



Çok İlaça Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Amikasin, Tigesiklin ve Meropenemin Seftolozan/Tazobaktam ile Kombinasyonlarının in Vitro Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of In Vitro Efficacy of Combinations of Amikacin, Tigecycline and Meropenem with Ceftolozane/Tazobactam in Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains

Esra YARTAŞI¹([iD](#)), Bedia DİNÇ²([iD](#)), Nilay ÇÖPLÜ²([iD](#))

¹ Ordu Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Yartaşı E, Dinç B, Çöplü N. Çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında amikasin, tigesiklin ve meropenemin seftolozan/tazobaktam ile kombinasyonlarının in vitro etkinliğinin araştırılması. FLORA 2025;30(2):137-144.

ÖZ

Giriş: *Pseudomonas aeruginosa*, sağlıklı bireylerde nadiren infeksiyon yapmakta ancak kistik fibrozisli hastalar ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu bakteri birçok ilaç grubuna doğal olarak dirençlidir ve tedavi esnasında etkili antibiyotiklere de direnç kazanabilir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) olan bu izolatların tedavisinde, tedavi başarısının artırılması, direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Seftolozan/tazobaktam (C/T) ise yeni geliştirilen bir sefalosporin/beta laktamaz inhibitör kombinasyonudur ve *P. aeruginosa*'da beta-laktam direnci mekanizmalarına karşı nispeten dayanıklı olduğundan in vitro etkisi oldukça yüksektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, çeşitli yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalardan izole edilen ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında, C/T'nin tigesiklin (TGC), meropenem (MEM) ve amikasin (AK) ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimleri gradient-test (g-test) yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada Haziran 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, YBÜ'lerde yatan hastalardan gelen klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* izolatları incelenmiştir. Çalışmaya hastaların ilk kültürlerinden izole edilen 50 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanmasında VITEK® MS (bioMérieux, Fransa), duyarlık profillerinin belirlenmesinde ise VITEK® 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Seftolozan/tazobaktam duyarlılığı ve antibiyotik kombinasyon etkileşimlerinin in vitro olarak belirlenmesinde g-test yöntemi çalışılmış, değerlendirme için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi kullanılmıştır.

Bulgular: Antibiyotik kombinasyonlarının FİK indeksi sonuçlarına göre sinerji yüzdeleri C/T-AK, C/T-TGC ve C/T-MEM için sırasıyla %42, %32 ve %8 olarak bulunmuştur.

Sonuç: *P. aeruginosa* tedavisinde C/T'nin özellikle AK ile kombine edildiğinde sinerjik etkileşim oluşturabildiği görülmüştür. Çalışmadan elde edilen verilerin klinisyenlere ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde kılavuz olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *P. aeruginosa*; Seftolozan/tazobaktam; Antibiyotik kombinasyonu; G-test; Sinerji

Geliş Tarihi/Received: 14/10/2024 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 10/04/2025



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası [CC BY-NC 4.0] Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 23.06.2025

ABSTRACT

Investigation of In Vitro Efficacy of Combinations of Amikacin, Tigecycline and Meropenem with C/T in MDR *P. aeruginosa* Strains Isolated from Intensive Care Patients

Esra YARTAŞI¹, Bedia DİNÇ², Nilay ÇÖPLÜ²

¹ Clinic of Medical Microbiology, Ordu State Hospital, Ordu, Türkiye

² Clinic of Medical Microbiology, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Türkiye

Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* rarely infects healthy individuals but is associated with high morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis and other immunocompromised individuals. This bacterium is intrinsically resistant to many antibiotics and can develop resistance to all effective antibiotics during treatment. Combined antibiotic therapy is recommended for the treatment of these multidrug-resistant (MDR) isolates to enhance treatment success and to prevent or mitigate the development of resistance. Ceftolozane/tazobactam (C/T), a newly developed cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination, demonstrates strong in vitro activity, as it is relatively unaffected by the beta-lactam resistance mechanisms of *P. aeruginosa*.

Materials and Methods: In our study, the in vitro interactions of dual combinations of tigecycline (TGC), meropenem (MEM), and amikacin (AK) with C/T were investigated using the gradient-test (g-test) method in MDR *P. aeruginosa* strains isolated from ICU patients. *P. aeruginosa* strains were isolated from various clinical samples of ICU patients submitted to the Medical Microbiology Laboratory of Ankara Bilkent City Hospital between June 2021 and October 2021. A total of 50 MDR *P. aeruginosa* isolates, obtained from the first culture of each patient, were included in the study. Species identification was performed using the VITEK® MS system (bioMérieux, France), and antimicrobial susceptibility profiles were determined using the VITEK® 2 automated system (bioMérieux, France). The g-test method and fractional inhibitory concentration (FIC) index were used to assess in vitro interactions of antibiotic combinations.

Results: According to the FIC index results, the synergy rates of antibiotic combinations were 42% for C/T-AK, 32% for C/T-TGC, and 8% for C/T-MEM.

Conclusion: Ceftolozane/tazobactam can produce a synergistic effect, particularly when combined with amikacin, in the treatment of *P. aeruginosa* infections. The findings of this study may guide clinicians in managing infections caused by MDR *P. aeruginosa*.

Key Words: *P. aeruginosa*; Ceftolozane/tazobactam; Antibiotic combination; G-test; Synergy

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa sağlık hizmeti ilişkili infeksiyonların yaygın bir nedenidir ve giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinde de artışa neden olabilmektedir^[1,2]. *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi genel olarak zor ve komplikedir. Bu bakteri birçok ilaç grubuna doğal olarak dirençlidir ve tedavi esnasında da antibiyotiklere direnç kazanabilir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlar ve ağır *P. aeruginosa* infeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavinin geç başlanması yüksek mortalite ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkilidir^[3].

P. aeruginosa ile oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde kombine tedavi sıklıkla antipsödomonal etkili beta-laktam ile bir aminoglikozid veya florokinolon grubu içermektedir. Bununla beraber ÇİD izolatlar ile oluşan infeksiyonlarda kolistin ve fosfomisin kombine tedavilerde tercih edilebilmektedir^[4-6].

Çok ilaca dirençli suşlar ile gerçekleşen infeksiyonlarda tedavi başarısının artırılması, direnç gelişiminin önlenmesi veya azaltılması amacıyla kombine antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Bu durumda in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır^[7,8]. Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının tedavisi zordur ve tedaviyi optimize etmek için antibiyotik kombinasyonlarının yanı sıra farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerin analizinin de gözden geçirilmesi gerekmektedir^[9,10].

Seftolozan/tazobaktam (C/T), 2014 yılında kullanıma girmiş yeni nesil antipsödomonal sefalosporin ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration) tarafından komplike üriner sistem infeksiyonları, hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni ve komplike batın içi infeksiyonların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır^[11,12]. Seftolozan yeni bir oksimino-aminotiyazol sefalosporin türevidir ve diğer beta-laktam antibiyotiklere kıyasla

P. aeruginosa izolatlarında sık görülen porin mutasyonu, efluks pompası ve AmpC enzimi gibi antibiyotik direnç mekanizmalarına karşı daha dayanıklıdır. Tazobaktam ise bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve seftolozanın çoğu geniş spektrumlu olan beta-laktamazlar tarafından yıkımını engelleyerek stabilitesini arttırmaktadır. Seftolozan/tazobaktam kombinasyonu ÇİD izolatlar dahil *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde tek başına oldukça güçlü bir etkiye sahiptir^[13-16].

P. aeruginosa'nın tigesiklin (TGC)'e doğal dirençli olduğu bilinmektedir^[17]. Ancak hastanemizdeki YBÜ'lerde ampirik tedavide sık kullanılan bir antibiyotik olması, in vitro sinerji testlerinde çeşitli antibiyotikler ile sinerji gözlemlenmesi ve enterokoklar ve aminoglikozidler örneğinde olduğu gibi doğal dirençli bakterilerde direnç mekanizmasını engelleyen başka bir antibiyotikle sinerji gösterme olasılığı olduğu için TGC bu çalışmaya dahil edildi^[17-19]. Lyons ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında in vitro testlerde TGC ile seftazidim ve seftazidim/avibactam kombinasyonlarında güçlü sinerjik etki gözlemlendiği, ancak in vivo testlerde bu etkiye rastlanmadığı belirtilmiştir^[20]. Bu çalışmada, ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında, C/T'nin YBÜ'de ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotiklerden TGC, meropenem (MEM) ve amikasin (AK) ile yapılan ikili kombinasyonlarının in vitro etkileşimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Etik Onayı

Çalışma için T.C. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından E2-21-1159 protokol numaralı etik kurul onayı alındı.

İzolatların Genel Özellikleri

Bu çalışmaya Haziran 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, YBÜ'lerde yatmakta olan hastalardan gelen çeşitli örneklerden izole edilen 50 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatı dahil edildi. Mükerrer üremelerde ilk izolat çalışmaya alındı. *P. aeruginosa* izolatlarının tür düzeyinde tanımlanmasında VITEK[®] MS (Matriks-destekli lazer desorpsiyon/ionizasyonu, bioMérieux SA, Fransa) cihazı, antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT)'nde

VITEK[®] 2 (bioMérieux SA, Fransa) otomatize sistemi ve gradient test (g-test, bioMérieux SA, Fransa) kullanıldı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri, Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2021 standartlarına göre çalışıldı ve değerlendirildi. Çok ilaca direnç tanımlaması için üç veya daha fazla antimikrobiyal kategorisinden en az bir antibiyotiğe direnç göstermesi koşulu arandı^[21]. İzolatlar çalışma gününe kadar %16 gliserol içeren beyin infüzyon buyyon stok besiyerinde -80 °C'de saklandı.

G-test Yöntemiyle Antibiyotik Kombinasyon Etkileşimlerinin Saptanması

Bakteriler stok besiyerinden %5 koyun kanlı agar besiyerine (RTA, Türkiye) ekim yapılarak 37 °C'de 16 saat inkübe edildi. Elde edilen saf kolonilerden steril serum fizyolojik ile 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı ve Mueller-Hinton agar (RTA, Türkiye) besiyerine ekim yapılarak g-test yöntemiyle C/T, AK, MEM ve TGC antibiyotiklerinin tek başına minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. Daha sonra C/T'nin AK, MEM ve TGC ile ikili kombinasyonu için g-test stripleri önceden belirlenen MİK değerleri 90° açıyla kesişecek şekilde yerleştirildi ve 37 °C'de 16 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her iki antibiyotiğin kombinasyonunda oluşan yeni MİK değerleri not edildi^[22]. Elde edilen yeni MİK değerleri kullanılarak fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (ΣFİK) değeri hesaplandı (Şekil 1). ΣFİK ≤ 0.5 olan değerler sinerjik etkileşim, ΣFİK > 0.5 ve ≤ 1 olan değerler additif etkileşim, ΣFİK > 1 ve ≤ 4 değerler indifere etkileşim, ΣFİK > 4 değeri antagonist etkileşim olarak kabul edildi^[23].

Çalışmaya dahil edilen tüm *P. aeruginosa* izolatlarında g-test ile C/T-AK, C/T-MEM ve C/T-TGC kombinasyonlarına ait ΣFİK değerleri hesaplandı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri için kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* American type culture collection (ATCC) 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 suşları kullanıldı.

$$\Sigma FIK_{(A+B)} = FIK_A \left[\frac{\text{Kombinasyon MİK(A)}}{\text{Tek başına MİK(A)}} \right] + FIK_B \left[\frac{\text{Kombinasyon MİK(B)}}{\text{Tek başına MİK(B)}} \right]$$

Şekil 1. ΣFİK indeksinin hesaplanması.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Seftolozan/tazobaktamın; AK, MEM ve TGC antibiyotikleriyle yapılan üç adet ikili kombinasyonunun, in vitro etkileşimleriyle elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS v25 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) programında ki-kare testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 adet ÇİD *P. aeruginosa* izolatının 27 adedi (%54) erkek, 23 adedi (%46) kadın hastalardan izole edilmiştir. İzolatların elde edildiği klinik materyal dağılımı; derin trakeal aspirat ($n = 26$, %52), kan ($n = 9$, %18), idrar ($n = 6$, %12), bronkoalveolar lavaj sıvısı ($n = 2$, %4), balgam ($n = 2$, %4), kateter ($n = 2$, %4), safra sıvısı ($n = 1$, %2), yara ($n = 1$, %2), ve plevra ($n = 1$, %2) örnekleri şeklindedir.

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının ADT sonuçları incelendiğinde seftazidime, piperasilin ve piperasilin/tazobaktam %100, aztreonoma, imipeneme ve MEM'e %98, sefepime %96,

siprofloksasine %72, tobramisine %44 ve AK'a %40 oranında direnç saptanmıştır.

G-test ile yapılan ADT sonuçlarına göre, C/T MİK değerlerinin 0.19 $\mu\text{g/mL}$ ile 256 $\mu\text{g/mL}$ arasında değiştiği saptanmıştır. Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının %66 (33/50)'sı C/T'ye karşı duyarlı olup MİK₅₀ 1 $\mu\text{g/mL}$, MİK₉₀ 256 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Sinerji testinde AK, MEM ve TGC ile kombine edildiğinde C/T için MİK değerlerinin düştüğü görülmüştür. C/T'nin tek başına ve diğer antibiyotikler ile birlikteliğinde MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmada izolatların AK MİK değerlerinin 0.75 $\mu\text{g/mL}$ ile 256 $\mu\text{g/mL}$ arasında değiştiği ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin 8/256 $\mu\text{g/mL}$ olduğu saptanmıştır. Seftolozan/tazobaktam varlığında ise AK MİK değerlerinin 0.25 $\mu\text{g/mL}$ ile 256 $\mu\text{g/mL}$ arasında olduğu ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin 1.5/64 $\mu\text{g/mL}$ olduğu görülmüştür (Tablo 1). Σ FİK indeksi değerlerine bakıldığında %42 (21/50)'sinde sinerjik, %30 (15/50)'unda additif ve %28 (14/50)'sinde indiferan etkileşim saptanmış olup antagonist etkileşime rastlanmamıştır. Tüm kombinasyonlara bakıldığında en yüksek sinerjik etkileşim oranı C/T-AK kombinasyonunda gözlenmiştir (Tablo 2).

Tek başına MEM için MİK değerlerinin 0.125 $\mu\text{g/mL}$ ile 32 $\mu\text{g/mL}$ arasında ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin ise 32/32 $\mu\text{g/mL}$ olduğu saptanmıştır. Seftolozan/tazobaktam varlığında MEM uygulanmasında, MİK değeri sonuçların 0.047 $\mu\text{g/mL}$ ile 32 $\mu\text{g/mL}$ arasında olduğu saptanmış ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin 16/32 $\mu\text{g/mL}$ olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Σ FİK indeksi değerleri incelendiğinde izolatların %8 (4/50)'inde sinerjik, %26 (13/50)'sında additif ve %66 (33/50)'sında indiferan etkileşim rastlanmıştır ve antagonist etkileşim gözlenmemiştir. Her üç kombinasyona bakıldığında en az oranda sinerji etkileşim C/T-MEM kombinasyonunda gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. C/T, AK, MEM ve TGC'nin tek başlarına ve ikili kombinasyonlarında bulunan MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Antibiyotikler	MİK ₅₀	MİK ₉₀
AK	8	256
AK-C/T	1.5	64
MEM	32	32
MEM-C/T	16	32
TGC	24	256
TGC-C/T	4	24
C/T	1	256
C/T-AK	0.25	48
C/T-MEM	0.75	128
C/T-TGC	0.38	48

Tablo 2. C/T-AK, C/T-MEM ve C/T-TGC kombinasyonlarının etkileşim sonuçlarının dağılımı

Etkileşim	Kombinasyonlar [n (%)]			Toplam [n (%)]
	C/T-AK	C/T-MEM	C/T-TGC	
Sinerji	21 (%42)	4 (%8)	16 (%32)	41 (%27.3)
Additif	15 (%30)	13 (%26)	11 (%22)	39 (%26)
İndiferan	14 (%28)	33 (%66)	23 (%46)	70 (%46.7)
Toplam	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	150 (%100)

Tek başına TGC için MİK değerlerinin 1 µg/mL ile 256 µg/mL arasında değiştiği ve MİK₅₀/MİK₉₀ değerinin 24/256 µg/mL olduğu tespit edilmiştir. Seftolozan/tazobaktam varlığında ise TGC MİK değerinin 0.25 µg/mL ile 256 µg/mL arasında olduğu saptanmış ve MİK₅₀/MİK₉₀ değeri 4/24 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). ΣFİK indeksi değerlendirildiğinde izolatların %32 (16/50)'sinde sinerjik, %22 (11/50)'sinde additif ve %46 (23/50)'sında indiferan etkileşim saptanmış olup antagonist etkileşim gözlenmemiştir (Tablo 2).

Çalışmada C/T ile yapılan kombinasyonların tümü değerlendirildiğinde %27.3 (41/150)'ünde sinerjik etki, %26 (39/150)'sında additif, %46.7 (70/150)'sında indiferan etkileşim saptanmış, antagonist etkileşime ise rastlanmamıştır.

Çalışmada elde edilen veriler sinerjik etkileşim açısından incelendiğinde C/T-AK ve C/T-TGC kombinasyonlarında, C/T-MEM kombinasyonuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla sinerjik etkileşime rastlanmıştır ($p < 0.05$). Seftolozan/tazobaktam-AK kombinasyonunda, C/T-TGC kombinasyonuna göre daha yüksek oranda sinerjik etkileşim saptansa da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Additif etkileşim yüzdeleri incelendiğinde her üç kombinasyon arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İndiferan etkileşim incelendiğinde en sık C/T-MEM kombinasyonunda olduğu saptanmıştır. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde C/T-MEM kombinasyonunda görülen indiferan etki C/T-AK kombinasyonunda göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuş, C/T-TGC kombinasyonu ile anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Seftolozan/tazobaktam-AK ve C/T-TGC kombinasyonları arasında da indiferan etki oranları istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

TARTIŞMA

P. aeruginosa izolatlarının direnç oranları yıllara ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir ancak ÇİD *P. aeruginosa* ciddi bir infeksiyon etkeni olmaya devam etmektedir^[24,25]. Karbapenem dirençli *P. aeruginosa* DSÖ tarafından 2017 yılında yeni araştırmalar ve ilaç çalışmaları için kritik önceliğe sahip patojenler listesine alınmıştır^[26].

Seftolozan/tazobaktam özellikle ÇİD *P. aeruginosa* ile gelişen infeksiyonlarda uygun bir tedavi ajanı olarak gösterilmekte ve yapılan

çalışmalarda %75 üzerinde etkinlik gösterdiği belirtilmektedir^[27,28]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının C/T duyarlılık oranı %80-%90.8 olarak belirtilmiştir^[29-31]. García-Fernández ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen 80 adet *P. aeruginosa* izolatında, C/T duyarlılık oranının %91.3 ve MİK₅₀/90 değerinin 1/4 mg/L olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ÇİD (n= 17) izolatları ayrı değerlendirildiğinde ise C/T duyarlılık oranı %88.2 ve MİK₅₀/90 değeri 2/16 mg/L olarak tespit edilmiştir^[32]. Sunulan çalışmada ise C/T duyarlılığı %66 ve MİK₅₀/90 değeri 1/256 mg/L olarak saptanmıştır. Çalışmaya sadece ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının dahil edilmiş olması C/T duyarlılık oranının daha önceki çalışmalara göre düşük bulunmasını açıklayabilir.

Literatürde C/T ile diğer antibakteriyel ajanlarının kombinasyonlarının in vitro etkinliğini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır ve yapılan çalışmalarda az sayıda klinik izolat değerlendirmeye alınmıştır. Daha önceki çalışmalarda sinerjik etkileşiminin gösterilmesinde time-kill, checkerboard gibi farklı yöntemler kullanılmış ve *P. aeruginosa* izolatlarında C/T ile AK, TGC ve MEM antibiyotiklerinin ikili kombinasyonlarında sinerjik etkileşim gözlenebildiği ve antagonist etkileşime rastlanmadığı belirtilmiştir^[18,33-35].

Jacqueline ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dama tahtası yöntemiyle altı adet *P. aeruginosa* izolatı incelenmiş ve sonuçta C/T-AK kombinasyonu ile iki izolatta sinerjik etki, C/T-TGC kombinasyonu ile üç izolatta sinerjik etki gözlenirken C/T-MEM kombinasyonunda sadece indiferan etki gözlenmiştir^[18].

Monogue ve Nicolau tarafından yapılan benzer bir çalışmada ÇİD dört adet *P. aeruginosa* izolatında C/T ile sekiz farklı antibiyotiğin kombinasyonlarının etkisi time-kill yöntemiyle incelenmiştir. Çalışmada birer izolatta C/T-AK ve C/T-MEM kombinasyonlarında sinerjik etki gözlemlendiği bildirilmiştir^[34]. Benzer şekilde time-kill yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında C/T-AK kombinasyonu ile sinerjik etki gözlenebildiği belirtilmiştir^[34,35]. Tayland'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise g-test yöntemi kullanılarak karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında (n= 66) C/T-AK kombinasyonunda %40 oranında sinerjik etki ve %30 additif etki gözlenmiş olup sonuçlar bu çalışmayla uyumludur^[7].

Literatürde C/T ile diğer antibiyotiklerin kombinasyonlarının in vitro etkileşimini veya etkinliğini araştırmak için geleneksel sinerji test yöntemlerinden farklı olarak in vitro farmakodinamik ve farmakokinetik modelleri kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda da C/T-AK kombinasyonu ile *P. aeruginosa* izolatlarında sinerjik etki gözlemlendiği, bakteriyel klirensin arttığı ve direnç gelişimi riskinde artış gözlenmediği belirtilmiştir^[36,37].

Çalışmada C/T-AK, C/T-TGC ve C/T-MEM kombinasyonlarında değişen oranlarda (%22-30) additif etkileşim saptanmıştır. Nasomsong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da g-test yöntemi kullanılarak C/T-AK kombinasyonu ile birlikte bu çalışmayla benzer şekilde %30 additif etki gözlemlendiği belirtilmiştir^[7].

Antimikrobiyal kombinasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan in vitro testler arasında değişen oranlarda uyum gösterilmiştir^[23,38]. Motos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarında g-test ve time-kill yöntemiyle incelendiğinde %86-%100 uyumlu sonuç gözlemlenmiştir^[39]. G-test yöntemi ve dama tahtası karşılaştırıldığında da %90 üzeri korelasyon gözlemlenildiği de belirtilmiştir^[40].

Bununla beraber in vitro sinerji testlerinin hiçbirinin klinik yanıtı göstermede %100 uyumlu olmadığı bilinmektedir ve hatta sinerji testlerinin klinik açıdan uygulanmaması gerektiğini öneren yayınlar da mevcuttur^[23]. Ancak destekleyen çalışmalar da vardır; örneğin bir çalışmada *P. aeruginosa* izolatında g-test yöntemiyle C/T-tobramisin kombinasyonunun etkileşimi incelenmiş ve klinikle uyumlu olarak sinerjik etki ($\Sigma\text{FİK} < 0.5$) gözlemlendiği bildirilmiştir^[8].

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmada ÇİD *P. aeruginosa* izolatlarının moleküler direnç mekanizmaları incelenmemiştir. Elde edilen verilerin, izolatların genotipik direnç profili ile birlikte değerlendirilmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasına katkı sağlayabilir. Çalışmada in vitro sinerji tek bir yöntemle araştırılmıştır. İn vitro sinerji test yöntemlerinin uyumlu sonuçlar verebileceği gözlenmiş olsa da çalışmada elde edilen sonuçların farklı testlerle tekrar değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak, çalışmada yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü olan C/T'nin AK, MEM ve TGC ile kombinasyonlarının in vitro sinerjik etki oluşturabildiği, özellikle AK ile sinerjik etkinliğinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: E2-21-1159, Tarih 22.12.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EY, BD

Analiz/Yorum: EY

Veri Sağlama: Tüm Yazarlar

Yazım: EY, BD

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm Yazarlar

Onaylama: EY

KAYNAKLAR

1. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Öksüz S, Danis A. A comparison of the antibiotic susceptibility rates of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing hospital-acquired infections according to years. *ANKEM Derg* 2014;28:94-9. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.094>
2. Dantas RCC, Silva RTE, Ferreira ML, Gonçalves IR, Araújo BF, De Campos PA, et al. Molecular epidemiological survey of bacteremia by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: The relevance of intrinsic resistance mechanisms. *PLoS One* 2017;12:e0176774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176774>
3. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: Impact of multidrug resistance. *Crit Care* 2015;19:219. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0926-5>
4. Hazirolan G. Fosfomycin: Flashback/Fosfomisin. *KLİMİK J* 2020;33:21. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.46>
5. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multi-drug-resistant Gram-negative bacteria. *Upsala J Med Sci Informa Healthcare* 2014;119:149-53. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.899279>
6. Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, Tubau F, Pedrero S, Cabo X, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: The benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3357-65. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv281>

7. Nasomsong W, Nulsopapon P, Changpradub D, Pungcharoenkijkul S, Hanyanunt P, Chatreewattanakul T, et al. Optimizing doses of ceftolozane/tazobactam as monotherapy or in combination with amikacin to treat carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* 2022;11:527. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040517>
8. So W, Shurko J, Galega R, Quilitz R, Greene JN, Lee GC. Mechanisms of high-level ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from a severely neutropenic patient and treatment success from synergy with tobramycin. *J Antimicrob Chem* 2019;74:269-71. <https://doi.org/10.1093/jac/dky393>
9. Şenol A, Çelik İ. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı çeşitli antimikrobiyallerin in vitro aktiviteleri. *FLORA* 2021;26:96-103. <https://doi.org/10.5578/flora.20219909>
10. Bassetti M, Vena A, Russo A, Croxatto A, Calandra T, Guery B. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:578-86. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000505>
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approves new treatment for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hospital-acquired-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia> (Erişim tarihi: 03.01.2023).
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program> (Erişim tarihi: 03.01.2023).
13. Toussaint KA, Gallagher JC. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: From then to now. *Ann Pharmacother* 2015;49:86-98. <https://doi.org/10.1177/1060028014556652>
14. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014;74:31-51. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2>
15. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A multicenter study. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy280. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy280>
16. Giacobbe DR, Bassetti M, de Rosa FG, del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, et al. Ceftolozane/tazobactam: Place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:307-20. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1447381>
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Erişim adresi: <https://www.eu-cast.org> (Erişim tarihi: 14.03.2025).
18. Jacqueline C, Howland K, Chesnel L. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;10:326-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.04.003>
19. Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chem* 2006;57:573-6. <https://doi.org/10.1093/jac/dki477>
20. Lyons N, Wu W, Jin Y, Lamont IL, Pletzer D. Using host-mimicking conditions and a murine cutaneous abscess model to identify synergistic antibiotic combinations effective against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1352339. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1352339>
21. 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>
22. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: Time-kill, checkerboard, and E test. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1914-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.8.1914>
23. Doern CD. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *J Clin Microbiol* 2014;52:4124-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.01121-14>
24. Pachori P, Gopalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit: a critical review. *Genes Dis* 2019;6:109-19. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001>
25. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:63-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343>
26. World Health Organization (WHO). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Erişim tarihi: 03.01.2023).
27. Shields RK, Abbo LM, Ackley R, Aitken SL, Albrecht B, Babiker A, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): A multicentre, retrospective, observational study. *Lancet Infect Dis* 2024;1473-3099.
28. Dan MO, Tălăpan D. Friends or foes? Novel antimicrobials tackling MDR/XDR Gram-negative bacteria: A systematic review. *Front Microbiol* 2024;15:1385475. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1385475>

29. Aslan S, Yenişehirli G, Taşkın Dalgıç BÇ, Yenişehirli A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının EUCAST ve CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırılması ve metallo beta laktamaz varlığının fenotipik yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2022;52:175-83. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.07379>
30. Mirza HC, Hortaç E, Çoçak 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>
31. Buyukyanbolu E, Genc L, Cyr EA, Karakus M, Comert F, Otlu B, et al. Antimicrobial susceptibility profile of ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and cefiderocol against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Türkiye. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024;43:1787-94. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04896-7>
32. García-Fernández S, García-Castillo M, Bou G, Calvo J, Cercenado E, Delgado M, et al. Activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacterales isolates recovered from intensive care unit patients in Spain: The SUPERIOR multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:682-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.004>
33. Dassner AM, Sutherland C, Girotto J, Nicolau DP. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone or with an aminoglycoside against multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from pediatric cystic fibrosis patients. *Infect Dis Ther* 2017;6:129-36. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0141-y>
34. Monogue ML, Nicolau DP. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chem* 2018;73:942-52. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx483>
35. Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, Karaiskos I, Galani L, Adamou P, et al. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2164-72. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa160>
36. Noel AR, Bowker KE, Attwood M, MacGowan AP. Antibacterial effect of ceftolozane/tazobactam in combination with amikacin against aerobic Gram-negative bacilli studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *J Antimicrob Chem* 2018;73:2411-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dky225>
37. Rico Caballero V, Almarzoky Abuhussain S, Kuti JL, Nicolau DP. Efficacy of human-simulated exposures of ceftolozane-tazobactam alone and in combination with amikacin or colistin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02384-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02384-17>
38. Gaudereto JJ, Neto LVP, Leite GC, Espinoza EPS, Martins RCR, Villas Boa Prado G, et al. Comparison of methods for the detection of in vitro synergy in multidrug-resistant gram-negative bacteria. *BMC Microbiol* 2020;20:97. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01756-0>
39. Motos A, Avery LM, DeRonde KJ, Mullane EM, Kuti JL, Nicolau DP. Where should antibiotic gradient diffusion strips be crossed to assess synergy? A comparison of the standard method with a novel method using steady-state antimicrobial concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:698-702. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.03.006>
40. Balke B, Hogardt M, Schmoldt S, Hoy L, Weissbrodt H, Häussler S. Evaluation of the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:25-30. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0076-9>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Esra YARTAŞI

Ordu Devlet Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ordu, Türkiye
E-posta: esra9012@gmail.com