

Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Klinik İzolatlarında Kolistin Direnci

Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates

Ceren Özkul Koçak*[✉], Gülşen Hazırolan**[✉]

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde yaşanan kısıtlılıklar, son yıllarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu enfeksiyonlara karşı son seçeneğe ilaç olarak görülen kolistinin yaygın kullanımı sonucu kolistin direncinde artış görülmektedir.

Yöntem: Bu çalışmada, Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş ve karbapenem direnci belirlenmiş 81 *K. pneumoniae* izolatında kolistine duyarlılık sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle EUCAST standartlarına göre belirlenmiştir.

Bulgular: Test edilen izolatların %39.5'inde (n=32) kolistin direnci saptanmıştır. İdrar izolatlarının %35'i, kan izolatlarının %56'sı kolistin dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 3 beyin omurilik sıvısı örneği de kolistin dirençli olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Yüksek kolistin direnç oranları çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavilerinde sorun yaşanmasına neden olacaktır.

Anahtar kelimeler: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, kolistin, antimikrobiyal duyarlılık

ABSTRACT

Objective: The limitations of treatment options in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections have been related to high morbidity and mortality in recent years. The wide usage of colistin as the last-line treatment for those infections has led to the development of an increasing resistance to colistin.

Method: In the present study, a total of 81 carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, which were isolated from various clinical specimens in Central Laboratory of Hacettepe University Medical Faculty between September 2018-December 2018, were tested against colistin by using broth microdilution method according to the EUCAST standards.

Results: Colistin resistance was determined in 39.5% (n=32) of the isolates tested. According to the sample site, 35% of the urine isolates and 56% of the blood isolates were resistant to colistin. Isolates all of the total 3 cerebrospinal fluid samples included in the analysis were also resistant to colistin.

Conclusion: The high prevalence of colistin resistance may cause limitations in treatment options in multiple-drug resistant *K. pneumoniae* infections.

Keywords: Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, colistin, antimicrobial susceptibility

Alındığı tarih:

20.12.2018

Kabul tarihi:

22.01.2019

Ç. içi yayın tarihi:

25.03.2019

ORCID Kayıtları

C. Özkul Koçak 0000-0002-0921-5863

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729

✉ cerenozkul@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriler dünyada birçok ülkeden artan oranda rapor edilmektedir⁽¹⁾.

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* yüksek mortalite oranlarının görüldüğü salgınlara neden olabilen, özellikle yoğun bakım hastalarından sıklıkla izole edilen nozokomiyal patojenlerdendir⁽²⁾. Çok

ilaca dirençli, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz enzimlerini bulunduran izolatlar özellikle gelişmekte olan ülkelerde, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı ile birlikte yüksek prevalans göstermektedir^(3,4).

Geniş etki spektrumu olan karbapenemler, ESBL üreten enterik bakterilerde ilk seçenek tedavilerdendir⁽⁵⁾. Karbapenem dirençli bakteriyel enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken *K. pneumoniae*'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2014 yılında yayınlanan global direnç raporuna göre *K. pneumoniae* karbapenem dirençli izolatlar %50 üzerinde bildirilmiş ve bu oranın oldukça kritik seviyelerde olduğu vurgulanmıştır⁽⁶⁾. DSÖ CAESAR 2018 yılı raporuna göre ise Türkiye'de kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ertapenem direnci %43, imipenem/meropenem direnci %38 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde son seçenek tedavi alternatifi olan kolistin (Polimiksin E) kullanılmaktadır. Kolistin, polimiksin grubu eski bir antibiyotik olup, daha önceki yıllarda nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı yeğlenmemiştir^(8,9). Ancak günümüzde kolistin, karbapenem dirençli Gram-negatif etkenlerin tedavisi için tigesiklin ile birlikte tek tedavi alternatifi olarak artan oranda kullanılmaktadır. Kolistin, özellikle karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonlarında, konsantrasyona bağlı bakterisidal etkisi ve serumda yeterli konsantrasyona ulaşabilme özellikleri ile tek seçenek tedavidir⁽¹⁰⁾.

Kolistinin karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'da tek seçenek tedavi olması ile birlikte kullanımı yaygınlaşmış ve kolistin direnci artmaya başlamıştır. Kolistin direnci kromozomal mutasyonlar sonucu veya plazmid aracılı olabilmektedir^(11,12). Karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tek seçenek tedavi olan kolistine karşı direnç günümüzde önemli klinik sorunların başında gelmektedir.

Bu çalışmada, Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasın-

da çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direnç prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında izole edilen çeşitli klinik örneklerden izole 81 *K. pneumoniae* izolatı dâhil edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BD BACTEC Fx (Becton Dickinson, Maryland, ABD) otomatize sisteminde inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren örnekler Gram boyama işlemine tabi tutulmuş ve %5 koyun kanlı agar, çukulata agar, Mac Conkey agar besiyerlerine ekilerek 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve Mac Conkey agar besiyerlerine, solunum sistemi örnekleri %5 koyun kanlı agar, çukulata agar, Mac Conkey agar besiyerlerine, periton sıvısı, doku ve safra örnekleri ise %5 koyun kanlı agar, çukulata agar, Mac Conkey agar ve Tiyoglukonatlı sıvı besiyerlerine ekilerek 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. Besiyerlerinde üreme gözlenen mikroorganizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve MALDI TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) kullanılmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix™ 100 otomatize sistemi (Beckton Dickinson, ABD) ile saptanmıştır. Otomatize sistem ile karbapenemlerden en az birine karşı direnç saptandığında gradiyent test ile konfirmasyonu yapılmış ve gradiyent test sonuçları baz alınmıştır. Dolayısıyla, Phoenix™ 100 otomatize sisteminden elde edilen imipenem, meropenem ve ertapenem duyarlılık sonuçları gradient test (Biomérieux, Fransa) ile konfirme edilmiş, gradient testle de imipenem, meropenem ve ertapenem direnci saptanan izolatlar, karbapenem dirençli olarak kabul edilmiştir.

Hastane merkez laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 81 adet *K. pneumoniae* izolatının kolistine duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle EUCAST standartlarına göre saptanmıştır. Duyarlılık kategorileri EUCAST v8.1'de belirtilen klinik duyarlılık sınır değerlerine göre belirlenmiştir. Kolistin için MİK ≤2 mg/L bulunan izolatlar duyarlı olarak

kabul edilmiştir⁽¹³⁾. Özetle, Mueller Hinton Broth eklenen 96 kuyucuklu mikrop plaklarda kolistin 0.0625-64 µg/mL aralığındaki iki kat azalan konsantrasyonları hazırlanmıştır. Kolistin sülfatın kullanım konsantrasyonu (Sigma, ABD) 128 µg/mL olarak hazırlanmıştır. Kolistine duyarlı ve kolistin dirençli kontroller için sırasıyla *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *mcr1* pozitif *E. coli* NCTC 13846 standart bakterileri kullanılmıştır.

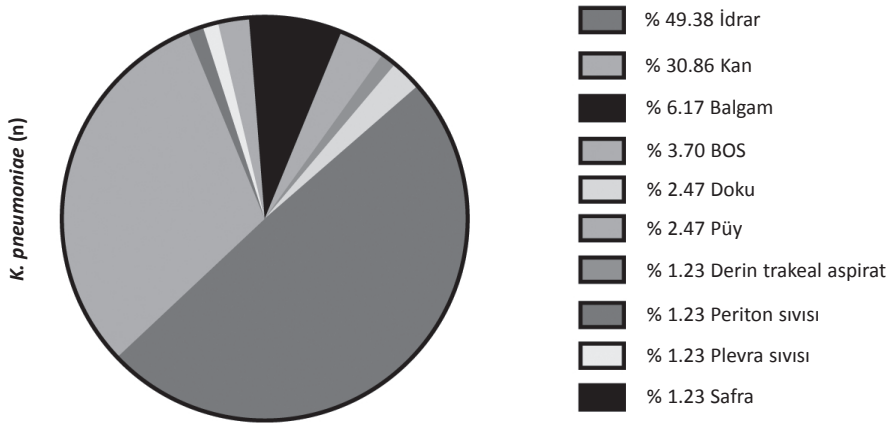
BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 81 *K. pneumoniae* izolatının izole edildikleri klinik örneklerin sıklığı sırasıyla 40 (%49.4) idrar, 25 (%30.9) kan, 5 (%6.2) balgam, 3

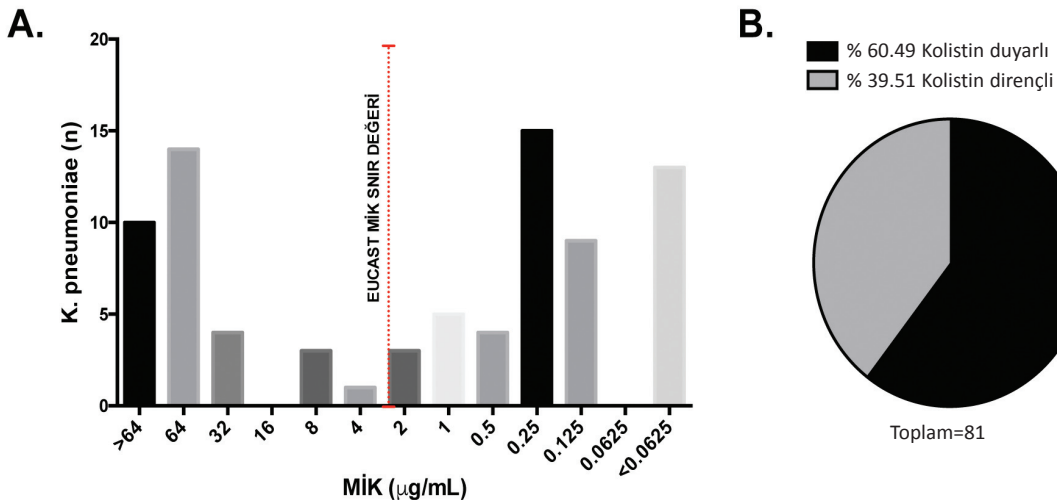
(%3.7) beyin omurilik sıvısı, 2 (%2.5) doku, 2 (%2.5) pü, 1 (%1.2) periton sıvısı, 1 (%1.2) plevra sıvısı, 1 (%1.2) safra, 1 (%1.2) derin trakeal aspirat olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 1).

Karbapeneme dirençli olarak belirlenen 81 izolatın kolistin direnci EUCAST tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş ve izolatların %39.51'i dirençli olarak saptanmıştır (Şekil 2).

Sözgelimi, alındığı bölgeye göre değerlendirildiğinde balgam, derin trakeal, aspirat, doku, periton sıvısı, safra örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının tümünün kolistin duyarlı olduğu saptanmıştır.



Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen klinik örneklerin alındığı bölgeye göre yüzde dağılımı.



Şekil 2. Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında, A) Kolistin minimum inhibitör konsantrasyon değerine göre bulunan izolat sayısı; B) Kolistine duyarlı ve dirençli izolatların yüzde dağılımı.

Tablo 1. Örneklerin alındığı bölgeye göre kolistin direnç oranları.

	Kolistin dirençli (n)	Kolistin duyarlı (n)	Toplam (n)
İdrar	14	26	40
Kan	14	11	25
Balgam	0	5	5
Beyin omurilik sıvısı	3	0	3
Doku	0	2	2
Püvy	1	1	2
Derin trakeal aspirat	0	1	1
Periton sıvısı	0	1	1
Plevra sıvısı	0	1	1
Safra	0	1	1

Tablo 2. Çalışmamızda ve literatürde diğer bazı çalışmalarda saptanan karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında kolistin direnç (CoIR) yüzdeleri.

Referans	Yöntem	Değerlendirme kriteri	n	CoIR (%)
Bizim çalışmamız	Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	81	39.5
Rojas ve ark., 2017 ⁽¹⁴⁾	Sıvı makrodilüsyon, E-test	CLSI ve FDA	246	13.0
Souli ve ark., 2010 ⁽²⁰⁾	E-test	EUCAST	50	14.0
Meletis ve ark., 2011 ⁽²⁷⁾	Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	20	20.0
Samonis ve ark., 2012 ⁽²⁸⁾	E-test	EUCAST	65	24.6
Capone ve ark., 2013 ⁽¹⁵⁾	VITEK2, Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	97	36.1
Halaby ve ark., 2013 ⁽²⁹⁾	E-test	EUCAST	134	55.2
Chen ve ark., 2011 ⁽³⁰⁾	Agar dilüsyon	EUCAST	68	4.4

Çalışmamıza dâhil edilen 3 BOS örneğinin tümünde kolistin dirençli izolatlar olduğu belirlenmiştir. İdrar örneklerinde kolistin dirençli izolat oranı %35 olarak belirlenmiştir. Kan örnekleri tek başına değerlendirildiğinde ise, kolistin dirençli izolatlar %56 oranında saptanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Kolistin (Polimiksin E), kuvvetli katyonik polipeptid antibiyotiklerdendir. Gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkaritlere bağlanarak hücre membranının bozulmasına ve bakterinin ölümüne neden olur. Kolistinin dâhil olduğu polimiksin grubu antibiyotikler ilk kez 1947 yılında izole edilmiş ancak toksik etkileri nedeni ile kullanımı tercih edilmemiştir⁽⁸⁾. Karbapenem dirençli enterik bakterilerin son yıllardaki hızlı artışı sonucu bu enfeksiyonlarda kolistin kullanımı tek seçenek tedavi olarak yeniden gündeme gelmiştir^(3,10).

Klebsiella pneumoniae türlerindeki artan direnç yayı-

lımı tedavi alternatiflerini sınırlandırması nedeni ile önemli bir sorun hâline gelmiştir. Karbapenem dirençli izolatlar bütün beta-laktamlara in-vitro dirençli olup, bu bakterilerde sıklıkla kinolon gruplarına da direnç gözlenmekte ve son seçenek tedavi alternatifi olarak kolistin kullanılabilmektedir⁽³⁾. Karbapenem dirençli enterik bakterilerde kolistin yaygın kullanımı sonucu *K. pneumoniae* suşlarında kolistin direnci kritik seviyelere ulaşmaya başlamıştır^(14,15). Kolistin direnci kromozomal mutasyonlar sonucu oluşabildiği gibi, plazmid aracılı direnç gelişimi de gözlenebilmektedir^(7,11,12). Plazmid aracılı kolistin direncinden sorumlu olan *mcr-1*, *mcr-2* ve *mcr-3* genlerinin 2015 ve 2017 yılları arasında tanımlanmış ve horizontal geçişin kolistin direncinin hızlı yayılımındaki rolü fark edilmiştir^(9,11,12).

Dünyada farklı referans yöntemlerin kullanılarak yapıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Farklı çalışmalar ve çalışmamızda belirlenen kolistin direnç yüzdesi Tablo 2'de özetlenmiştir. Kolistin duyarlılığı için referans yöntem EUCAST önerilerine

Tablo 3. Türkiye'de çeşitli bildirimlerde sunulmuş olan Enterik bakterilerde kolistin direnç (CoLR) prevalansı.

Referans	Yöntem	Değerlendirme kriteri	n	CoLR (%)
Yiş, 2018 ⁽³¹⁾	Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	108	43.8
Arabacı ve ark., 2018 ⁽²⁴⁾	Phoenix	EUCAST	57	60.0
Yıldız ve ark., 2018 ⁽²⁶⁾	Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	147	76.2
Çaycı ve ark., 2018 ⁽²⁵⁾	Sıvı mikrodilüsyon	EUCAST	101	29.7

göre sıvı mikrodilüsyon olarak belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Bu nedenle literatürde gradient test yönteminin kullanıldığı çalışmalarda farklı düzeyde hata oranları bildirilmektedir^(14,17). Disk difüzyon yöntemi uygulama kolaylığı nedeniyle kolistin duyarlılığında sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte sıvı mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında güvenilir olmayan sonuçlar verdiği bilinmektedir⁽¹⁸⁾. Örnek yoğun laboratuvarlarda bakterilerin hızlı tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri sıklıkla kullanılmaktadır. Tan ve ark.⁽¹⁹⁾, antimikrobiyal duyarlılık yöntemlerini karşılaştırdıkları validasyon çalışmasında otomatize sistemlerden VITEK 2 ile agar dilüsyon yöntemini karşılaştırmış, VITEK 2'nin kolistin duyarlılığını belirlemede güvenilir olmayan sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada da, kolistin duyarlılığında referans yöntem olan polisorbata-80 ilavesiz sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış ve sonuçlar EUCAST kolistin sınır değerleri tablosuna göre değerlendirilmiştir.

Rojas ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan çalışmada, 2011-2014 yılları arasında *K. pneumoniae* ile enfekte veya kolonize hastalarda kolistin duyarlılığı 246 hastada araştırılmış ve %13 oranında kolistin direnci saptanmış ve kolistin dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarını yüksek mortalite ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada gradient test ile yapılan kolistin duyarlılık sonuçlarının sıvı dilüsyon yöntemlerine göre %35 hata oranı verdiğini ve güvenilir olmadığı da belirtilmiştir. Souli ve ark.⁽²⁰⁾, 2007-2008 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastalardan izole ettikleri karbapenemaz-2 (KPC-2) üreten 50 *K. pneumoniae* suşunda E-test ile %10 kolistin direnci bildirmişlerdir. Bu yöntemle çalışmaya dâhil edilen suşlarda kolistin MİK 0.125-48 µg/ml aralığında değişen konsantrasyonlarda saptanmıştır. Çalışmamızda 81 izolatta kolis-

tin direnç oranı %39.5 olarak literatüre göre oldukça yüksek saptanmıştır. Ayrıca kolistin MİK değeri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile <0.0625->64 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda olmak üzere diğer çalışmalara göre daha geniş bir aralıkta bulunmuştur. Bu durum, diğer birçok çalışmanın kolistin duyarlılık testlerinde otomatize sistemleri veya gradient testleri kullanmış olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda 2018 yılında izole edilmiş olan yeni izolatlarla yaptığımız çalışmamız kolistin direnci prevalansının yıllar içinde dramatik bir şekilde artmış olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamıza benzer bir örneklem büyüklüğü ile ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direnci %36.1 oranında bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Ülkemizde sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'da kolistin direnci prevalansını bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Türkiye'den yapılan çalışmalardan biri olan Kalem ve ark.⁽²¹⁾'nin çalışmasında, karbapenem dirençli 4 *K. pneumoniae* suşunda klonal ilişki incelenmiş aynı zamanda suşların tümü kolistine dirençli bulunmuştur. Guducuoglu ve ark.⁽²²⁾ tarafından yapılan yeni bir çalışmada, karbapenemaz üreten kolistine dirençli *K. pneumoniae* salgını bildirilmiştir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan 6 hastadan izole edilen 7 *K. pneumoniae* suşu klonal olarak çoklu direnç gösteren ST11 tipinde bulunmuş, kolistin ve test edilen diğer tüm antibiyotiklere karşı dirençli bulunmuştur. Yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiş olan bu suşlar için enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerekliliği vurgulanmıştır.

Türkiye’den yapılan çalışmaları içeren farklı bildirimlerdeki direnç oranları Tablo 3’te özetlenmiştir. Kahraman ve ark.⁽²³⁾ retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, kök hücre nakli yapılan hastalarda nakil sırasında gelişen enfeksiyonlardan 2012-2018 yılları arasında izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %20’sinin kolistin dirençli olduğunu saptamıştır. Bu tabloya göre kolistin direnç oranları yakın tarihlerde izole edilen enterik bakterilerde oldukça yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalara göre daha düşük bulunan kolistin direnci daha eski yıllarda izole edilen örneklerinde çalışmaya dâhil edilmiş olması ile açıklanabilir. Daha yakın tarihlerde izole edilen izolatların kullanıldığı çalışmalarda ise direnç oranları daha yüksek bulunmuştur⁽²⁴⁻²⁶⁾. Bu durum kolistin direncinin yıllar içerisinde arttığını ve yüksek yayılım gösterdiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da, oldukça yüksek oranda bulunan kolistin direnci, ileri için önlemler alınması gerekliliğini vurgulamaktadır. Kolistin tek başına yüksek dozlarda kullanımı yerine kullanımda olan diğer antibiyotiklerle sinerjik etkilerinin değerlendirilmesi ve kombinasyon tedavilerinin uygulanması hızla yayılan kolistin direncinin önüne geçebilmek için en uygun seçenek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, Fanti KS, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013;108(1):113-5. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000100019>
- Maltezou HC. Metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? Int J Antimicrob Agents. 2009;33(5):405 e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.003>.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis. 2009;9(4):228-36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4)
- Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob Agents and Chemother. 2015;59(10):5873-84. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008;8(3):159-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
- World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. 2014. <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (Erişim tarihi: Aralık 2018).
- World Health Organization. Central asian and eastern european surveillance of antimicrobial resistance (CAESAR), Annual report. 2018 <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2017/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2017-2018> (Erişim tarihi: Aralık 2018).
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1333-41. <https://doi.org/10.1086/429323>.
- Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J. Agents of last resort: Polymyxin resistance. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(2):391-414. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.005>
- Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69(4):357-62. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.013>
- Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaïou DK. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. Drug Resist Updat. 2010;13(4-5):132-8. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2010.05.002>
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016;16(2):161-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Eucast. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2017. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf (Erişim tarihi: Aralık 2018)
- Rojas LJ, Salim M, Cober E, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory detection and impact on mortality. Clin Infect Dis. 2017;64(6):711-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw805>
- Capone A, Giannella M, Fortini D, et al. High rate of

- colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infect. 2013;19(1):E23-E30.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12070>
16. Eucast. Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. 2016. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf (Erişim tarihi: Aralık 2018).
 17. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, et al. Comparative evaluation of colistin susceptibility testing methods among carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8):4625-30.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00868-15>
 18. Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederens BM, Kluytmans JA, van Keulen PH. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3726-30.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01406-06>
 19. Tan TY, Ng SY. Comparison of Etest, Vitek and agar dilution for susceptibility testing of colistin. Clin Microbiol Infect. 2007;13(5):541-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01708.x>
 20. Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al. An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. Clin Infect Dis. 2010;50(3):364-73.
<https://doi.org/10.1086/649865>
 21. Kalem F, Ergun A, Ertugrul Ö, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. Biomed Res. 2016;27(2):368-72.
 22. Gündüoğlu H, Gursoy NC, Yakupoğullari Y, et al. Hospital outbreak of a colistin-resistant, NDM-1- and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*: High mortality from pandrug resistance. Microb Drug Resist. 2018;24(7):966-72.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0173>
 23. Kahraman S, Ece G, Ocakçı S, Çağırğan S. Hastanemize başvuran hematolojik maligniteli hastalarda allogeneik hematopoetik kök hücre nakli esnasında gelişen enfeksiyonların değerlendirilmesi. XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Antalya; 2018:SS-040.
 24. Arabacı Ç, Dal T, Başyığıt T, Genişel N, Durmaz R. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç mekanizmalarının değerlendirilmesi ve *mcr-1* geninin araştırılması. XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Antalya; 2018:SS-084.
 25. Çaycı YT, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Karbapenem dirençli enterobacteriaceae izolatlarının tedavisinde tigesiklin, kolistin, fosfomisin ve gentamisin antibiyotiklerinin etkinliğinin araştırılması. XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Antalya; 2018:SS-109.
 26. Yıldız SS, Kaşkatepe B, Şimşek H, Sarıgüzel FM. Fosfomisin çok ilaca dirençli enterobacteriaceae türlerinde çare mi, çaresiz mi? XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, 2018:SS-085.
 27. Meletis G, Tzampaz E, Sianou E, Tzavaras I, Sofianou D. Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. The J Antimicrob Chemother. 2011;66(4):946-7.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr007>
 28. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(5):695-701.
<https://doi.org/10.1007/s10096-011-1360-5>
 29. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in *Enterobacteriaceae* after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(7):3224-9.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02634-12>
 30. Chen S, Hu F, Zhang X, et al. Independent emergence of colistin-resistant *Enterobacteriaceae* clinical isolates without colistin treatment. J Clin Microbiol. 2011;49(11):4022-3.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01233-11>
 31. Yiş R. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) izolatlarında kolistin duyarlılığını ne kadar doğru saptıyoruz? XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Antalya; 2018:SS-039.