



Karbapenem Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Sefiderokol Direncinin Çeşitli Direnç Mekanizmalarına Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates According to Various Resistance Mechanisms

Betül KARS¹([iD](#)), Doğanhan Kadir ER^{2,3}([iD](#)), Sevil ÖZTAŞ⁴([iD](#)), Devrim DÜNDAR³([iD](#)),
Emel MATARACI KARA⁵([iD](#)), Gülsüm KAYA⁶([iD](#)), Mehmet KÖROĞLU⁷([iD](#)), Mustafa ALTINDİŞ⁷([iD](#))

¹ Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Enstitüsü, Moleküler Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁴ Karabük Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Karabük, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶ Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Destek ve Kalite Hizmetleri Birimi, Yalova, Türkiye

⁷ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Makale atfı: Kars B, Er DK, Öztas S, Dündar D, Mataracı Kara E, Kaya G ve ark. Karbapenem dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında sefiderokol direncinin çeşitli direnç mekanizmalarına göre değerlendirilmesi. FLORA 2024;29(4):534-539.

ÖZ

Dünyada karbapenem dirençli Enterobacterales tedavisinde yeni ve etkili antibiyotiklere gereksinim vardır. Ülkemiz de karbapenem dirençli mikroorganizmalar açısından yüksek riskli ülkeler arasındadır. Son yıllarda farklı ülkelerde kullanıma giren sefiderokol, karbapenem dirençli izolatların tedavisinde umut vadetmektedir. Sefiderokolün yeni onaylanan bir ilaç olması nedeniyle direnç mekanizmaları hakkında yeterli bilgi yoktur. Mevcut çalışmanın amacı, ülkemizde henüz kullanımda bulunmayan sefiderokolün in vitro etkinliğinin, karbapenemaz ve β -laktamaz direnç genleri ışığında araştırılmasıdır. Daha önce klinik örneklerden izole edilmiş, karbapenemlerden en az birine dirençli olduğu belirlenmiş, β -laktamaz ve karbapenemaz direnç genleri araştırılmış 50 *Escherichia coli* ve 71 *Klebsiella pneumoniae* izolatı olmak üzere toplamda 121 suş çalışmaya dahil edilmiştir. Elli *E. coli* ve 50 *K. pneumoniae* suşu için majör β -laktamaz sınıflarının araştırılmasında dört multiplik polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ($bla_{TEM}/bla_{SHV}/bla_{OXA-1-benzeri}$; filogenetik grup bir, iki ve dokuzu içeren bla_{CTX-M} ; altı filogenetik grubu içeren plazmid-kökenli $ampC$ ve $bla_{VEB}/bla_{GES}/bla_{PER}$) ve bir simpleks PZR ($bla_{CTX-M-8/-25}$); karbapenemaz genlerinin araştırılmasında ise bir multiplik PZR (bla_{KPC} , bla_{NDM} , $bla_{OXA-48-benzeri}$, bla_{VIM} ve bla_{IMP}) kullanılmıştır. Yirmi bir *K. pneumoniae* suşu için yalnızca karbapenem direnç genlerine (VIM, NDM, OXA-48, KPC, IMP) (Gene-Xpert) bakılmıştır. Sefiderokol antimikrobiyal duyarlılık testi, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing önerileriyle gerçekleştirilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testi üç kez tekrarlanmıştır. Tüm izolatlarda karbapenemaz genleri mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen toplam 121 izolatın 51 (%42)'inde sefiderokole direnç belirlenmiş olup karbapenem dirençli *E. coli* izolatlarının 25 (%50)'i, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının ise 26 (%36.61)'si sefiderokole dirençlidir. Sefiderokol direnci, *E. coli* izolatlarında *K. pneumoniae* izolatlarına göre daha yüksektir. Sefiderokol, tüm suşlar için toplamda %57 (70/121) oranında etkili

Geliş Tarihi/Received: 06/05/2024- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04/09/2024



bulunmuştur. Ancak Clinical & Laboratory Standards Institute kılavuzuna göre değerlendirildiğinde bu oran %74'tür. Sefiderokolün, karbapenem dirençli izolatlar karşı belirli bir oranda etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ülkemizde en yaygın görülen *bla*_{OXA-48-benzeri} ve *bla*_{OXA-48-benzeri} + *bla*_{NDM} birlikteliği ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz enzimlerinin varlığı sefiderokol etkisini azaltmaktadır. Tedavisi zor olan karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları ile oluşan infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık testleri ile tedavide bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sefiderokol; *K. pneumoniae*; *E. coli*; Antibiyotik direnci; Siderofor

ABSTRACT

Evaluation of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates According to Various Resistance Mechanisms

Betül KARS¹, Doğanhan Kadir ER^{2,3}, Sevil ÖZTAŞ⁴, Devrim DÜNDAR³, Emel MATARACI KARA⁵,
Gülsüm KAYA⁶, Mehmet KÖROĞLU⁷, Mustafa ALTINDIŞ⁷

¹ Department of Medical Microbiology, Sakarya University Institute of Health Sciences, Sakarya, Türkiye

² Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology, Kocaeli University Institute of Gastroenterology and Hepatology, Kocaeli, Türkiye

³ Department of Medical Microbiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Türkiye

⁴ Department of Medical Services and Techniques, Karabük University Vocational School of Health Services, Karabük, Türkiye

⁵ Department of Pharmaceutical Microbiology, İstanbul University Faculty of Pharmacy, İstanbul, Türkiye

⁶ Support and Quality Services Unit, Yalova Training and Research Hospital, Yalova, Türkiye

⁷ Department of Medical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Türkiye

New and effective antibiotics are needed in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales. Türkiye is one of the high-risk countries in terms of carbapenem-resistance. Cefiderocol, which has been used in different countries recently, is promising in the treatment of carbapenem-resistant isolates. Since cefiderocol is newly approved, there is a lack of data about its resistance mechanisms. The aim of this study is to investigate the in-vitro activity of cefiderocol, which is not yet in use in Türkiye, in the light of carbapenemase and β-lactamase resistance genes. A total of 121 (50 *Escherichia coli* and 71 *Klebsiella pneumoniae*) clinical isolates which were determined resistant to at least one of the carbapenems and whose β-lactamase and carbapenemase-resistance genes were investigated, were included. For the investigation of major β-lactamase classes in 50 *E. coli* and 50 *K. pneumoniae* strains, four multiplex PCRs (*bla*_{TEM}/*bla*_{SHV}/*bla*_{OXA-1-like}; *bla*_{CTX-M} including phylogenetic groups 1, 2, and 9; plasmid-derived *ampC* including six phylogenetic groups; and *bla*_{VEB}/*bla*_{GES}/*bla*_{PER}) and one simplex PCR (*bla*_{CTX-M-8/-25}) were used. For the investigation of carbapenemase genes, one multiplex PCR (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{VIM}, and *bla*_{IMP}) was employed. For 21 *K. pneumoniae* strains, only carbapenem-resistance genes (*VIM*/*NDM*/*OXA-48*/*IMP*) (Gene-Xpert) were analyzed. Cefiderocol susceptibility testing was performed according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing recommendations, and the antimicrobial susceptibility test was repeated three times. Carbapenemase genes were present in all isolates. Of the 121 isolates included in the study, 51 (42%) were resistant to cefiderocol. Twenty five (50%) of carbapenem-resistant *E. coli* and 26 (36.61%) of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates were resistant to cefiderocol. Cefiderocol resistance was higher in *E. coli* than *K. pneumoniae* isolates. Cefiderocol was found to be 57% (70/121) effective against all the strains. However, this rate increases to 74% when evaluated according to Clinical & Laboratory Standards Institute guidelines. It has been observed that cefiderocol has a certain effect against carbapenem-resistant isolates. The association of *bla*_{OXA-48-like} and *bla*_{OXA-48-like}+*bla*_{NDM} which are the most common in our country, and the presence of extended-spectrum β-lactamase enzymes significantly reduce the effect of cefiderocol. Antibiotic susceptibility testing may be considered as an option in the treatment of infectious diseases caused by carbapenem-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates, which are difficult to treat.

Key Words: Cefiderocol; *K. pneumoniae*; *E. coli*; Antibiotic resistance; Siderophore

GİRİŞ

Karbapenemler, çok ilaca dirençli (ÇİD) gram-negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisinde en etkili antibiyotikler olup son savunma hattı olarak kabul edilirler. Bununla birlikte, karbapene-

nemlerin yaygın kullanımı, karbapenem dirençli Enterobacterales'in (KDE) ortaya çıkmasına ve tüm dünyaya yayılmasına yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), KDE'yi ciddi ve tedavisi zor infeksiyonlara neden olma kabiliyeti nedeniyle

insan sağlığı için bir tehdit oluşturan en önemli patojen grubu olarak kabul etmiştir^[1]. β -laktam antibiyotiklerin en büyük sınıfı olan sefalosporinler, genellikle penisilin direnci veya aşırı duyarlılık durumlarında kullanılır. Sefiderokol, yan zincirde üçüncü pozisyonda bir katekol grubunun varlığı ve ilacın demir taşıyıcılarını kullanarak yüksek periplazmatik konsantrasyona ulaşmasını sağlayan bir siderofor aktivitesi ile karakterize edilen, “Truva atı” olarak adlandırılan etki mekanizmasına sahip yeni bir enjekte edilebilir sefalosporindir. Bu yeni siderofor sefalosporin, tedavisi zor olarak adlandırılan gram-negatif patojenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi için düşünülen birkaç antibiyotikten biridir. Bu molekül, karbapenemazlar da dahil olmak üzere çoğu β -laktamazlar tarafından önemli ölçüde hidrolize edilemez. Sefiderokolün bakterisidal aktivitesi, enzimatik olmayan direnç mekanizmalarının çoğunun (porin mutasyonları ve akış pompaları) üstesinden gelebilir^[2]. Bu çalışmada amaç yeni bir siderofor sefalosporin olan sefiderokolün karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarına in vitro etkinliğini araştırmak ve karbapenemaz ve β -laktamaz direnç genleri ile direnç ilişkisini irdelemektir.

MATERYAL ve METOD

Etik kurul izni sonrası (Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 08.09.2022 tarih ve 251 sayılı izin) çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş, karbapenemazlardan OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL)’lardan CTX-M-1, CTX-M2 ve CTX-M9 aileleri, CTX-M8/25, TEM, SHV, OXA-1-benzeri, PER, VEB, GES ve *ampC*’lerden FOX, MOX, DHA, CIT, EBC, DHA enzimlerinin varlığı multipleks ve monopleks polimeraz zincir reaksiyon temelli yöntemlerle efluks-aracılı direnç ise karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP) yöntemiyle fenotipik olarak araştırılmış ve -80 °C’de %15 gliserol içeren triptik soy buyyon besiyerinde saklamaya alınan 50 *E. coli* ve 50 *K. pneumoniae* izolatu ve Gene-Xpert ile yalnızca karbapenem direnç genlerine (VIM, NDM, OXA-48, KPC, IMP) bakılan ve boncuklu besiyerinde saklanan 21 *K. pneumoniae* olmak üzere toplamda 121 suş çalışmaya dahil edildi. İzolatların sefiderokole karşı duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

(EUCAST) önerilerine uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle, “U” tabanlı mikropalaklarla belirlendi. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing’e göre sefiderokole duyarlılık sınır değeri ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ ve direnç için sınır değeri > 4 $\mu\text{g/mL}$ ’dir^[3]. Antimikrobiyal duyarlılık testinde standart suş olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı. Mueller Hinton Broth (MHB) (Oxoid, İngiltere) besiyerinin içerisine besiyerinde mevcut olan demir iyonlarını bağlamak amacıyla Chelex 100 reçinesi (Sigma- Aldrich, Almanya) eklendi, manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığında altı saat karıştırılarak inkübe edildi. Por çapı 0.2 μm olan enjektör ucu membran filtrelerden geçirilerek Chelex uzaklaştırıldı, Chelex, besiyerinin pH’ını değiştirdiği için pH metreyle besiyerinin pH’ı, pH metre cihazı (Hanna Instruments, Amerika Birleşik Devletleri) ile ölçülerek 7.3 olacak şekilde ayarlandı. Besiyeri tekrar filtrelerden geçirilerek katyonlar (Ca, Mg, Zn) eklenene kadar +4 °C’de saklandı. Böylelikle, demir uzaklaştırılmış katyon ayarlı MHB (DU KA-MHB) besiyeri oluşturuldu. Bir L’de olması gereken miktarlar Mg için 10-12.5 mg/L, Zn için 0.5-1.0 mg/L, Ca için 20-25 mg/L’dir^[4].

Sefiderokol üretici firmanın talimatları doğrultusunda salin içerisinde çözülerek stok çözelti hazırlandı, DU KA-MHB besiyeri içerisine antibiyotik stok çözeltisi eklenerek antibiyotik solüsyonu oluşturuldu, sıvı mikrodilüsyon testi için 96’lık mikropalaklar bir üreme kontrol ve bir sterilite kontrol kuyucuğu dahil olmak üzere sırasıyla 0.015 $\mu\text{g/mL}$ - 8 $\mu\text{g/mL}$, aralığında olacak şekilde numaralandırılmıştır. Sefiderokol için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ölçümü üremenin kaybolduğu ilk kuyucuk ya da üremenin < 1 mm’nin altına düştüğü, bulanıklık oluşan ilk kuyucuk olarak alındı. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing’e göre *E. coli* ATCC 25922 duyarlılık 0.125 $\mu\text{g/mL}$ ’dir^[5]. Sefiderokol MİK değerleri EUCAST kılavuzuna göre yorumlanmış, EUCAST’a göre ≤ 2 mg/l olanlar duyarlı, > 2 mg/l olanlar ise dirençli kabul edildi^[6].

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 121 izolattın 51 (%42.14)’i sefiderokole dirençli bulunmuştur. Karbapenem dirençli *E. coli* izolatlarının 25/50 (%50)’si, KD *K. pneumoniae* izolatlarının ise 26/71 (%36.61)’i sefiderokole dirençlidir. Tüm

K. pneumoniae (71) suşlarının yalnızca %4'ünde (3) >8 MİK değeri gösteren suş bulunmuştur. *E. coli* (50) suşlarının %20'si (10) >8 MİK değeri göstermiştir.

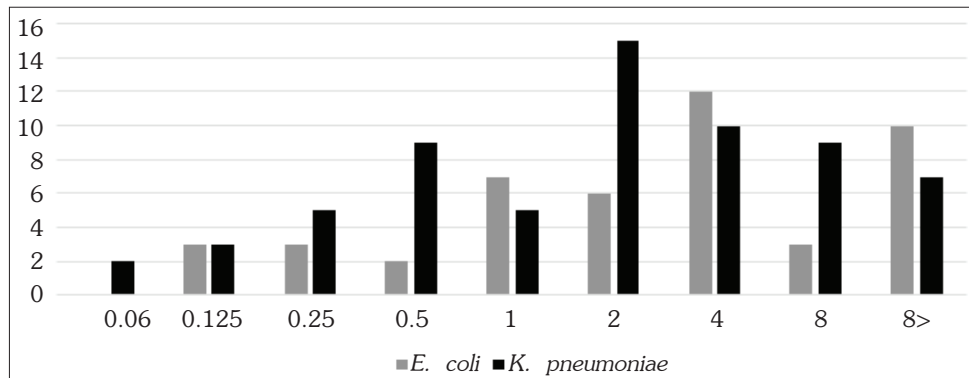
E. coli'de dirençli suşlar içinde sekizinin OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri genlerini bir arada içerdiği tespit edilmiştir. Yalnızca GeneXpert ile karbapenem direnç genlerine bakılan 21 suşta OXA-48 içeren 14 suşun 10'u dirençliydi. Yine *E. coli*'de dirençli bulunan suşlardan üçünün NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV,

OXA-1-benzeri genler içerdiği görüldü (Tablo 1). *E. coli*'de yalnızca NDM içeren bir suş bulunduğundan tespit edilmiş, >8 MİK değeri göstermiş ve dirençli bulunmuştur. *K. pneumoniae*'de yalnızca NDM ve SHV içeren bir suş vardı ve bu suş sekiz MİK değeri gösterdi ve dirençli bulundu.

Tüm *K. pneumoniae* (71) suşlarının 10 (%14)'unda dört ve dokuzunda (%12) sekiz MİK değeri gösteren suş bulundu. *E. coli* suşlarının (50) 12 (%24)'sinde dört ve üçünde ise sekiz MİK değeri gösteren suş bulundu (Şekil 1).

Table 1. Gen birliktelikleri ve direnç profilinin birlikte gösterimi

Direnç Geni	Mikroorganizmaların Direnç Oranı n (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	8 (32.0)	0 (0)
NDM, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	3 (12.0)	0 (0)
NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	3 (12.0)	0 (0)
NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	3 (12.0)	3 (11.53)
NDM, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	1 (4.0)	0 (0)
NDM	1 (4.0)	1 (3.84)
OXA-48	0 (0)	10 (38.46)
OXA-48, IMP, CTX-M-1, TEM	1 (4.0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, TEM	1 (4.0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	1 (4.0)	5 (19.23)
OXA-48, CTX-M-9, SHV	1 (4.0)	0 (0)
OXA-48, IMP, KPC, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	1 (4.0)	0 (0)
VIM, TEM, SHV	1 (4.0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	3 (11.53)
NDM, CTX-M-1, SHV	0 (0)	1 (3.84)
NDM, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	1 (3.84)
NDM, SHV	0 (0)	1 (3.84)
NDM, CTX-M-1, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	1 (3.84)
Toplam	25 (100)	26 (100)



Şekil 1. E. coli ve K. pneumoniae'de MİK değerlerinin dağılımı.

Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre ≤ 4 MİK değeri duyarlı, sekiz MİK değeri orta duyarlı ve ≥ 16 MİK değeri ise dirençli kabul edilmektedir^[7]. Bu kriterlere göre tüm *K. pneumoniae* suşları için toplam başarı oranının %63'ten %91'e yükseldiği; *E. coli* için başarı oranının %50'den %70'e yükseldiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmada yeni bir siderofor sefalosporin olan sefiderokolün karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarına in vitro etkinliği araştırılmıştır. Son on yılda, altı yeni β -laktam içeren antibiyotik Food and Drug Administration tarafından onaylanmış olup bunlar; seftarolin, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokoldür.

Sefiderokol son yıllarda klinik uygulamada tanıtılmış olmasına rağmen bu moleküle direnç bildirilmiştir. Sefiderokol direncine farklı mekanizmalar aracılık edebilir. Yeni Delhi metallo- β -laktamaz (NDM), *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) ve seftazidim/avibaktama direnç sağlayan *ampC* varyantları gibi β -laktamazlar, OXA-427 tipi oksasilinazlar, bazı GSBL tipleri, akış pompaları, porin mutasyonları, siderofor reseptörlerinin mutasyonları ve hedef (PBP-3) modifikasyonları ve özellikle başka bir antibiyotikle kombine edildiğinde sefiderokole hiç maruz kalmamış hastalarda da sefiderokol direnci tanımlandığından, çapraz direncin de olası mekanizmalardan biri olduğu varsayılmıştır^[8]. Çalışmada tüm *K. pneumoniae* suşlarında toplamda 16 NDM geni pozitifliği mevcuttur ve bunların EUCAST kriterlerine göre dokuzu sefiderokole dirençlidir. Yine *E. coli* suşları içerisinde 16 NDM geni pozitifliği mevcuttur ve bunların EUCAST kriterlerine göre 11'i dirençlidir. Clinical & Laboratory Standards Institute kriterlerine göre ise NDM içeren 16 *K. pneumoniae* suşunun altısı ve yine 16 NDM içeren *E. coli* suşlarının yedisi sefiderokole dirençlidir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada *E. coli* de sefiderokolün GSBL'lere (*bla*_{CTX-M grup}, *bla*_{SHV grup} ve *bla*_{TEM grup}) karşı MİK değerleri 0.125 ile 1 arasında, *bla*_{NDM} için MİK değerleri 0.25 ile >16 arasında bulunmuştur. *bla*_{KPC} içeren yedi suşun altısında MİK değeri 0.125 ve birinde MİK

değeri bir bulunmuştur. *bla*_{OXA-48} ve *bla*_{OXA-1} içeren üç suşa MİK değeri 0.125 bulunmuştur. *K. pneumoniae*'de *bla*_{KPC} tip içeren suşlarda MİK değerleri 0.125 ile 1 arasında, *bla*_{NDM} içeren suşlarda MİK değerleri 0.125 ile 2 arasında, *bla*_{VIM} içeren dört suşa MİK değeri 0.125 olarak bulunmuştur. *bla*_{OXA grup} içeren dokuz suşa MİK değerleri 0.125 ile 0.5 arasında, GSBL (*bla*_{CTX-M grup} ve *bla*_{SHV grup}) üreten suşlarda MİK değerleri 0.125 ile 0.5 arasında bulunmuştur. β -laktamaz üreten suşlarla ilgili olarak, sefiderokol, *bla*_{KPC} gibi karbapenemaz ve *bla*_{NDM-1} dahil olmak üzere B sınıfı metallo- β -laktamazlar ve ayrıca GSBL üreten suşlara karşı iyi bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir yorumu yapılmıştır. Sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir^[9]. Yapılan çalışmada 71 *K. pneumoniae* suşunda bulunan 67 *bla*_{OXA-48} pozitif suşun EUCAST kriterlerine göre %31'i sefiderokole dirençlidir. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz bakılan *K. pneumoniae*'lerde *bla*_{CTX-M-1} pozitif 49 suşun %28'i, 41 *bla*_{TEM} pozitif suşun %24'ü ve 50 *bla*_{SHV} pozitif suşun %30'u dirençli bulunmuştur. Dirençli bulunan suşlarda *bla*_{TEM} + *bla*_{SHV} + *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{OXA-48} + *bla*_{OXA-1-benzeri} birlikteliği gözlenmiştir. Yine bu çalışmada *E. coli* suşlarında bulunan 35 *bla*_{OXA-48} pozitif suşun 27'si ≤ 8 MİK değerlerine sahiptir. Sefiderokol direncine aracılık edebileceği düşünülen *bla*_{NDM} tüm *K. pneumoniae* suşlarının 16'sında mevcuttur, bunların üçü >8 MİK değerine sahiptir. Sefiderokolün klinik kullanımında CLSI kriterlerinin mi yoksa EUCAST kriterlerinin mi kullanıldığında daha iyi bir başarı sağladığı araştırılmalıdır. *bla*_{OXA} grup içerisinde en yaygın olanı OXA-1 β -laktamazıdır ve *E. coli* suşlarının %1-10'unda bulunmaktadır. Bu enzimlerin OXA-1'den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu olup substrat olarak oksasilin ve kloksasilini tercih ederler ve amino asit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiminio-sefalosporinleri hidrolize edebilen geniş spektrumlu enzimler olarak gelişmişlerdir^[10]. Çalışmada GSBL bakılan *K. pneumoniae* suşlarının %90 (50/45)'inde *bla*_{OXA-1-benzeri} %80 (50/40)'i *bla*_{TEM} %100 (50/50)'ünde *bla*_{SHV} ve *E. coli* suşlarının %68 (50/34)'inde *bla*_{OXA-1-benzeri} %62 (50/31)'inde *bla*_{TEM} ve %28 (50/14)'inde *bla*_{SHV} bulunmaktadır.

Çalışmada birçok β -laktamaz birlikteliği olması na rağmen sefiderokol oldukça etkili bulunmuştur.

*bla*_{CTX-M} gibi pandemilere sebep olan bir genin varlığında ve oldukça direnç kazandıran *bla*_{NDM} birlikteliğinde dahi sefiderokol etkinliği büyük oranda korunmaktadır. *K. pneumoniae*'ye ciddi direnç kazandıran etkenlerin *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}, *bla*_{OXA-48} ve *bla*_{OXA-1-benzeri} genlerinin birlikte olması olarak düşünülmektedir. Yine *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{OXA-1-benzeri} ve *bla*_{NDM}'nin *E. coli*'de dirence neden olabileceği düşünülmektedir. Tüm suslarda görülen birçok β-laktamazın bir arada bulunması da yüksek bir etken olarak görülmektedir. Dirençli bulunan susların başka bir direnç kazandıran sebeple de olabileceği düşünülmektedir. Gram-negatif bakterilerin yeni direnç mekanizmaları geliştirme olasılığı yüksektir. Gram-negatif bakterilerde, hücre içi ilaç konsantrasyonlarını sınırlayan β-laktamaz ile ilişkili olmayan direnç mekanizmaları yaygındır. Bu çalışmaya ve diğer çalışmalara bakıldığında ciddi enfeksiyon durumlarında ve ÇİD gram-negatif bakterilerin tedavisinde sefiderokolün önemli bir seçenek olabileceği gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak sefiderokol karbapenem dirençli izolatlar karşı belirli bir oranda etkiye sahiptir. Ülkemizde en yaygın görülen *bla*_{OXA-48-benzeri} ve *bla*_{OXA-48-benzeri} + *bla*_{NDM} birlikteliği ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz enzimlerinin varlığı sefiderokol etkisini önemli miktarda azaltmaktadır. Tedavisi zor olan karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları ile oluşan enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık testleri ile tedavide bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 251, Tarih: 08.09.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: BK, DKE, SÖ, DD, MA

Analiz/Yorum: BK, DKE, SÖ, DD, MA

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: BK, MA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: DKE, SÖ, DD, MA

KAYNAKLAR

1. Wang W, Wang X, Huang Y, Zhao Y, Fang X, Cong Y, et al. Raman spectrum combined with deep learning for precise recognition of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Anal Bioanal Chem* 2024;416:2465-78. <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05209-9>
2. Onorato L, de Luca I, Monari C, Coppola N. Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2024;88:106113. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.01.012>
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Cefiderocol: Rationale for EUCAST clinical breakpoints. Erişim adresi: <http://www.eucast.org> (Erişim tarihi: 19.03.2023).
4. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;94:321-5. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003>
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Guidance document on broth microdilution testing of cefiderocol; 2020. Erişim adresi: <http://www.eucast.org> (Erişim tarihi: 01.03.2024).
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0;2024. Erişim adresi: <http://www.eucast.org> (Erişim tarihi: 01.03.2024).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI Supplement M100. Erişim adresi: <https://clsi.org/all-free-resources/> (Erişim tarihi: 01.04.2024).
8. Russo C, Mesini A, Mariani M, Tavella E, Sette C, Ugolotti E, et al. Reduce susceptibility to cefiderocol in gram negative bacteria in children: Is hope already lost before it's even arrived? *J Infect Public Health* 2024;17:624-31. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.006>
9. Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al. In Vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:729-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.01695-15>
10. Dağlar D, Öngüt G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. *Ann Health Sci Res* 2012;1:1-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Doğanhan Kadir ER

Kocaeli Üniversitesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Enstitüsü, Moleküler Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: doganhan.er@kocaeli.edu.tr