8:229-32. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427>
21. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümrall R, Albay A. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Mikrobiyol Bul* 2022;56:218-29. <https://doi.org/10.5578/mb.20229803>
22. Kresken M, Korte-Berwanger M, Pfennigwerth N, Gatermann SG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against ceftazidime-resistant Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* from hospitalised patients in Germany. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;25:337-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.010>
23. Shen Z, Ding B, Ye M, Wang P, Bi Y, Wu S, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1930-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx066>
24. Tuan Soh TS, Salvinder S, Chen VSY. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Malaysia: Results from the ATLAS Programme, 2013 to 2019. *Med J Malaysia* 2022;77:174-84.
25. Gill CM, Aktaş E, Alfouzan W, Bourassa L, Brink A, Burnham CD, 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;40:2533-41. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04308-0>
26. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, 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;20:334-8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.016>
27. 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;26:713-9. <https://doi.org/10.5578/flora.20219617>

28. Balandín B, Ballesteros D, Pintado V, Soriano-Cuesta C, Cid-Tovar I, Sancho-González M, et al. Multicentre study of ceftazidime/avibactam for gram-negative bacteria infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2022;59:106536. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106536>
29. 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:ofz522. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz522>
30. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacteriales: A systematic review of observational clinical studies. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;25:268-81. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.001>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Fatih KAYA

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Aksaray, Türkiye

E-posta: dr-fatihkaya@hotmail.com