

# Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması

## Comparison of in vitro activities of cefiderocol, imipenem/relebactam and other antibiotics against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates

Hasan Cenk MİRZA<sup>1</sup> (ID), Gizem İNCE CEVİZ<sup>1</sup> (ID)

### ÖZET

**Amaç:** Karbapenemler ciddi *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* izolatları son yıllarda artış göstermiş ve bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmaya 92 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı (CLSI ve EUCAST kriterlerine göre tamamı imipenem dirençli; CLSI kriterlerine göre tamamı meropenem dirençli; EUCAST kriterlerine göre 84'ü meropenem dirençli, 8'i '1-duyarlı, yüksek dozda') dahil edilmiştir. İzolatların sefiderokol, imipenem/relebaktam, imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi kullanılmıştır. İzolatların meropenem, piperasilin/tazobaktam ve

### ABSTRACT

**Objective:** Carbapenems are commonly used in treatment of severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. However, carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates have increased in recent years and have become a public health threat. The objective of this study was to compare in vitro activities of cefiderocol, imipenem/relebactam and other antibiotics against clinical isolates of carbapenem-resistant *P. aeruginosa*.

**Methods:** A total of 92 carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates (all isolates were resistant to imipenem according to both CLSI and EUCAST; all isolates were resistant to meropenem according to CLSI; 84 isolates were resistant and 8 isolates were '1-Susceptible, increased exposure' to meropenem according to EUCAST) were included in the study. Susceptibility of isolates to cefiderocol, imipenem/relebactam, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin, levofloxacin and gentamicin were determined by disk diffusion method. Susceptibility of isolates to

\* Bu çalışma, 20-24 Ekim 2021 tarihinde düzenlenen 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi'nde sunulmuştur.

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Hasan Cenk MİRZA

Başkent Üni. Tıp Fak., Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Bağlıca Kampüsü, Etimesgut, Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : h\_cenkmirza@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 20.07.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.79095

Mirza HC, Ince Ceviz G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol, imipenem/relebaktam ve diğer antibiyotiklerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(3): 433 - 442

seftazidime karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla gradiyent difüzyon testi kullanılmış, CLSI ve EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Test edilen antibiyotikler arasında, izolatlar karşı in vitro etkinliği en yüksek antibiyotik sefiderokol olarak bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre izolatların tamamı sefiderokole duyarlı olarak saptanırken; EUCAST kriterlerine göre izolatların %97,8'i sefiderokole duyarlı olarak saptanmıştır. Sefiderokolden sonra etkinliği en yüksek antibiyotik gentamisin olup izolatların %87,0'si duyarlıdır. CLSI kriterlerine göre izolatların %66,3'ü, EUCAST kriterlerine göre ise %73,9'u imipenem/relebaktama duyarlı bulunmuştur. İzolatlar karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotik levofloksasindir. CLSI ve EUCAST kriterlerine göre izolatların sırasıyla %70,7'si ve %82,6'sı levofloksasine dirençlidir.

**Sonuç:** Sefiderokol karbapenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için bir seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sefiderokol, imipenem/relebaktam, *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem direnci, antibiyotik duyarlılık testi

meropenem, piperacillin/tazobactam and ceftazidime were determined by gradient diffusion method. Results were interpreted according to CLSI and EUCAST criteria.

**Results:** The most active antibiotic tested against isolates were cefiderocol. All isolates were susceptible to cefiderocol using CLSI criteria, whereas 97.8% of isolates were susceptible to cefiderocol using EUCAST criteria. Gentamicin was the most active antibiotic after cefiderocol. Eighty-seven percent of isolates were susceptible to gentamicin. The imipenem/relebactam susceptibility rate among isolates were 66.3% and 73.9% according to CLSI and EUCAST criteria, respectively. Levofloxacin showed the lowest in vitro activity against isolates. The levofloxacin resistance rate among isolates were 70.7% and 82.6% according to CLSI and EUCAST criteria, respectively.

**Conclusion:** Cefiderocol may be an option for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *P. aeruginosa*.

**Key Words:** Cefiderocol, imipenem/relebactam, *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem resistance, antibiotic susceptibility testing

## GİRİŞ

*Pseudomonas aeruginosa* deri ve yara enfeksiyonları, bakteriyemi, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, özellikle kistik fibrozis hastalarında pulmoner hastalıklar, endokardit ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonların en iyi bilinen etkenlerindedir (1). Yoğun bakım ünitesinde gelişen pnömonilerin en sık nedeni olup, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkeni gram-negatif bakteriler arasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Bakterinin birçok antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç geliştirme özelliği, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (3).

Karbapenemler ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle ilk seçenek olarak düşünülen antibiyotiklerdir. Bununla birlikte karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* izolatları son yıllarda artış göstermiş ve bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir (4).

Relebaktam; TEM, SHV, CTX-M tipi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri ve KPC enzimlerinin içinde bulunduğu Ambler sınıf A beta-laktamazlar ile sınıf C beta-laktamazları inhibe eden, beta-laktam yapısında olmayan yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür (5). Relebaktamın, bir karbapenem olan imipenem ve renal dehidropeptidaz-I inhibitörü olan silastatin ile kombinasyonu (imipenem/silastatin/relebaktam); Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve

Avrupa Birliği'nde (AB) gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan hastane kökenli bakteriyel pnömoni, ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni, komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için kullanım onayı almıştır (6). Kullanım endikasyonlarına *P. aeruginosa* tarafından oluşturulan enfeksiyonlar da dahildir.

Sefiderokol yeni geliştirilen bir siderofor sefalosporindir (7). Sefiderokol, doğal siderofor moleküllerinin çalışma biçimini taklit etmekte, ferrik demir ile şelat kompleksi oluşturmakta ve bakteriyel demir transport sistemlerini kullanarak gram-negatif bakterilerin dış membranını geçmektedir (8,9). Sefiderokolün metallo-beta-laktamazlar da dahil olmak üzere karbapenemaz enzimlerine ve diğer birçok beta-laktamaz enzimine karşı yüksek dayanıklılığa sahip olduğu bilinmektedir (8,9). Sefiderokolün gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan hastane kökenli bakteriyel pnömoni, ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için kullanımı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (10).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol ile imipenem/relebaktamın in vitro etkinliklerinin araştırılması ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ile Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Mayıs-2014 ile Aralık-2018 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 92 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatı (CLSI ve EUCAST kriterlerine göre tamamı imipenem dirençli; CLSI kriterlerine göre tamamı meropenem dirençli; EUCAST kriterlerine göre 84'ü meropenem dirençli, 8'i 'I-duyarlı, yüksek dozda') dahil edilmiştir. İzolatların hastane ve

klinalara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İzolatlar derin trakeal aspirat (n=40), kan (n=19), yara (n=10), bronkoalveolar lavaj (n=7), idrar (n=6), balgam (n=5), doku biyopsisi (n=2), dren sıvısı (n=2), kateter (n=1) örneklerinden izole edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması için Gram boyama, koloni rengi, kokusu, oksidaz testi, üç şekerli demirli (TSI) besiyerindeki biyokimyasal özellikleri ve gerektiğinde otomatize sistemler [Ankara Hastanesi için BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD), Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi için VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır.

İzolatların sefiderokol, imipenem/relebaktam, imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla disk difüzyon testi [MASTDISCS (Mast Group Ltd. Bootle, Birleşik Krallık)] kullanılmıştır. İzolatların meropenem, piperasilin/tazobaktam ve seftazidime karşı duyarlılıkları daha önce yapılan bir çalışma sırasında gradiyent difüzyon testi [MİK Test Strip (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, İtalya)] ile belirlenmiştir (11). Antibiyotik duyarlılık testleri için, 0,5 McFarland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonu steril bir eküvyon ile Mueller Hinton Agar (Condalab, Madrid, İspanya) yüzeyine yayılmıştır. Yüzeyin kuruması beklendikten sonra antibiyotik içeren diskler veya gradiyent difüzyon şeritleri besiyeri üzerine yerleştirilmiştir. On sekiz saat 35 °C'de inkübasyonun ardından sonuçlar değerlendirilmiştir. Duyarlılık kategorilerinin belirlenmesi amacıyla CLSI ve EUCAST rehberleri kullanılmıştır (12,13). *P. aeruginosa* için sefiderokol zon çapı sınır değerleri CLSI rehberinde "≥18mm duyarlı, 13-17mm orta duyarlı, ≤12mm dirençli"; EUCAST rehberinde ise "≥22mm duyarlı, <22mm dirençli" olarak belirtilmiştir. İmipenem/relebaktam zon çapı sınır değerleri CLSI rehberinde "≥23mm duyarlı, 20-22mm orta duyarlı, ≤19mm dirençli"; EUCAST rehberinde ise "≥22mm duyarlı, <22mm dirençli" olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda kalite kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alınmış (Tarih:25.08.2021 ve Karar No: 56210) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Proje no: DA21/12).

Çalışmanın verileri SPSS 25.0 programı ile analiz edilmiş, örneklem hacmi belirlenmesinde G-Power programı kullanılmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarının sefiderokol ile imipenem/relebaktama karşı duyarlılık oranlarının karşılaştırılması amacı ile “İki

Oran Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi” kullanılmıştır. Çalışma için gerekli minimum örnek genişliği %80 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak şekilde; “İki Oran Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi” için etki genişliği  $p_1=0,9$  ve  $p_2=0,6$  olmak üzere minimum 72 izolat olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza 92 izolat dahil edilmiştir. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

**Tablo 1.** *P. aeruginosa* izolatlarının hastane ve kliniklere göre dağılımı

	Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi (n=73)	Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi (n=19)
Anestezi Yoğun Bakım	31	-
Beyin Cerrahisi	2	-
Cerrahi Yoğun Bakım	1	1
Dahiliye Yoğun Bakım	-	1
Çocuk Cerrahisi	-	1
Enfeksiyon Hastalıkları	2	1
Gastroenteroloji	1	1
Genel Cerrahi	4	4
Genel Dahiliye	1	-
Göğüs Hastalıkları	4	-
Hematoloji	2	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	4	-
Kalp ve Damar Cerrahisi	6	1
Kardiyoloji	2	1
Nefroloji	4	-
Nöroloji	1	2
Onkoloji	1	-
Pediyatri	4	3
Plastik Cerrahi	1	2
Yanık Ünitesi	2	-

## BULGULAR

Test edilen antibiyotikler arasında, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı in vitro etkinliği en yüksek antibiyotik sefiderokoldür. CLSI kriterlerine göre izolatların tamamı sefiderokole duyarlı saptanmış; EUCAST kriterlerine göre ise 92 izolatın 90'ı (%97,8) sefiderokole duyarlı saptanmıştır. İzolatların antibiyotiklere karşı duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir. Doksan iki izolattan dördü (%4,3) test edilen antibiyotikler içerisinde sadece sefiderokole karşı duyarlı saptanmıştır. EUCAST kriterlerine göre sefiderokole dirençli bulunan iki izolatın diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 3'de gösterilmiştir. *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmadığı için sadece CLSI

kriterleri kullanılmış; *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokolden sonra etkinliği en yüksek antibiyotik gentamisin bulunmuştur. Doksan iki izolatın 80 (%87,0)'i gentamisine duyarlı olarak saptanmıştır. CLSI kriterleri kullanıldığında izolatların %66,3 (61)'ü, EUCAST kriterleri kullanıldığında ise izolatların %73,9 (68)'u imipenem/relebaktama duyarlı bulunmuştur. CLSI kriterleri kullanıldığında izolatların sefiderokole duyarlılık oranı (%100), imipenem/relebaktama duyarlılık oranına (%66,3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [ $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 37,1$  (%95 CI; 24,0 - 43,8)]. EUCAST kriterleri kullanıldığında da sefiderokole duyarlılık oranı (%97,8), imipenem/relebaktama duyarlılık oranından (%73,9) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [ $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 21,5$  (%95 CI; 14,3 - 33,8)].

Tablo 2. Karbapenem dirençli 92 adet *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	CLSI			EUCAST		
	n(%) S	n(%) I <sup>a</sup>	n(%) R	n(%) S	n(%) I <sup>a</sup>	n(%) R
İmipenem	0 (0)	0 (0)	100 (100)	0 (0)	0 (0)	100 (100)
Meropenem	0 (0)	0 (0)	100 (100)	0 (0)	8 (8,7)	84 (91,3)
Sefiderokol <sup>b</sup>	92 (100)	0 (0)	0 (0)	90 (97,8)	-	2 (2,2)
İmpenem/ Relebaktam <sup>b</sup>	61 (66,3)	11 (12,0)	20 (21,7)	68 (73,9)	-	24 (26,1)
Gentamisin <sup>c</sup>	80 (87,0)	4 (4,3)	8 (8,7)			
Aztreonam	47 (51,1)	14 (15,2)	31 (33,7)	0 (0)	56 (60,9)	36 (39,1)
Siprofloksasin	27 (29,3)	4 (4,3)	61 (66,3)	0 (0)	27 (29,3)	65 (70,7)
Levofloksasin	16 (17,4)	11 (12,0)	65 (70,7)	0 (0)	16 (17,4)	76 (82,6)
Seftazidim	66 (71,7)	2 (2,2)	24 (26,1)	0 (0)	66 (71,7)	26 (28,3)
Piperasilin/ Tazobaktam	52 (56,5)	14 (15,2)	26 (28,3)	0 (0)	52 (56,5)	40 (43,5)

S: Duyarlı, R: Dirençli

<sup>a</sup> 'I' kategorisi CLSI rehberinde 'orta duyarlı' şeklinde tanımlanırken, EUCAST rehberinde 'duyarlı, yüksek dozda' şeklinde tanımlanmaktadır.

<sup>b</sup> EUCAST rehberinde sefiderokol ve imipenem/relebaktam için 'I' kategorisi bulunmamaktadır.

<sup>c</sup> *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmamaktadır.

Tablo 3. EUCAST kriterlerine göre sefiderokole dirençli bulunan iki izolatın diğer antibiyotiklere duyarlılıkları

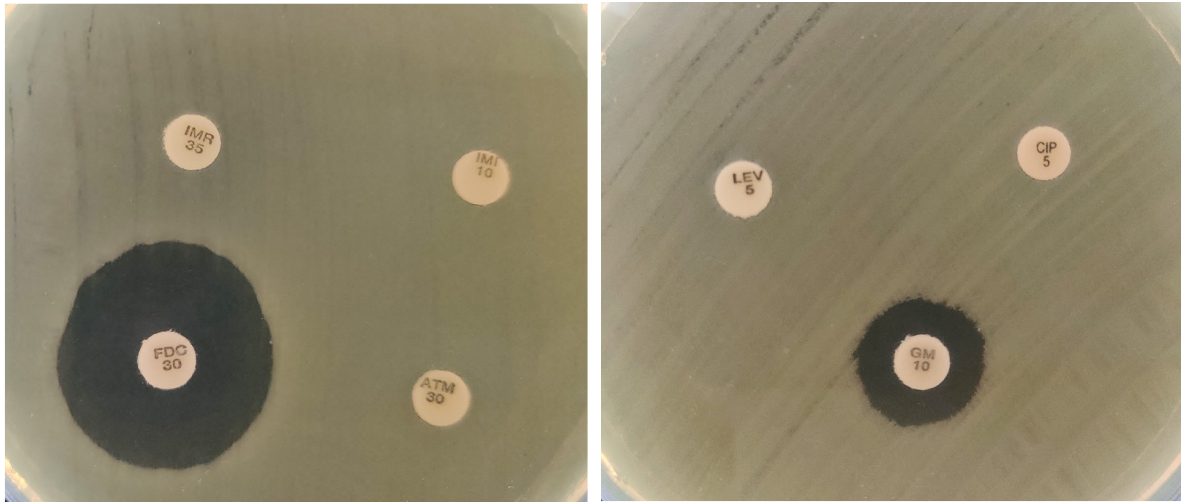
Antibiyotik	İzolat 1		İzolat 2	
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST
İmipenem	R	R	R	R
Meropenem	R	R	R	R
İmipenem/Relebaktam	S	S	R	R
Gentamisin <sup>a</sup>	S		S	
Aztreonam	R	R	R	R
Siprofloksasin	S	I <sup>b</sup>	R	R
Levofloksasin	I <sup>b</sup>	R	R	R
Seftazidim	R	R	R	R
Piperasilin/Tazobaktam	R	R	R	R

<sup>a</sup> *P. aeruginosa* için EUCAST rehberinde gentamisin sınır değerleri bulunmamaktadır.

<sup>b</sup> 'I' kategorisi CLSI rehberinde 'orta duyarlı' olarak tanımlanırken, EUCAST rehberinde 'duyarlı, yüksek dozda' şeklinde tanımlanmaktadır.

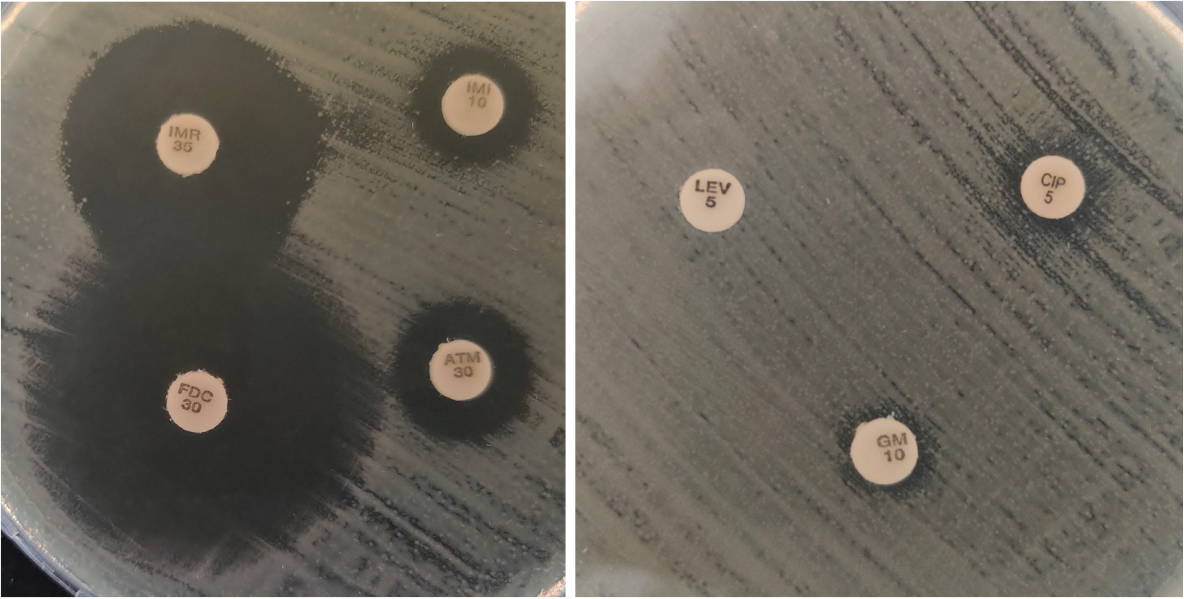
Test edilen antibiyotikler arasında sadece sefiderokole duyarlı bulunan bir izolata ait fotoğraflar Şekil 1'de gösterilmiştir. Sefiderokol ve imipenem/relebaktama duyarlı; imipenem, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin ve gentamisine dirençli bulunan bir izolata ait fotoğraflar ise Şekil 2'de

gösterilmiştir. İzolatlara karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotik levofloksasin olarak bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre izolatların %70,7 (65)'si, EUCAST kriterlerine göre ise %82,6 (76)'sı levofloksasine dirençli bulunmuştur.



Şekil 1. Test edilen antibiyotikler arasında sadece sefiderokole duyarlı bulunan, idrardan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşu. FDC: Sefiderokol, IMR: İmipenem/relebaktam, IMI: İmipenem, ATM: Aztreonam, LEV: Levofloksasin, CIP: Siprofloksasin, GM: Gentamisin





**Şekil 2.** Sefiderokol ve imipenem/relebaktama duyarlı; imipenem, aztreonam, levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisine dirençli bulunan; kandan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşu

## TARTIŞMA

Çalışmamızda karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının duyarlılık oranının en yüksek olduğu antibiyotik, hem CLSI hem de EUCAST kriterlerine göre sefiderokoldür. İzolatların sefiderokole duyarlılık oranı, imipenem/relebaktama duyarlılık oranından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yapılan literatür taraması sonucunda, ülkemizdeki *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol veya imipenem/relebaktamın in vitro etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, sefiderokol ve imipenem/relebaktamın *P. aeruginosa* izolatlarına karşı etkinliğinin araştırıldığı, ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında; acil olarak yeni antibiyotik geliştirilmesi gereken on iki patojenden oluşan bir liste yayınlamıştır. Bu liste; yeni antibiyotik ihtiyacının aciliyetine göre kritik, yüksek ve orta öncelikli olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, listedeki 'kritik' kategoride yer almaktadır (14).

Karbapenem direncinin, *P. aeruginosa* kan dolaşımı enfeksiyonuna bağlı mortalite riskini artıran bir faktör olduğu bilinmektedir (4).

Çalışmamızda karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı sefiderokol yüksek in vitro etkinlik göstermiştir. Sefiderokole duyarlılık oranı CLSI kriterlerine göre %100; EUCAST kriterlerine %97,8 bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada Enterobacterales, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarına karşı sefiderokolün etkinliği araştırılmış, 130 adet karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatının tamamı CLSI kriterlerine göre sefiderokole duyarlı bulunmuştur (7). Hackel ve ark. tarafından yürütülen çalışmada 262 adet çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatının %99,2'sinin sefiderokol MİK değeri  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$  (CLSI kriterlerine göre duyarlı) bulunmuştur (15). Diğer bir çalışmaya karbapenem dirençli 14 adet *P. aeruginosa* izolatı dahil edilmiş, sefiderokole duyarlılık oranı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle CLSI kriterlerine göre %93; EUCAST kriterlerine göre %71 bulunmuştur (16).

İmipeneme relebaktamın eklenmesi; çalışmamızdaki imipenem dirençli 92 izolatın CLSI kriterlerine göre %66,3'ünün, EUCAST kriterlerine göre ise %73,9'unun duyarlı hale gelmesini sağlamıştır. Karlowsky ve ark. tarafından yürütülen çalışmada dünyanın yedi farklı bölgesinden (Afrika, Asya, Avrupa, Latin Amerika, Orta Doğu, Amerika Birleşik Devletleri/Kanada, Güney Pasifik) toplanan *P. aeruginosa* izolatlarına karşı imipenem/relebaktamın etkinliği araştırılmıştır. İmipeneme relebaktamın eklenmesi; imipeneme duyarlı olmayan izolatların Latin Amerika'da %57'sinin, Orta Doğu'da %80,1'inin duyarlı hale gelmesini sağlamıştır. Toplamda 3.776 izolatın 2.656'sı (%70,3), relebaktamın eklenmesiyle imipeneme duyarlı hale gelmiştir (17). Çalışmamızın sonuçlarının; Karlowsky ve ark. tarafından yürütülen çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Hem sefiderokol hem de imipenem/relebaktam için; CLSI ve EUCAST tarafından önerilen sınır değerlerin birbirinden farklı olması, antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarının yorumlanmasında farklılıklara neden olmaktadır. CLSI kriterlerine göre sefiderokole duyarlı bulunan iki izolat,

EUCAST kriterlerine göre dirençli bulunmuştur. CLSI kriterlerine göre imipenem/relebaktama orta duyarlı bulunan on bir izolatın yedisi EUCAST kriterlerine göre duyarlı; dördü ise EUCAST kriterlerine göre dirençli bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen diğer antibiyotikler için de rehberler arasındaki sınır değer farklılıklarından kaynaklanan yorum farklılıkları dikkati çekmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı in vitro etkinliği en düşük antibiyotiklerin kinolonlar olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte siprofloksasinin in vitro etkinliği levofloksasinden daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda da, çalışmamızla uyumlu olarak, *P. aeruginosa* izolatlarına karşı siprofloksasinin etkinliği levofloksasinden yüksek bulunmuştur (17-19).

Sonuç olarak, çalışmamızın bulgularına dayanarak, sefiderokolün karbapenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için göz önünde bulundurulabilecek antibiyotikler arasında yer alabileceği düşünülmektedir.



## ETİK KURUL ONAYI

\* Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:25.08.2021 ve Karar No: 56210).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Aktaş Z, Satana D, Kayacan C, Can B, Gönüllü N, Küçükbaşmacı O. Antibiotic susceptibility rates and beta-lactam resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46 (3): 386-97.
2. Çekin Y, Karagöz A, Kızılateş F, Çekin AH, Öztoprak Çuvalcı N, Bülbüller N, et al. Evaluation of a hospital outbreak related to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mikrobiyol Bul*, 2013; 47 (4): 619-27.
3. Er H, Altındış M, Aşık G, Demir C. Molecular epidemiology of beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Mikrobiyol Bul*, 2015; 49 (2): 156-65.
4. Yu Zhang, Xiao-Li Chen, Ai-Wei Huang, Su-Ling Liu, Wei-Jiang Liu, Ni Zhang, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect*, 2016; 5 (3): e27.
5. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. Activity of imipenem/relebactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* in Europe: SMART 2015-17. *J Antimicrob Chemother*, 2019; 74 (8): 2284-88.
6. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*, 2021; 81 (3): 377-88.
7. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of cefiderocol against enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* endemic to medical centers in New York City. *Microb Drug Resist*, 2020; 26 (7): 722-26.
8. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin. *Ann Pharmacother*, 2020; 54 (12): 1215-31.
9. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*, 2019; 69 (Suppl 7): S544-S551.

10. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf) (Erişim tarihi: 24.08.2021)
11. 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: 334-338.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2020.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
14. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Erişim tarihi: 26.08.2021)
15. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of Gram-Negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018; 62 (2): e01968-17.
16. Morris CP, Bergman Y, Tekle T, Fissel JA, Tamma PD, Simner PJ. Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility testing against multidrug-resistant Gram-Negative bacilli: a comparison of disk diffusion to broth microdilution. *J Clin Microbiol*, 2020; 59 (1): e01649-20.
17. Karlowsky JA, Lob SH, Young K, Motyl MR, Sahm DF. Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* with antimicrobial-resistant phenotypes from seven global regions: SMART 2015-2016. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018; 15: 140-147.
18. Pfaller MA, Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK. In vitro activity of delafloxacin against contemporary bacterial pathogens from the United States and Europe, 2014. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61 (4): e02609-16.
19. Tuon FF, Cieslinski J, Rodrigues SDS, Serra FB, Paula MD. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam against recent clinical bacterial isolates from Brazil-the EM200 study. *Braz J Infect Dis*, 2020; 24 (2): 96-103.