Özgün Araştırma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2026;60(1):14-27*/doi: 10.5578/mb.202601103

Geliş Tarihi (Received): 11.09.2025 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 01.01.2026

Karbapenem Dirençli Enterobacterales Suşlarında Sefiderokolün In Vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the In Vitro Activity of Cefiderocol Against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates

Selahattin ÜNLÜ[1](ID), Yeliz ÇETİNKOL[1](ID), Melahat GÜRBÜZ[1](ID), Merve ÇETİN[1](ID), Gülcan GENCER[2](ID)

[1] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
[1] *Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Türkiye.*

[2] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
[2] *Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Afyonkarahisar, Türkiye.*

**Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 24.GENEL.015).*

Makale Atıfı: *Ünlü S, Çetinkol Y, Gürbüz M, Çetin M, Gencer G. Karbapenem dirençli enterobacterales suşlarında sefiderokolün in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2026;60(1):14-27.*

ÖZ

Karbapeneme dirençli Enterobacterales (CRE), küresel sağlık otoritelerince öncelikli tehdit olarak tanımlanan ve tedavisi güç enfeksiyonlara neden olan patojenlerdir. Artan direnç oranları, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini sınırlamakta ve mortalite riskini artırmaktadır. Sefiderokol, yenilikçi bir siderofor sefalosporin olup hem serin hem de metallo-β-laktamazlara karşı geniş spektrumlu in vitro etki göstermekte ve klasik direnç mekanizmalarına karşı büyük ölçüde stabil kalmaktadır. Bu çalışmada, sefiderokolün in vitro etkinliği; üç yöntemle [sıvı mikrodilüsyon (SMD) temelli ticari ComASP® paneli, gradiyent şerit ve disk difüzyon] yapılan duyarlılık testlerinin uyumu ile başlıca karbapenemaz genleri ve seftazidim/avibaktam (CZA) duyarlılığıyla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2023–2024 döneminde tek merkezde izole edilen 100 karbapenem dirençli Enterobacterales izolatı dahil edilmiştir. Tür tanımlaması VITEK 2 sistemiyle yapılmıştır. Sefiderokol duyarlılığı, SMD temelli ticari ComASP® paneli, gradiyent şerit test ve disk difüzyon yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Moleküler düzeyde, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile beş temel karbapenemaz geni (bla_{OXA-48}, bla_{KPC}, bla_{NDM}, bla_{VIM}, bla_{IMP}) taranmıştır. Duyarlılık testleri arasında kantitatif ve kategorik uyum, Passing–Bablok ve Deming regresyon analizleriyle değerlendirilmiştir. Cohen's kappa, McNemar testi ve hata türleri (majör, çok majör) analiz edilmiştir. CZA duyarlılığı ile genetik bulgular karşılaştırılarak ek analizler yapılmıştır. SMD'de izolatların %99'u sefiderokole duyarlı, %1'i dirençli bulunmuştur; gradiyent şerit testinin sonuçları SMD ile kategorik olarak aynı saptanmıştır. Disk difüzyon testinde izolatların %92'si duyarlı, %8'i dirençli olarak sınıflandırılmıştır. Disk difüzyonun SMD'ye göre majör hata oranı %7, çok majör hata oranı %0 ve kategorik uyumu %93 bulunmuştur; kappa testi ile zayıf uyum saptanmış ve McNemar testiyle disk difüzyon ile SMD arasında kategorik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı uyumsuzluk olduğu gösterilmiştir (p= 0.016). Gradiyent

İletişim (Correspondence): *Dr. Öğr. Üyesi Selahattin Ünlü, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 (541) 789 6528,*
E-posta (E-mail): *drselahattinunlu@gmail.com*

şerit test ile SMD arasında orta düzey korelasyon saptanmış; gradiyent test MİK'lerinin SMD'ye kıyasla sistematik olarak daha düşük seyrettiği görülmüştür. CZA için duyarlı ve dirençli oranları sırasıyla %47 ve %53 olarak bulunmuştur; CZA'ya dirençli 53 izolatın %98'inin sefiderokole duyarlı kaldığı belirlenmiştir (McNemar p< 0.001). Moleküler analizde OXA-48 için %64, KPC için %25, NDM için %48, VIM için %7 ve IMP için %18 pozitiflik saptanmıştır; sefiderokol direnci ile spesifik gen varlığı arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Çok değişkenli modellerde yalnızca OXA-48 varlığı ile CZA direnci arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p= 0.001). Sefiderokol, CRE izolatlarında çok yüksek in vitro aktivite göstermiş ve CZA'ya dirençli suşların büyük kısmında etkisini korumuştur. Ancak disk difüzyon testinin, özellikle sınır zonlarda majör hata riski nedeniyle dikkatle yorumlanması gerektiği değerlendirilmiş; kritik olgularda SMD ile doğrulama önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Sefiderokol; karbapenemaz; seftazidim/avibaktam; sıvı mikrodilüsyon; CRE.*

ABSTRACT

Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) are pathogens that cause difficult-to-treat infections and are identified as a priority threat by global health authorities. Increasing resistance rates limit the efficacy of existing antibiotics and increase the risk of mortality. Cefiderocol, an innovative siderophore cephalosporin, shows broad-spectrum in vitro activity against both serine and metallo-β-lactamases and remains largely stable against classical resistance mechanisms. This study aimed to evaluate the in vitro activity of cefiderocol, the concordance of susceptibility tests performed using three methods [broth microdilution (BMD) based commercial ComASP® panel , gradient strip and disk diffusion] and its association with major carbapenemase genes and the ceftazidime/avibactam (CZA) susceptibility. The study included 100 carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from a single center during 2023–2024. Species identification was performed using the VITEK 2 system. Cefiderocol susceptibility was tested using the reference method (BMD based commercial ComASP® panel, the gradient strip test and disk diffusion. Five major carbapenemase genes (*bla*$_{OXA-48}$, *bla*$_{KPC}$, *bla*$_{NDM}$, *bla*$_{VIM}$, *bla*$_{IMP}$) were screened by real-time polymerase chain reaction for the molecular diagnosis. Quantitative and categorical agreement between susceptibility tests were assessed using Passing–Bablok and Deming regression analyses. Cohen's kappa, McNemar's test and error types (major and very major) were analyzed. Comparative analyses with CZA susceptibility and genetic findings were also performed. According to BMD, 99% of the isolates were susceptible to cefiderocol and 1% were resistant; the results of the gradient strip test were categorically identical to those of BMD. In the disk diffusion test, 92% of isolates were classified as susceptible and 8% as resistant. Compared with BMD, disk diffusion showed a major error rate of 7%, a very major error rate of 0%, 93% categorical agreement, poor concordance by the kappa test and statistically significant categorical discordance by McNemar's test (p= 0.016). A moderate correlation was found between the gradient strip test and BMD, and gradient MICs were systematically lower than those obtained by BMD. For CZA, 47% of isolates were susceptible and 53% were resistant; of the 53 CZA-resistant isolates, 98% were still susceptible to cefiderocol (McNemar's test, p< 0.001). In the molecular analysis, OXA-48 was positive in 64% of isolates, KPC in 25%, NDM in 48%, VIM in 7%, and IMP in 18%. No association was observed between cefiderocol resistance and the presence of specific genes. However, in multivariate models, the presence of OXA-48 was significantly associated with CZA resistance (p= 0.001). Cefiderocol demonstrated very high in vitro activity against CRE isolates and retained its activity against the majority of CZA-resistant strains. However, due to the risk of major errors—especially near breakpoint zones—disk diffusion results should be interpreted with caution, and confirmation with BMD is recommended in critical cases.

Keywords: *Cefiderocol; carbapenemase; ceftazidime/avibactam; broth microdilution; CRE.*

GİRİŞ

Karbapenemlere dirençli Enterobacterales (CRE) enfeksiyonları, günümüzde küresel sağlık için kritik bir tehdit haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, CRE'yi en öncelikli direnç

sorunlarından biri olarak tanımlamıştır[1]. Bu patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar, tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir[2]. CRE'lerin yaygınlaşmasında uygunsuz antibiyotik kullanımı, yetersiz enfeksiyon kontrol önlemleri ve direnç genlerinin mobil genetik elementlerle küresel dolaşımı önemli rol oynamaktadır[1,3-5]. Karbapenem direnç mekanizmaları çoğunlukla β-laktamaz enzimi üretimine dayanır. En yaygın karbapenemazlar arasında sınıf A grubundan *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC), sınıf D grubundan OXA-48 türevleri ve sınıf B metallo-β-laktamazlar [özellikle New Delhi metallo-β-laktamaz (NDM)] sayılabilir. Bu enzimler karbapenem antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir. Ayrıca porin kayıpları, dışa atım pompa artışı ve AmpC veya ESBL tipi β-laktamazların aşırı üretimi de karbapenem direncine katkıda bulunabilir. Mevcut kanıtlar, CRE enfeksiyonlarında kolistin, tigesiklin ve farklı kombinasyon rejimlerine; yüksek toksisite ve sınırlı klinik etkinliklerine rağmen zorunlu olarak başvurulduğunu göstermektedir[2,6,7]. Bu durum, etkin ve güvenli yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi ve kullanıma sunulmasına yönelik küresel çağrıları güçlendirmektedir. Sefiderokol, bu ihtiyaca yanıt olarak geliştirilmiş yenilikçi bir siderofor-sefalosporin antibiyotiktir. Yapısındaki katekol grubu sayesinde bakteri dış membranındaki demir taşıma sistemlerini kullanarak "Truva atı" stratejisiyle hücre içine alınır. Bu mekanizma, ilacın periplazmik alanda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlar ve burada PBP-3'e bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder. Ayrıca sefiderokol, neredeyse tüm β-laktamazlara karşı yüksek hidroliz direnci gösterir. Siderofor benzeri hücre giriş yeteneği ile geniş spektrumlu β-laktamaz stabilitesinin birleşimi sayesinde sefiderokol, hem serin-β-laktamazlara (KPC, OXA-48 vb.), hem de metallo-β-laktamazlara (NDM, VIM vb.) karşı büyük ölçüde stabil kalır; bu nedenle klasik β-laktam direnci mekanizmalarına karşı etkili olabilmektedir[8,9]. 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından komplike idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanan sefiderokol, 2020'de hastane kaynaklı pnömoniler için de onay almıştır[8]. İlk klinik çalışmalarda sefiderokolün, karbapenem dirençli gram-negatif enfeksiyonlarda mevcut "en iyi tedavi" seçeneklerine benzer klinik başarı sağladığı gösterilmiştir[5]. Faz 3 çalışmalarda; CREDIBLE-CR, sefiderokolün dirençli gram-negatiflere karşı standart tedavilere benzer etkinliğini, APEKS-NP ise nozokomiyal pnömonide yüksek doz/uzun infüzyon meropeneme karşı klinik performansının geri kalmadığını göstermiştir[10,11]. Sefiderokolün in vitro etkinlik spektrumu, çok ilaca dirençli (ÇİD) gram-negatif bakterilerin geniş bir kısmını kapsamaktadır. Laboratuvar çalışmalarında sefiderokol; CRE suşlarının yanı sıra karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi, enfeksiyonları zor tedavi edilen patojenlere karşı da güçlü aktivite sergilemiştir[8,9]. Bu özelliğiyle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün "kritik önemde" olarak sınıfladığı patojenlere karşı geliştirilmiş yenilikçi bir ajan olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, yeni bir antibiyotik olmasına rağmen sefiderokol kullanımıyla ilişkili olarak ortaya çıkan direnç olguları ve test yöntemlerine ilişkin tartışmalar, bu ajanın laboratuvar ve klinik uygulamasında özen gösterilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında sefiderokolün in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik Onay

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 07.06.2024; Karar no: 2024/4).

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 1 Ekim 2023 - 1 Ekim 2024 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya, klinik örneklerden izole edilen toplam 100 karbapenem dirençli Enterobacterales izolatı dahil edildi. İzolatlarda sefiderokol duyarlılığı; sıvı mikrodilüsyon (SMD) (SMD temelli ticari ComASP® panel), gradiyent şerit ve disk difüzyon yöntemleriyle değerlendirildi ve yöntemler arası uyum analiz edildi. Ayrıca izolatlarda başlıca karbapenemaz genleri araştırıldı; sonuçlar, seftazidim/avibaktam (CZA) duyarlılıklarıyla birlikte analiz edildi.

Klinik Örnek Toplama ve İzolasyon

Klinik örnekler (kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, balgam, yara yeri sürüntüsü vb.), uygun besiyerlerine [kanlı agar, çikolata agar, EMB agar (RTA, Türkiye)] ekilerek 35 °C'de 24 saat inkübe edildi. Kültürlerde üreyen 3–4 mm çapındaki şüpheli Enterobacterales kolonileri, öncelikle Gram boyama yöntemiyle karakterize edildi. Ardından Triple Sugar Iron agar, Sulfide Indole Motility besiyeri, üreaz ve sitrat aktivite testleri ile diğer tamamlayıcı biyokimyasal analizler uygulanarak ön tanımlama gerçekleştirildi. Tür düzeyinde kesin identifikasyon ise VITEK 2 (bioMérieux, ABD) otomatize sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İzolatların geniş spektrumlu antibiyotiklere duyarlılığı VITEK 2 antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) kartlarıyla belirlendi; minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" sınır değerlerine göre yorumlandı. Karbapenem direnci ve CZA duyarlılık durumları ayrıca gradiyent şerit test (Liofilchem®, İtalya) ile doğrulandı. Kalite kontrol için *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *K.pneumoniae* ATCC 700603 referans suşları kullanıldı. İzolatlar, moleküler analizler gerçekleştirilinceye kadar %15 gliserol içeren triptik soy buyyonda –80 °C'de saklandı.

Sefiderokol Duyarlılık Testleri

Sefiderokol duyarlılığı SMD testiyle değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 100 CRE izolatında sefiderokol MİK değerleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ComASP® Cefiderocol 0.008–128 kiti (Liofilchem®, İtalya) kullanılarak belirlendi. Bu sistem, referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyonun (ISO 20776-1) kompakt formu olup sefiderokol için 0.008–128 µg/mL aralığında iki katlı seri dilüsyonlar içermekteydi. Test için taze

saf kültürlerden hazırlanan bakteri süspansiyonları 0.5 McFarland bulanıklık standardına ayarlandı ve üretici talimatına uygun şekilde "iron-depleted" Mueller Hinton buyyon (ID-MHB) ile seyreltildi. Her kuyucuğa 100 µL inokülum eklendikten sonra paneller 36 ± 2 °C'de, 16–20 saat boyunca aerob koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda MİK okuması, üretici prospektüsünde tanımlanan okuma kriterine (görünür büyümeyi tamamen inhibe eden en düşük konsantrasyon) göre yapıldı. Elde edilen MİK sonuçları EUCAST 2025 sefiderokol sınır değerlerine göre (Enterobacterales için duyarlı ≤ 2 mg/L, dirençli > 2 mg/L) yorumlandı.

Ayrıca, çalışmaya alınan 100 CRE izolatında sefiderokol MİK değerleri, MTS™ Cefiderocol 0.016–256 µg/mL gradiyent şeritleri (Liofilchem®, İtalya) kullanılarak belirlendi. Taze ve saf kolonilerden %0.85 NaCl içinde 0.5 McFarland yoğunlukta süspansiyon hazırlandı; eşit üreme sağlayacak yoğunlukta (yaklaşık 1–2x10^8 cfu/ml) olduğunun doğrulanması için rutin koloni sayımları yapıldı. Mueller–Hinton agar (MHA)'ın yüzeyi, steril eküvyonla üç yönde ve her seferinde yaklaşık 60° döndürülerek eşit biçimde inoküle edildi; ardından yüzeyin kuruması beklendi. Antibiyotik gradiyent şeridi, skala yukarı bakacak ve kod dış kenara gelecek şekilde, agar yüzeyine forsepsle tamamen temas edecek biçimde yerleştirildi ve 35 ± 2 °C'de, 16-20 saat boyunca aerob koşullarda inkübe edildi. Homojen büyüme görüldüğünde, %100 inhibisyon noktasında elipsin şeridi kestiği yer MİK olarak okundu; elde edilen MİK değerleri güncel EUCAST sınır değerlerine göre kategorize edildi.

Çalışmaya dahil edilen 100 CRE izolatında sefiderokol duyarlılığı, üretici talimatları izlenerek Cefiderocol 30 µg disk (Liofilchem®, İtalya) ile değerlendirildi. Saf kolonilerden %0.85 NaCl içinde 0.5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı. Steril pamuklu eküvyon ile MHA plaklarının tüm yüzeyi eşit biçimde inoküle edildi ve diskler agar yüzeyine sıkıca temas edecek şekilde yerleştirildi. Plaklar 35 ± 2 °C'de, EUCAST'a uygun olarak 16–20 saat boyunca aerob koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda inhibisyon zon çapları en yakın tam milimetre cinsinden ölçüldü ve sonuçlar güncel EUCAST yorumlama kriterlerine göre (disk için ≥ 23 mm duyarlı, < 23 mm dirençli) kategorize edildi.

İzolatlarda karbapenem direnci ile ilişkili başlıca genlerin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile araştırıldı. Tüm Enterobacterales izolatlarında *bla*$_{OXA-48}$, *bla*$_{KPC}$, *bla*$_{NDM}$, *bla*$_{VIM}$ ve *bla*$_{IMP}$ gen bölgeleri gerçek zamanlı PCR ile tarandı. –80 °C'de saklanan izolatlar önce beyin kalp infüzyon buyyon içinde reaktive edildi; ardından kanlı agar ve EMB agara pasajlandı. Taze koloniler steril saf su içinde süspanse edilip 56 °C'de 60 dakika inkübe edilerek ısıl lizis uygulandı; santrifügasyon sonrası süpernatant DNA şablonu olarak kullanıldı. Hedef genler için özgül primer dizileri Primer3Plus kullanılarak tasarlandı ve GenBank veri tabanındaki referans dizilerle doğrulandı. Sentezlenen oligonükleotitler 100 pmol/µL stoktan hazırlanarak çalışma konsantrasyonu olan 10 pmol/µL'ye seyreltilip kullanıldı. Gerçek zamanlı PCR amplifikasyonları, SYBR Green temelli reaksiyon karışımı (Procomcure Biotech, Avusturya) ve 96-kuyucuklu bir gerçek zamanlı PCR sistemi (CFX96, Bio-Rad, ABD) kullanılarak

yürütüldü. Her hedef için toplam 25 µL hacimli reaksiyonlar; DNA şablonu, ileri-geri primerler, nükleaz içermeyen su ve master karışımından oluşturuldu. Döngü koşulları her gen için optimize edildi. Beklenen amplikon uzunlukları sırasıyla OXA-48: 743 baz çifti [base pair (bp)], NDM: 726 bp, VIM: 380 bp, IMP: 188 bp ve KPC: 798 bp idi. Özgüllük, erime eğrisi analiziyle doğrulandı; ayrıca ürünler, %2 agaroz jelde nükleik asit boyasıyla görselleştirilerek (beklenen bant uzunluklarına göre) sonuçlar doğrulandı. Sonuçlar, erime profili ve jel bant paternlerinin birlikte değerlendirilmesiyle yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Sefiderokol ve CZA için üç farklı duyarlılık testinin sonuçları arasında uyum ve fark analizleri yapıldı. SMD yöntemi "referans" kabul edilerek gradiyent şerit test ve disk difüzyon sonuçlarıyla karşılaştırıldı. MİK değerleri arasındaki sistematik farkı değerlendirmek için Passing–Bablok regresyon analizi uygulandı; model doğruluğu Cusum testiyle kontrol edildi. SMD ile disk difüzyon zon çapları arasındaki ilişki ise her iki değişkenin ölçüm hatası içerdiği varsayımıyla Deming regresyon analiziyle değerlendirildi. Yöntemler arası korelasyon Pearson ve Spearman testleriyle ölçüldü. Kategorik uyum oranları ve hata türleri (minör, majör, çok majör hata) EUCAST kriterlerine göre belirlendi; Cohen's kappa ile uyum düzeyi raporlandı. İstatistiksel analizlerde Statistical Package for the Social Sciences v26.0 (IBM Corp.) yazılımı kullanıldı ve $p< 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada toplam 100 klinik Enterobacterales izolatı değerlendirilmiştir. Sefiderokol için SMD'ye göre genel duyarlılık %99.0 bulunmuş ve yalnızca bir izolat dirençli saptanmıştır. Genel $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değerlerinin sırasıyla 0.5/1 mg/L (aralık: 0.032–4 mg/L) olduğu belirlenmiştir. Tür dağılımında *K.pneumoniae* (n= 92) için duyarlılığın %98.9 olduğu görülmüş; *Enterobacter cloacae* complex (n= 4), *Proteus mirabilis* (n= 2), *Serratia marcescens* (n= 1) ve *E.coli* (n= 1) izolatlarının tamamının duyarlı olduğu saptanmıştır (Tablo I). Karbapenemaz genotipine göre en büyük grup olan OXA-48+NDM (n= 38)

Tablo I. *Enterobacterales İzolatlarında Sefiderokol (SMD) Duyarlılık Sonuçlarının Tür Bazında Özeti*

Tür	n	$MİK_{50}$ (mg/L)	$MİK_{90}$ (mg/L)	Aralık (mg/L)	Duyarlılık (n, %)
K.pneumoniae	92	0.5	1.0	0.032–4	91 (98.9)
E.cloacae complex	4	—	—	0.032–2	4 (100.0)
P.mirabilis	2	—	—	0.064–1	2 (100.0)
S.marcescens	1	—	—	0.125–0.125	1 (100.0)
E.coli	1	—	—	0.125–0.125	1 (100.0)
Toplam	100	0.5	1.0	0.032–4	99 (99.0)

Yorumlama BMD'ye göre EUCAST (Enterobacterales) ≤ 2 mg/L duyarlı eşiği ile yapılmıştır. "<" değerleri sınır değere sabitlenmiştir. $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ yalnızca n≥ 10 olan gruplarda raporlanmış; diğerlerinde "—" ile gösterilmiştir

Tablo II. Karbapenemaz Genotipine Göre Sefiderokol (SMD) Duyarlılık Sonuçları

Karbapenemaz genotipi	n	$MİK_{50}$ (mg/L)	$MİK_{90}$ (mg/L)	MİK aralığı (mg/L)	Duyarlılık (n, %)
OXA-48+NDM	38	1.0	2.0	0.125–2	38 (100.0)
KPC	19	0.25	0.5	0.125–1	19 (100.0)
OXA-48	15	0.5	1.0	0.032–2	15 (100.0)
OXA-48+IMP	6	—	—	0.25–2	6 (100.0)
NDM+IMP	4	—	—	1–2	4 (100.0)
NDM	3	—	—	0.5–4	2 (66.7)
KPC+VIM+IMP	3	—	—	0.25–0.5	3 (100.0)
Diğer kombinasyonlar (n< 3)	9	—	—	0.25–1	9 (100.0)

NDM: New Delhi metallo-β-laktamaz, OXA-48: Oksasilinaz-48, VIM: Verona integron-kodlu metallo-β-laktamaz, IMP: İmipenemaz tipi metallo-β-laktamaz, KPC: K.pneumoniae karbapenemazı. Yorumlama SMD'ye göre EUCAST (Enterobacterales) ≤ 2 mg/L duyarlı eşiği ile yapılmıştır. "<" değerleri sınır değere sabitlenmiştir. Kombinasyonlar (OXA-48, KPC, NDM, VIM, IMP) üzerinden tanımlanmıştır; n≥ 3 olan kümeler ayrı, küçük kümeler "Diğer kombinasyonlar" altında birleştirilmiştir. $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ yalnızca n≥ 10 olan gruplarda raporlanmış; diğerlerinde "—" ile gösterilmiştir.

için $MİK_{90}$ değerinin 2 mg/L olduğu ve duyarlılığın %100 olduğu belirlenmiştir. KPC (n= 19) için $MİK_{90}$ 0.5 mg/L ve duyarlılık %100; OXA-48 (n= 15) için $MİK_{90}$ 1 mg/L ve duyarlılık %100 bulunmuştur. NDM'nin tek başına bulunduğu (n= 3) grupta bir izolatın dirençli olduğu ve duyarlılığın %66.7 olduğu saptanmış; diğer kombinasyon kümelerinde duyarlılığın %100 olduğu görülmüştür (Tablo II).

Aynı izolatlara uygulanan gradiyent şerit test sonuçlarında da benzer şekilde izolatların %99 (n= 99)'unun duyarlı, %1 (n= 1)'inin dirençli olduğu saptanmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildiğinde ise izolatların %92 (n= 92)'si duyarlı, %8 (n= 8)'i dirençli bulunmuştur. Disk difüzyonda dirençli olarak sınıflanan sekiz izolatın yedisinde, SMD ve gradiyent şerit test sonuçlarının duyarlı olması nedeniyle disk yönteminde "majör hata" (yalancı direnç) meydana geldiği tespit edilmiştir. Hiçbir izolat disk difüzyonda duyarlı görünüp SMD'de dirençli çıkmadığı için "çok majör hata" (yalancı duyarlılık) saptanmamıştır. Sefiderokolün karbapenemaz üreten izolatlardaki in vitro aktivitesine ilişkin disk difüzyon, SMD ve gradiyent şerit test sonuçlarının karşılaştırmalı özeti Tablo III'te sunulmuştur.

CZA duyarlılığı gradiyent şerit testle değerlendirilmiş; 100 izolatın %47 (n= 47)'sinin CZA'ya duyarlı, %53 (n= 53)'ünün dirençli olduğu bulunmuştur. Moleküler karbapenemaz gen analizi sonuçlarında OXA-48 geninin 64 izolatta (%64) pozitif, 36'sında negatif; KPC geninin 25 izolatta (%25) pozitif, 75'inde negatif; NDM geninin 48 izolatta (%48) pozitif, 52'sinde negatif; VIM geninin yedi izolatta (%7) pozitif, 93'ünde negatif; IMP geninin 18 izolatta (%18) pozitif, 82'sinde negatif olduğu saptanmıştır. Bazı izolatlarda birden fazla genin birlikte pozitif olduğu belirlenmiştir (Tablo IV).

Tablo III. *Disk Difüzyon, Sıvı Mikrodilüsyon ve Gradiyent Şerit Yöntemleriyle Karbapenemaz Üreten Bakteriyel İzolatlara Karşı Sefiderokolün In Vitro Aktivitesinin Karşılaştırılması*

	DD Metot		SMD Metot			Gradiyent Metot				
Direnç mekanizması	**Bİ (mm)**	**Duyarlılık (%)**	**$MİK_{50}$ (mg/L)**	**$MİK_{90}$ (mg/L)**	**MİK aralığı Duyarlılık (mg/L) (%)**	**Duyarlılık (%)**	**$MİK_{50}$ (mg/L)**	**$MİK_{90}$ (mg/L)**	**MİK aralığı (mg/L)**	**Duyarlılık (%)**
OXA-48	20–30	94	1.0	2.0	0.032–2.0	100	0.064	0.125	0.016–0.75	100
KPC	23–32	100	0.25	0.5	0.125–1.0	100	0.032	0.032	0.016–0.064	100
NDM	17–28	88	1.0	2.0	0.125–4.0	98	0.064	0.19	0.016–4.0	98
VIM	23–32	100	—	—	0.25–1.0	100	—	—	0.023–0.19	100
IMP	18–32	72	1.0	2.0	0.25–2.0	100	0.094	1.5	0.016–1.5	100

SMD: Sıvı mikrodilüsyon, DD: Disk difüzyon, Bİ: Büyüme inhibisyonu, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, NDM: New Delhi metallo-β-laktamaz, OXA-48: Oksasilinaz-48, VIM: Verona integron-kodlu metallo-β-laktamaz, IMP: İmipenemaz tipi metallo-β-laktamaz, KPC: *K.pneumoniae* karbapenemazı. Yorumlama BMD'ye göre EUCAST (Enterobacterales) ≤ 2 mg/L duyarlı eşiğiyle yapılmıştır. "<" değerleri sınır değere sabitlenmiştir. $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ yalnızca n≥ 10 olan gruplarda raporlanmış; diğerlerinde "—" ile gösterilmiştir.

Tablo IV. *Bakteriyel İzolatların, Seftazidim/Avibaktam ve Sefiderokol Duyarlılık Profillerine Göre Karbapenemaz Genlerinin Dağılımı*

CZA	CFDC	Toplam İzolat Sayısı	OXA-48 (+)	KPC (+)	NDM (+)	VIM (+)	IMP (+)
Dirençli	Dirençli	1	0	0	1	0	0
Dirençli	Duyarlı	52	42	0	44	1	10
Duyarlı	Duyarlı	47	22	25	3	6	8
		100*	**64***	**25***	**48***	**7***	**18***

NDM: New Delhi metallo-β-laktamaz, OXA-48: Oksasilinaz-48, VIM: Verona integron-kodlu metallo-β-laktamaz, IMP: İmipenemaz tipi metallo-β-laktamaz, K: Klebsiella, KPC: *K.pneumoniae* karbapenemazı; * Toplam sayılar.

Gradiyent şerit test ile SMD MİK değerlerinin karşılaştırılmasında, Passing–Bablok regresyon analizine göre sistematik fark gözlenmiştir. Gradiyent şerit testin, yüksek MİK değerlerinde SMD'ye kıyasla biraz daha düşük MİK ölçme eğiliminde olduğu görülmüştür. İki yöntem arasındaki Spearman korelasyon katsayısı p= 0.555 ve Pearson korelasyonu r= 0.592 olup orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır. Ancak kantitatif uyum açısından ±1 iki kat dilüsyon içinde eşleşme oranı (essential agreement) yalnızca %8.0 olarak hesaplanmıştır; bu durum, gradiyent şerit testin SMD'ye kıyasla MİK değerlerinde tam eş değerlik göstermediğini ortaya koymuştur. Buna karşın duyarlılık/direnç kategorisi bazında Cohen's kappa= 1.000 (mükemmel uyum) bulunmuştur. Her iki yöntem de yalnızca bir izolatı dirençli bulduğundan kategorik uyum %100 olarak hesaplanmış ve gradiyent şerit teste ait majör veya çok majör hata saptanmamıştır. Disk difüzyon ile SMD sonuçlarının karşılaştırılmasında ise anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir. Disk difüzyon ile SMD arasındaki Deming regresyon analizinde negatif yönde bir ilişki saptanmış ve Pearson korelasyonu r= -0.483 (p< 0.001) bulunmuştur. Disk zon çapı azaldıkça MİK değerinin artma eğilimi doğrulanmıştır. Disk ile SMD arasındaki kategorik uyum oranı %93 olarak hesaplanmıştır. Disk yöntemiyle yedi izolat yanlış dirençli sınıflandırıldığı için majör hata oranı %7, çok majör hata oranı %0 bulunmuştur. Disk difüzyon için Cohen's kappa= 0.208 ile uyumun zayıf olduğu saptanmış; McNemar testi p= 0.016 ile disk ve SMD arasında kategorik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı uyumsuzluk olduğu gösterilmiştir (disk yönteminin bazı duyarlı izolatları dirençli sınıflaması nedeniyle). Buna rağmen disk difüzyonda ≥ 23 mm zon eşiğinin duyarlı olarak alınmasının, çalışmamız verilerine göre %100 özgüllük ve %82.8 duyarlılıkla sonuç verdiği belirlenmiştir.

Karbapenemaz genleri ile fenotipik duyarlılık arasında yapılan ki-kare analizinde, sefiderokol direnci ile hiçbir spesifik gen varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p> 0.05). CZA ile sefiderokol duyarlılık sonuçları karşılaştırıldığında McNemar testine göre CZA'ya dirençli izolatların büyük çoğunluğunun sefiderokole duyarlı olduğu görülmüştür (p< 0.001); CZA'ya dirençli 53 izolatın 52 (%98)'sinin sefiderokole duyarlı olduğu saptanmıştır. Moleküler verilerle korelasyon incelendiğinde OXA-48 geninin pozitif olduğu izolatlarda CZA direnci anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (p= 0.001); buna karşın KPC, NDM, VIM veya IMP gen pozitifliği ile CZA duyarlılığı arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır (p> 0.05). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de yalnızca OXA-48 varlığı, CZA'ya direnç için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır (p= 0.001).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 100 karbapenem dirençli Enterobacterales izolatının neredeyse tamamının (%99) sefiderokole in vitro duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. Bulgularımız, literatürde bildirilen pek çok çalışma ile karşılaştırıldığında sefiderokolün CRE suşlarına karşı genel olarak yüksek etkinlik sergilediğini teyit etmektedir. 2020–2021 yıllarında ABD ve Avrupa hastanelerinden toplanan geniş bir panelde sefiderokolün, CRE izolatlarının %96.6'sını (CLSI kriterlerine göre) inhibe ettiği gösterilmiştir[12]. Aynı çalışmada EUCAST kriterleri uygulandığında sefiderokol duyarlılık oranı %85 civarında bulunmuştur[12]. Fransa'da çok ilaca dirençli Enterobacterales üzerinde yapılan TROJAN-MDR çalışmasında, EUCAST kırılma noktalarına göre sefiderokol duyarlılığı %81.9 bulunmuş; CLSI kriterleriyle bu oran %87.4'e yükselmiştir[13]. Benzer şekilde Orta Avrupa'dan Malisova ve arkadaşları[14], Enterobacterales izolatlarının %81.9'unun ≤ 2 mg/L MİK değeri ile sefiderokole duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir. Karakonstantis ve arkadaşlarının yürüttüğü sistematik derleme ve meta-analizde Enterobacterales için küresel toplu sefiderokol direnç prevalansı %3.0; CRE alt grubunda %12.4; NDM-pozitif Enterobacterales'te ise %38.8 olarak bildirilmiştir[15]. Bizim çalışmamızda EUCAST duyarlılık sınırına göre yalnızca bir izolat dirençli bulunmuştur (%1); bu durum literatürdeki çoğu çalışmadan daha yüksek bir in vitro etkinlik düzeyine işaret etmektedir. Bu fark büyük olasılıkla çalışmamızdaki izolatların karbapenemaz profiline ve coğrafi özelliklere bağlanabilir çünkü izolatlarımızın önemli bir kısmı OXA-48 (%64) veya KPC (%25) tipi karbapenemazlar taşıyan *K.pneumoniae* izolatlarından oluşmuştu ve literatürde de bu enzimleri üreten Enterobacterales suşlarının sefiderokole genellikle duyarlı olduğu bildirilmiştir[8,15]. Çalışmamızda 48 adet NDM pozitif izolat bulunmuş olmasına rağmen bunların büyük çoğunluğunun sefiderokole duyarlı saptanmış olması dikkat çekicidir. Oysa pek çok çalışma, metallo-β-laktamaz (özellikle NDM) üreten suşların sefiderokol MİK değerlerinin diğer karbapenemazlara kıyasla daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Mushtaq ve arkadaşlarının 305 izolatlık bir panelde NDM pozitif Enterobacterales izolatlarının yalnızca %41'inin 2 mg/L veya altındaki sefiderokol konsantrasyonlarıyla inhibe olabildiğini belirttiği bildirilmiştir[16]. Avrupa'dan iki farklı çalışma, NDM taşıyan suşlarda sefiderokol direnç oranlarının %50'ye varabildiğini bildirmiştir[8]. Hatta İngiltere'deki bir merkezde, NDM pozitif Enterobacterales izolatlarının %70 gibi yüksek bir oranının sefiderokole dirençli bulunduğu rapor edilmiştir[17]. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda NDM pozitif izolatların büyük çoğunluğunun duyarlı bulunmuş olması bölgesel farklılıklar ve NDM enzimlerinin alt tipleri ile ilişkili olabilir. Türkiye'de CRE izolatlarında yaygın olan NDM-1 enziminin, literatüre göre sefiderokole karşı NDM-5 gibi varyantlara kıyasla daha düşük direnç potansiyeline sahip olabileceği bildirilmektedir. TROJAN çalışmasında NDM üreten izolatların %79.3'ü sefiderokole duyarlı bulunmuş; yalnızca belirli alt tipler (NDM-5 gibi) dirençle ilişkilendirilmiştir[13]. Çalışmamızda NDM taşıyan izolatların önemli bir bölümünün (38 adet) aynı zamanda OXA-48 de taşıdığı (NDM+OXA-48) dikkate alındığında, bu kombinasyonun da sefiderokol duyarlılığını tamamen ortadan kaldırmadığı değerlendirilebilir. Literatürde NDM ve OXA-48'i birlikte üreten Enterobacterales izolatlarında duyarlılık oranı %90 olarak

bildirilmiştir[13]. Ayrıca NDM ve OXA-48 birlikte bulunduğunda sefiderokol MİK'lerinin genellikle orta düzeylerde kaldığı ve tam direnç fenotipi için çoğu kez ek mekanizmaların (örn.; PBP3 değişimleri, cirA/TonB-bağımlı demir alım yolunda bozulmalar, β-laktamaz mutasyonları) gerektiği vurgulanmıştır[8,13].

Çalışmamızda KPC pozitif 25 izolatın tamamı sefiderokole duyarlı bulunmuştur. Benzer şekilde, Fransa kaynaklı TROJAN-MDR çalışmasında 13 adet KPC pozitif suşun hepsinde sefiderokol MİK değerleri ≤ 2 mg/L olup duyarlı kategoride yer almıştır[13]. Bu sonuçlar, KPC enzimlerinin sefiderokol tarafından etkili bir şekilde baypas edilebildiğini göstermektedir. OXA-48 ve türevi oksasilinazlar için de durum benzerdir; çalışmalar OXA-48 taşıyan Enterobacterales'in büyük çoğunluğunun sefiderokole duyarlı kaldığını ortaya koymaktadır. Yao ve arkadaşlarının derlemesinde[8] OXA-48 pozitif suşlarda sefiderokol direnç oranlarının NDM pozitiflere kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim serimizde de OXA-48 pozitif 64 izolatın hiçbirinin sefiderokole dirençli olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, sefiderokolün sınıf A (KPC) ve D (OXA-48) karbapenemazlara karşı in vitro stabilitesinin yüksek olduğunu desteklemektedir.

Test yöntemleri arasındaki farklılıklar, çalışmamızın bir diğer önemli bulgusudur. SMD temelli ticari ComASP® panel yöntemine kıyasla disk difüzyon testinin sefiderokol için belirgin ölçüde daha kısıtlı bir güvenilirlik sunduğu gözlemlenmiştir. Disk difüzyonda 7 izolat, SMD'de duyarlı olmalarına rağmen yanlışlıkla dirençli (majör hata) olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum, sefiderokol disk yönteminin "yanıltıcı direnç" sonuçlarına açık olduğunu göstermektedir. Literatürde de benzer uyarılar mevcuttur: Bovo ve arkadaşları, disk difüzyon ile SMD arasında yalnızca %92 kategorik uyum elde etmiş; özellikle MİK değerleri sınır değerine yakın izolatlarda disk testinin %16.7'ye varan oranlarda majör hata (hatalı direnç) verdiğini rapor etmişlerdir[18]. Disk difüzyon sonuçları, kullanılan agar besiyerinin demir içeriği ve formülasyonuna göre de değişiklik gösterebilir. DeMarco ve arkadaşları[19] farklı marka Mueller–Hinton agarlarda sefiderokol disk difüzyon sonuçlarının markaya bağlı değişkenlik gösterdiğini ve bu durumun MHA'da demir standardizasyonu eksikliği ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir; sefiderokol gibi siderofor antibiyotikler için ortamın demir düzeyi özellikle kritiktir. Bu nedenle EUCAST ve CLSI, sefiderokolün disk difüzyonla test edilmesinde laboratuvarların kendi ortamlarını valide etmelerini ve sonuçları ihtiyatla yorumlamalarını önermektedir. Bizim çalışmamızda disk difüzyon için EUCAST'ın önerdiği ≥ 23 mm duyarlı kesim değeri kullanılmıştır; bu değere sıkı şekilde uyulduğunda disk yöntemi hiçbir yalancı duyarlılık vermemiş, ancak 0.5–2 mg/L aralığında MİK değeri olan bazı izolatlar için (SMD'de duyarlı olmalarına rağmen) < 23 mm zon ölçülerek direnç kategorisine atanmıştır. Bu bulgunun bir kısmı, disk difüzyonda "gri bölge" aralığında kalan izolatlardan kaynaklanmıştır. Saar ve Castillo-Polo, disk difüzyonda zonların ATU'da yoğunlaştığını; bu aralıkta performansın düştüğünü ve yanlış sınıflandırma riskini artırdığını bildirmiştir[20,21]. Bu nedenle sefiderokol disk difüzyon testinde sınırda zon ölçümleri elde edildiğinde sonuçlar mutlak kabul edilmemeli; mümkünse SMD ile doğrulanmalıdır. Klinik rutin uygulamada ise yalnızca disk testi yapıldığında bu tür suşlar yanlışlıkla "dirençli" kabul edilerek potansiyel etkili bir tedaviden mahrum

kalınabilir. Buna karşılık, çok merkezli bir çalışmada ComASP® panel, CLSI referans SMD ile yüksek kategorik uyum göstermiş; "ComASP prospektüsüne göre okuma" ile çok majör hata bildirilmemiştir[22].

Çalışmamızda gradiyent şerit test yöntemiyle SMD arasındaki uyumun kategorik düzeyde mükemmel olduğu ve hiçbir izolatın farklı sınıflandırılmadığı görülmüştür. Ancak gradiyent şerit test MİK değerlerinin SMD'ye kıyasla sistematik olarak daha düşük çıktığı saptanmıştır. Bu durum, gradiyent şeritlerin SMD'ye kıyasla sistematik bir "negative bias" (MİK'i olduğundan düşük raporlama eğilimi) göstermesinden kaynaklanabilir. Literatürde gradiyent şerit test yönteminin sefiderokol için bazı çalışmalarda SMD'ye göre %17'ye varan çok majör hata verebildiği bildirilmiştir[18]. Bizim serimizde böyle bir yalancı duyarlılık olgusu saptanmamıştır; bunun olası nedeni, gerçekten dirençli izolat sayımızın çok az (bir adet) olmasıdır. Tüm izolatlarımızın %99'u hem SMD hem de gradiyent şerit testle duyarlı bulunduğundan, bu iki yöntem arasında pratikte kategorik fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, özellikle MİK değerleri karar eşiklerine yakın olan izolatlarda (örn.; 2–4 mg/L), gradiyent şerit testin SMD'ye kıyasla nispeten daha düşük MİK değerleri verme eğilimi olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve sonuçlar bu olası yanlılık dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu, sefiderokolün diğer yeni antibiyotiklere karşı dirençli suşlardaki etkinliğidir. İzolatlarımızın %53'ünün CZA'ya dirençli olmasına karşın, bu CZA'ya dirençli suşların %98'i sefiderokole duyarlı bulunmuştur. Bu bulgu, bla_{OXA-48} pozitif izolatların CZA'ya karşı göreceli olarak azalmış duyarlılık fenotipi sergileyebilirken (çalışmamızda OXA-48 varlığı CZA direnciyle anlamlı ilişki gösteren tek faktör olmuştur; p= 0.001) sefiderokol ile etkili biçimde inhibe edilebildiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda çoklu karbapenemaz genleri taşıyan izolatlarda dahi sefiderokolün aktivitesini koruduğu görülmüştür. Benzer şekilde, Kimbrough ve arkadaşlarının[12] küresel koleksiyonundan yaptığı bir çalışmada hem metallo-β-laktamaz hem serin β-laktamaz genlerini bir arada bulunduran suşların %84.6'sı sefiderokole duyarlı kalmıştır. İspanya kaynaklı ulusal çift karbapenemazlı Enterobacterales koleksiyonunda (n= 57) sefiderokol için %93 (53/57) duyarlılık ve $MİK_{50}/_{90}$=2/4 mg/L bildirilmiş; VIM+OXA-48 (n= 21), NDM+OXA-48 (n= 11), KPC+VIM (n= 10) ve KPC+OXA-48 (n= 6) gibi kombinasyonlarda da aktivitenin korunduğu gösterilmiştir[23]. Çalışmamızda da NDM+OXA-48 birlikte pozitif olan izolatların tamamı duyarlı bulunmuştur. Bu veriler, sefiderokolün farklı direnç mekanizmalarını aynı anda barındıran çok dirençli suşlarda bile etkili olabildiğini göstermektedir. Bu nedenle sefiderokol, CZA gibi ajanlara direnç geliştirmiş CRE enfeksiyonlarında önemli bir kurtarıcı seçenek olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, tek merkezli olması ve sınırlı sayıda izolatla yürütülmüş olması nedeniyle bulguların genelleme yapmak için yeterli olmaması yer almaktadır. Buna ek olarak, örneklemin çoğunluğunu *K.pneumoniae* izolatları oluşturduğundan diğer türler yeterince temsil edilmemiştir; bölgesel karbapenemaz dağılımı değişebildiği için bu durum sefiderokol sonuçlarını etkileyebilir. Bulgular yalnızca in vitro verilerden

oluşmakta olup klinik korelasyon bulunmamaktadır. Dirençli izolat sayısı çok düşük olduğundan, daha fazla dirençli izolat içeren çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerekmektedir. Moleküler tarama beş direnç geniyle sınırlı kalmış olup diğer direnç mekanizmaları değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, CRE izolatlarında sefiderokolün çok yüksek in vitro aktiviteye sahip olduğunu ve CZA'ya dirençli suşların büyük çoğunluğunda etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Duyarlılık sınıflamasında gradiyent şerit test, SMD ile uyumlu iken disk difüzyon özellikle sınır zonlarda yalancı direnç riski taşımaktadır. Kritik olgularda SMD ile doğrulama yapılması önerilmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun onayıyla gerçekleştirilmiştir (Tarih: 07.06.2024; Karar no: 2024/4).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria. Lancet Infect Dis 2018; 18(3): 318-27. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3
2. Daoud Z, Dropa M. Editorial: The global threat of carbapenem-resistant gram-negative bacteria, volume II. Front Cell Infect Microbiol 2023; 13: 1196488. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1196488
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: A clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-86. https://doi.org/10.1128/cmr.18.4.657-686.2005
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011; 17(10): 1791-8. https://doi.org/10.3201/eid1710.110655
5. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012; 18(5): 413-31. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x
6. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the problem. Clin Microbiol Infect 2012; 18(5): 432-8. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03868.x
7. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. Clin Infect Dis 2021; 72(7): 1109-16. https://doi.org/10.1093/cid/ciab612
8. Yao J, Wang J, Chen M, Cai Y. Cefiderocol: an overview of its in-vitro and in-vivo activity and underlying resistant mechanisms. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 741940. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.741940
9. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2019; 79(3): 271-89. https://doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2
10. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): A randomized, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21(2): 226-40. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9

11. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2021; 21(2): 213-25. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3

12. Kimbrough JH, Maher JM, Sader HS, Castanheira M, Mendes RE. In vitro activity assessment of cefiderocol against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp., including β-lactam nonsusceptible molecularly characterized isolates, collected from 2020 to 2021 in the United States and European hospitals. Microbiol Spectr 2024; 12(11): e01474-24. https://doi.org/10.1128/spectrum.01474-24

13. Benyahia M, Magnan C, Jean-Pierre V, Larcher R, Boutet-Dubois A, Gaillard M, et al. TROJAN-MDR: In vitro activity of cefiderocol and comparators against multidrug-resistant Enterobacterales and *P. aeruginosa* strains in Southern France, and evaluation of testing methods. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2025; 24(1): 20. https://doi.org/10.1186/s12941-025-00785-9

14. Malisova L, Vrbova I, Pomorska K, Jakubu V, Zemlickova H. In vitro activity of cefiderocol against carbapenem-resistant Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist 2023; 29(10): 885-92. https://doi.org/10.1089/mdr.2023.0008

15. Karakonstantis S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*: A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2024; 30(2): 178-88. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.09.018

16. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against multidrug-resistant gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(12): e01582-20. https://doi.org/10.1128/AAC.01582-20

17. Baltas I, Patel TS, Lima SOA. Resistance profiles of carbapenemase-producing Enterobacterales in a large centre in England: Are we already losing cefiderocol? J Antimicrob Chemother 2025; 80(5): 1464-5. https://doi.org/10.1093/jac/dkaf061

18. Bovo F, Lazzarotto T, Ambretti S, Gaibani P. Comparison of broth microdilution, disk diffusion and strip test methods for cefiderocol antimicrobial susceptibility testing on KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antibiotics 2023; 12(3): 614. https://doi.org/10.3390/antibiotics12030614

19. DeMarco MG, Field AM, Donohue LE, Cox HL, Kidd TS, Barry KE, et al. Impact of media brand on cefiderocol disk diffusion results. J Clin Microbiol 2025; 63(4): e01648-24. https://doi.org/10.1128/JCM.01648-24

20. Saar M, Wawrzyk A, Pastuszak-Lewandoska D, Bielec F. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion: Influence of agar media and inhibition zone morphology in *Klebsiella pneumoniae* metallo-β-lactamase. Antibiotics (Basel) 2025; 14(5): 527. https://doi.org/10.3390/antibiotics14050527

21. Castillo-Polo JA, Hernández-García M, Maruri-Aransolo A, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Cefiderocol AST in a real-life *Klebsiella pneumoniae* collection: Challenges in the ATU range. J Antimicrob Chemother 2025; 80(3): 797-801. https://doi.org/10.1093/jac/dkae477

22. Koeth LM, DiFranco-Fisher JM, Palavecino E, Kilic A, Hardy D, Vicino D, et al. A multicenter performance evaluation of cefiderocol MIC results: ComASP in comparison to CLSI broth microdilution. J Clin Microbiol 2025; 63(2): e0092624. https://doi.org/10.1128/jcm.00926-24

23. Blanco-Martín T, López-Hernández I, Aracil B, González-Pinto L, Aja-Macaya P, Alonso-García I, et al. Assessment of the activity and mechanisms of resistance to cefiderocol and combinations of β-lactams and the novel β-lactamase inhibitors avibactam, taniborbactam, zidebactam, nacubactam, xeruborbactam, and ANT3310 in emerging double-carbapenemase-producing Enterobacterales. Antimicrob Agents Chemother 2024; 68(11): e0092424. https://doi.org/10.1128/aac.00924-24

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2026 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.