

## **ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA VE ACINETOBACTER BAUMANNII İZOLATLARINDA KOLİSTİN VE POLİMİKSİN B DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Salim YAKUT, Selda DOĞAN, Fadile YILDIZ ZEYREK**

S. Yakut 0000-0003-2675-6677, S. Doğan 0009-0004-1930-5362, F. Yıldız Zeyrek 0000-0001-7386-9944

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

**Telif Hakkı:** Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



### **ÖZ**

Kolistin ve polimiksin B, antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bakterilerde tedavi seçeneği olabilmektedir. Bu çalışmada genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli*, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin ve polimiksin B'nin in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Nisan 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında toplam 400 izolat dahil edilmiştir. Kolistin ve polimiksin B'nin duyarlılığının saptanması amacıyla sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı çift disk sinerji testi ile, karbapenem direnci ise disk difüzyon ve VITEK2 ile tespit edilmiştir.

Bu çalışmada kolistin/polimiksin B duyarlılık oranları *E. coli* için %77/%83, *K. pneumoniae* için %74/%83, *P. aeruginosa* için %87/%90 ve *A. baumannii* için %56/%69 olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında 66, *K. pneumoniae* izolatlarında 63, *P. aeruginosa* izolatlarında 73 ve *A. baumannii* izolatlarında 50 izolatta kolistin ve polimiksin B MİK değerlerinin aynı olduğu bulunmuştur. Ancak *E. coli* izolatlarında 24, *K. pneumoniae* izolatlarında 20, *P. aeruginosa* izolatlarında 18, *A. baumannii* izolatlarında ise 42 izolatta polimiksin B MİK değerleri, kolistin MİK değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak her dört etkende de polimiksin B in-vitro duyarlılık oranının kolistine göre daha yüksek olduğu, bu farkın *A. baumannii* izolatlarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Özellikle *A. baumannii* izolatlarında polimiksin duyarlılığı %70'in altında bulunmuştur. Bu nedenle polimiksin direncinin belli aralıklarla izlenmesi, antimikrobiyal yönetimin titizlikle uygulanması, kombinasyon tedavilerinin araştırılması önem arz etmektedir. Ayrıca polimiksin B ve kolistinin etkinliğinin karşılaştırılması için daha fazla izolat ile yapılacak çalışmalara ve klinik etkinliğin incelenmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Çoklu ilaca dirençli Gram negatif basiller, Kolistin, Polimiksin B, Sıvı mikrodilüsyon

### **ABSTRACT**

#### **Investigation of Colistin and Polymyxin B susceptibility in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates**

Colistin and polymyxin B might be treatment options for bacteria with multiple resistance to antibiotics. The aim of this study was to evaluate and compare the in vitro activities of colistin and polymyxin B on extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates.

A total of 400 isolates were included in the study between April 2022 and June 2024. Broth microdilution method was used to determine the susceptibility to colistin and polymyxin B. The presence of extended-spectrum beta-lactamase was detected by double-disk synergy test, and carbapenem resistance was detected by disk diffusion and VITEK2.

In this study, colistin/polymyxin B susceptibility rates were determined as 77%/83% for *E. coli*, 74%/83% for *K. pneumoniae*, 87%/90% for *P. aeruginosa*, and 56%/69% for *A. baumannii*. Colistin and polymyxin B MIC values were the same in 66 *E. coli* isolates, 63 *K. pneumoniae* isolates, 73 *P. aeruginosa* isolates and 50 *A. baumannii* isolates. However, polymyxin B MIC

**İletişim adresi:** Salim Yakut, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA  
e-posta: 21salimyakut21@gmail.com

Received/Geliş: 25.03.2025 Accepted/Kabul: 23.04.2025 Published Online/Online Yayın: 30.04.2025

**Atıf/Cite as:** Yakut S, Doğan S, Yıldız Zeyrek F. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin ve polimiksin B duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg. 2025;39(1):14-21.

values were found to be lower than colistin MIC values in 24 *E. coli* isolates, 20 *K. pneumoniae* isolates, 18 *P. aeruginosa* isolates and 42 *A. baumannii* isolates.

As a result, polymyxin B in-vitro susceptibility rate was higher than colistin in all four agents and this difference was statistically significant in *A. baumannii* isolates. Especially in *A. baumannii* isolates, polymyxin susceptibility was below 70%. Therefore, it is important to monitor polymyxin resistance at certain intervals, to apply antimicrobial management meticulously and to investigate combination therapies. Additionally, there is a need for further studies with more isolates to compare the efficacy of polymyxin B and colistin and to examine clinical efficacy.

**Keywords:** Colistin, Broth microdilution, Multidrug resistant Gram negative bacilli, Polymyxin B

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2024 yılında yayınlanan öncelikli patojenler listesinde karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli Enterobacterales (KRE) ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales üyeleri "kritik" grupta yer alırken, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ise "yüksek riskli" kategorisinde yer almaktadır. KRE üyeleri; kan dolaşımı, solunum yolu, karın içi ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar, esas olarak yüksek antibiyotik direnç oranları nedeniyle ve sınırlı tedavi seçenekleriyle küresel olarak önemli bir yük oluşturmaktadır. KRE salgınları önemli bir ekonomik yüke neden olmakta ve bu da bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyon yükünü ele almak için yenilikçi tedavi seçenekleri de dahil olmak üzere önleme ve kontrole yönelik acil ihtiyacı daha çok vurgulamaktadır. Uygun fiyatlı antibiyotiklere sınırlı erişim, kaynak kısıtlamaları, yetersiz enfeksiyon kontrolü ve yüksek antimikrobiyal kullanımı, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Escherichia coli* ve KRE'nin küresel yüküne katkıda bulunarak artan morbidite, mortalite ve maliyetlere neden olmaktadır. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin (KDAB) ortaya çıkışı ve devamlılığı, virülansı, direnci ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle küresel zorluk teşkil etmekte ve özellikle yoğun bakım hastaları arasında ciddi hastane enfeksiyonlarına ve endişe verici derecede yüksek ölüm oranlarına yol açmaktadır. KDAB, antibiyotik dirençli enfeksiyonlardan kaynaklanan atfedilebilir ölüm oranı açısından dünya çapında en önemli beş patojenden biridir<sup>(19,28,29)</sup>.

Polimiksinler, DSÖ tarafından en yüksek öncelikli kritik önemli antimikrobiyaller kategorisinde yer almaktadır<sup>(27)</sup>. Polimiksinler, çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin (ÇİD-GNB) tedavisinde son tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir<sup>(18)</sup>. Kolistin ayrıca hayvan yemlerinde ve kümes hayvanı çiftliklerinde profilaktik nedenlerle kullanılmaktadır. Ancak, son birkaç on yılda hem klinikte hem de hayvan yemlerinde kolistin aşırı kullanımı, Gram negatif bakteri türleri arasında kolistin direncinin artmasına yol açmıştır<sup>(19)</sup>.

Kolistin ve polimiksin B kimyasal yapı, etki mekanizması, direnç kalıpları ve aktivite spektrumu açısından çok benzerdir. Ancak, parenteral formlarında farklılık gösterirler. Kolistin, inaktif bir ön ilaç olarak uygulanırken, polimiksin B, aktif form olarak uygulanır. Polimiksinler intravenöz, intramüsküler ve intratekal olarak uygulanabilir. Kolistin ayrıca inhalasyon yoluyla da uygulanabilir. Polimiksinlerin en yaygın yan etkisi nefrotoksisitedir. Sistemik bir inceleme ve meta-analizde, polimiksin B'den kaynaklanan nefrotoksitenin birleşik insidansının kolistinden kaynaklanan nefrotoksitiden daha düşük olduğu (%38'e karşı %48) bulunmuştur<sup>(3,24)</sup>.

Bu çalışmada genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan *E. coli*, karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında kolistin ve polimiksin B'nin *in vitro* etkinliğinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREK VE YÖNTEM

### Bakteriyel İzolatlar

Çalışmaya Nisan 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında klinik örneklerden etken olarak izole edilen her mikroorganizmadan 100 izolat olmak üzere toplam 400 izolat dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen izolatlar Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) tarafından hazırlanan rehberlere göre etken/kontaminasyon/kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Klinik olarak etken kabul edilen izolatlar çalışmaya dahil edilmiştir<sup>(14-17)</sup>. Nisan 2022 tarihinden itibaren etken olarak izole edilen ilk 100 GSBL pozitif *E.*

*coli* izolatu ve karbapenem dirençli ilk 100'er *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlar çalışma tarihine kadar -80°C'de saklanmıştır. İzolatların tanımlanması "matriks assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF-MS) (VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile gerçekleştirilmiştir.

### GSBL ve Karbapenem Direnci Tespiti

*E. coli* izolatlarında GSBL varlığının tespiti için VITEK2 (BioMérieux, Fransa) cihazı ve çift disk sinerji testi kullanılmıştır. Çift disk sinerji testi<sup>(2)</sup> için amoksisilin-klavulanat (AMC, 20-10 µg, Bioanalyse, Türkiye), seftriakson (CRO, 30 µg, Bioanalyse, Türkiye), sefotaksim (CTX, 5 µg, Bioanalyse, Türkiye) ve seftazidim (CAZ, 10 µg, Bioanalyse, Türkiye) diskleri kullanılmıştır. Taze ve saf olarak üreyen kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak Mueller Hinton agar (MHA) (RTA, Türkiye) yüzeyine yayılmıştır. AMC diski besiyerinin ortasına bırakılmış ve diğer diskler AMC diskinin etrafına merkezden merkeze 30 mm olacak şekilde yerleştirilmiştir. Besiyerleri 35°C'de 16-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda CAZ veya CTX veya CRO etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya diskler arasında bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığı olarak değerlendirilmiştir. Hem otomatize sistem hem de çift disk sinerji testi ile pozitiflik saptanan izolatlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır.

*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direncinin saptanması için VITEK2 ve disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Disk difüzyon yöntemi European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına uygun olarak çalışılmıştır<sup>(10)</sup>. Karbapenem direncinin tespiti için meropenem ve imipenem diskleri (Bioanalyse, Türkiye) kullanılmıştır. Taze ve saf olarak üreyen koloniler alınarak 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanarak MHA yüzeyine yayılmış ve diskler yerleştirilmiştir. Besiyerleri 35°C'de 16-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda zon çapları ölçülerek EUCAST v.15.0 standartlarına göre değerlendirilmiştir. Disk difüzyon yöntemiyle ve/veya VITEK2 ile meropenem veya imipenem dirençli olarak saptanan izolatlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 25922 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanılmıştır.

### Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Kolistin ve polimiksin B'nin duyarlılığının saptanması amacıyla sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi kullanılmıştır. SMD yöntemi için kolistin sülfat (Biosynth, İngiltere) ve polimiksin B (Biosynth, İngiltere) kullanılmış ve "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) M7 kılavuzuna uygun olarak çalışılmıştır<sup>(5)</sup>. Kolistin sonuçları EUCAST v15.0 standartlarına göre, polimiksin B sonuçları ise CLSI M100 standartlarına göre değerlendirilmiştir. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* NCTC 13846 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşları kullanılmıştır<sup>(4,9)</sup>.

Bu çalışmada, MİK50 izolatların %50'sini, MİK90 ise izolatların %90'ını inhibe eden kolistin/polimiksin B ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır<sup>(12)</sup>.

### İstatistiksel Analiz

Kolistin ve polimiksin B'nin istatistiksel karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıralı testi kullanılmış ve p < 0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı (02.12.2024, HRÜ/24.19.10) alınmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının en sık saptandığı örnekler sırasıyla idrar, kan, derin trakeal aspirat ve kan kültürü olarak tespit edilmiştir (Tablo I).

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan izolatların elde edildikleri klinik örneklerle göre dağılımları (n).

| Örnek                 | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>A. baumannii</i> |
|-----------------------|----------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Kan                   | 12             | 41                   | 10                   | 79                  |
| Kateter               | -              | 1                    | 2                    | 1                   |
| İdrar                 | 75             | 23                   | 27                   | 1                   |
| Balgam                | 1              | 2                    | 10                   | 3                   |
| DTA*                  | 5              | 26                   | 31                   | 15                  |
| BAL**                 | -              | 5                    | 2                    | -                   |
| Yara                  | 2              | 2                    | 9                    | 1                   |
| Apse                  | 4              | -                    | 1                    | -                   |
| Steril vücut sıvıları | 1              | -                    | -                    | -                   |
| Kulak                 | -              | -                    | 8                    | -                   |

\*DTA: Derin trakeal aspirat

\*\*BAL: Bronkoalveolar lavaj

Bu çalışmada kolistin/polimiksin B duyarlılık oranları *E. coli* için %77/%83, *K. pneumoniae* için %74/%83, *P. aeruginosa* için %87/%90 ve *A. baumannii* için %56/%69 olarak saptanmıştır. Hem kolistin hem de polimiksin B duyarlılığının en yüksek ve en düşük olduğu etkenler sırasıyla *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak bulunmuştur (Tablo II).

Bu çalışmada *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin ve polimiksin B  $M_{50}$  değerleri  $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunurken  $M_{90}$  değerleri ise sırasıyla 16  $\mu\text{g/ml}$ , 32  $\mu\text{g/ml}$  ve 16  $\mu\text{g/ml}$  olarak tespit edilmiştir. Her üç mikroorganizmanın polimiksin B  $M_{50}$  değerleri  $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $M_{90}$  değerleri ise sırasıyla 8  $\mu\text{g/ml}$ , 64  $\mu\text{g/ml}$  ve 4  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur. *A. baumannii* izolatlarında ise kolistin  $M_{50}$  ve  $M_{90}$  değerleri sırasıyla 2  $\mu\text{g/ml}$  ve  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanırken, polimiksin B için  $M_{50}$  ve  $M_{90}$  değerleri sırasıyla 0.5  $\mu\text{g/ml}$  ve 64  $\mu\text{g/ml}$  olarak saptanmıştır (Tablo II).

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan izolatlarda kolistin ve polimiksin B duyarlılık oranları ile  $M_{50}$  ve  $M_{90}$  değerleri.

| Mikroorganizma       | Kolistin duyarlılığı (%) | Polimiksin B duyarlılığı (%) | Kolistin $M_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Kolistin $M_{90}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Polimiksin B $M_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Polimiksin B $M_{90}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|----------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>P. aeruginosa</i> | 87                       | 90                           | $\leq 0.25$                            | 16                                     | $\leq 0.25$                                | 8                                          |
| <i>E. coli</i>       | 77                       | 83                           | $\leq 0.25$                            | 32                                     | $\leq 0.25$                                | 64                                         |
| <i>K. pneumoniae</i> | 74                       | 83                           | $\leq 0.25$                            | 16                                     | $\leq 0.25$                                | 4                                          |
| <i>A. baumannii</i>  | 56                       | 69                           | 2                                      | $\geq 128$                             | 0.5                                        | 64                                         |

Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) kriterlerine göre kategorik uyumun [KU; kategori düzeyinde (duyarlı, artmış dozda duyarlı, dirençli) uyumlu sonuçların oranı]  $> \%90$  olması gerekmektedir<sup>(11)</sup>. Bu çalışmada *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında kolistin ve polimiksin B'nin kategorik uyum oranları sırasıyla %90, %90, %93 ve %85 olarak tespit edilmiştir.

*E. coli* izolatlarında 66, *K. pneumoniae* izolatlarında 63, *P. aeruginosa* izolatlarında 73 ve *A. baumannii* izolatlarında 50 izolatta kolistin ve polimiksin B  $M_{50}$  değerlerinin aynı olduğu bulunmuştur (Tablo III). Ancak; *E. coli* izolatlarında 24, *K. pneumoniae* izolatlarında 20, *P. aeruginosa* izolatlarında 18, *A. baumannii* izolatlarında ise 42 izolatta polimiksin B  $M_{50}$  değerleri kolistin  $M_{50}$  değerlerinden daha düşük tespit edilmiştir (Tablo III). Bu çalışmada tüm izolatlar için polimiksin B in vitro duyarlılık oranının daha yüksek olduğu görülmüş, sadece *A. baumannii* izolatlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

**Tablo 3.** Tüm izolatlarda kolistin ve polimiksin B MİK dağılımları.

| <i>E. coli</i>       | <i>K. pneumoniae</i> | Polimiksin B MİK (µg/ml) |     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |    |   |    |   |      |   |
|----------------------|----------------------|--------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|----|---|----|---|------|---|
| <i>P. aeruginosa</i> | <i>A. baumannii</i>  | ≤0.25                    | 0.5 |   | 1 |   | 2 |   | 4 |   | 8 |   | 16 |   | 32 |   | 64 |   | ≥128 |   |
| Kolistin MİK (µg/ml) | ≤0.25                | 59                       | 51  | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | -  | - | -  | - | -  | 1 | 1    | 2 |
|                      |                      | 66                       | 37  | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | - | 1 | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      | 0.5                  | 3                        | 4   | 1 | 2 | - | - | 1 | - | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      |                      | 4                        | 2   | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 | - | - | - | -  | - | 1  | - | -  | - | -    | - |
|                      | 1                    | 1                        | 4   | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      |                      | 1                        | 3   | 2 | 2 | 3 | - | - | 1 | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | 1    | - |
|                      | 2                    | 3                        | -   | - | 1 | - | - | - | 1 | - | 1 | - | -  | - | -  | - | -  | 1 | -    | - |
|                      |                      | 1                        | -   | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      | 4                    | 2                        | 2   | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      |                      | -                        | 2   | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      | 8                    | 2                        | -   | 1 | - | - | - | 2 | - | - | - | 2 | 3  | - | 1  | - | -  | - | -    | 1 |
|                      |                      | -                        | -   | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | - | -    | 1 |
|                      | 16                   | -                        | 1   | - | - | - | - | - | - | 1 | - | 3 | 3  | - | 1  | - | 1  | - | -    | 1 |
|                      |                      | 2                        | -   | - | - | - | 1 | - | 2 | 1 | 2 | - | 3  | - | -  | - | -  | - | -    | - |
|                      | 32                   | -                        | -   | - | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 | -  | - | 2  | - | 1  | - | 1    | - |
|                      |                      | -                        | 1   | 1 | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | 1  | - | -  | - | -  | - | 1    | - |
|                      | 64                   | -                        | -   | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | -  | 1 | -  | 1 | -  | 1 | 1    | - |
|                      |                      | -                        | -   | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 2  | 1 | 1  | 3 | -  | - | 1    | - |
|                      | ≥128                 | 1                        | 2   | - | - | - | - | - | - | - | - | - | -  | - | -  | - | -  | 1 | -    | 2 |
|                      |                      | -                        | -   | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | -  | - | 1  | - | 3  | - | 5    | 3 |

## TARTIŞMA

Antibiyotiklere karşı mikrobiyal direnç, uzun süreli hasta yatışına, daha yüksek sağlık hizmeti maliyetlerine ve daha yüksek ölüm oranlarına katkıda bulunduğu için büyük bir küresel tehdittir. Birçok mikroorganizma, beta-laktamlar, aminoglikozitler ve florokinolonlar gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotik sınıflarına dirençlidir. Bu nedenle son zamanlarda, ÇİD-GNB'lerin neden olduğu enfeksiyonların artması nedeniyle, kolistin ve polimiksin B küresel olarak "son antibiyotik" olarak yeniden uygulanmaya başlanmıştır. Ancak, son on yılda dünyanın dört bir yanından bu antibiyotiklere dirençli çok sayıda mikroorganizma bildirilmiştir. Polimiksin dirençli mikroorganizmaların yüksek yaygınlığı özellikle endişe vericidir. Bu nedenle polimiksinlerin duyarlılığının izlenmesi oldukça önemlidir<sup>(25,30)</sup>.

Çiftçi ve ark.<sup>(7)</sup> 101 *A. baumannii* izolatı ile yaptıkları çalışmada kolistin duyarlılığını %98 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır. *A. baumannii* (92 izolat) ve *K. pneumoniae* (68 izolat) ile yapılan başka bir çalışmada kolistin duyarlılığı sırasıyla %84.8 ve %79.4 olarak bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada 74 *K. pneumoniae* izolatı için kolistin duyarlılığı %27 gibi çok düşük bir oranda saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Çin ve Hindistan'da *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında yapılan çalışmalarda kolistin duyarlılığı %94-%98.2 ile %83.9-%92.2 aralığında bulunmuştur<sup>(8,29)</sup>. Bu çalışmada ise kolistin duyarlılığı *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla %87, %77, %74 ve %56 olarak tespit edilmiştir. Kolistin Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda son seçenek antibiyotiklerden biri olarak gözönüne alındığında özellikle *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin yetersiz kalacağı ve buna bağlı mortalitenin artabileceğini düşündürmektedir.

Polimiksinlerden polimiksin B ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Ülkemizde 34 *A. baumannii* izolatı ile yapılan bir çalışmada polimiksin B duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur<sup>(20)</sup>. Benzer olarak Singapur'da *P. aeruginosa* izolatları ile yapılan iki farklı çalışmada polimiksin B duyarlılığı %94 ve %95 olarak bulunmuştur<sup>(13,26)</sup>. Ancak, Brezilya'da Enterobacteriaceae ailesi üyeleri üzerinde yapılan çalışmada polimiksin B duyarlılığı %66.3 olarak bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Yine ülkemizde 268 Gram negatif basil ile yapılan bir çalışmada kolistin duyarlılığı %59.3,

polimiksin B duyarlılığı ise %66 olarak bulunmuştur. Yazarlar çalışmalarında polimiksin B'nin tüm izolatlar için daha potent olduğunu belirtmişlerdir<sup>(1)</sup>. Bu çalışmada *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında polimiksin B duyarlılığı sırasıyla %90, %83, %83 ve %69 olarak tespit edilmiştir.

Hem kolistin hem de polimiksin B duyarlılığının birlikte değerlendirildiği Çin'de yapılan çalışmada *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında kolistin ve polimiksin B duyarlılıkları sırasıyla %97.1/%97.1, %99/%98.5, %98.9/%98.9 ve %96.3/%96.3 oranında bulunmuştur<sup>(30)</sup>. Sader ve ark.'nın<sup>(21)</sup> 1219 *P. aeruginosa* izolatı ile yaptıkları çalışmada kolistin ve polimiksin B duyarlılıkları sırasıyla %98.9 ve %100 olarak saptanmıştır. Yazarlar çalışmalarında polimiksin B'nin kolistine göre daha aktif olduğunu belirtmişlerdir. Dünya çapında toplanan 15377 klinik izolat ile yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *E. coli* izolatlarında kolistin/polimiksin B duyarlılıkları sırasıyla %99.8/99.8, %97.2/97.9, %95.8/95.9 ve %99.6/99.6 olarak saptanmıştır<sup>(22)</sup>. Bu çalışmada *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla %3, %6, %9 ve %13 oranında polimiksin B duyarlılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar polimiksin B'nin kolistine göre daha potent olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkan kolistin ve polimiksin B direnci endişe vericidir. Bu çalışmada da özellikle *A. baumannii* izolatlarında polimiksin duyarlılığı %70'in altında bulunmuştur. Bu nedenle polimiksin direncinin belli aralıklarla izlenmesi, antimikrobiyal yönetimin titizlikle uygulanması, kombinasyon tedavilerinin araştırılması önem arz etmektedir. Ayrıca bu çalışma, polimiksin B ve kolistin karşılaştırılması açısından önemli bir çalışma olup daha fazla izolat ile yapılacak çalışmalar için örnek olacağı düşüncesindeyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı (Karar No: HRÜ/24.19.10, Karar Tarihi: 02.12.2024) ile onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** Approved by Harran University Clinical Research Ethics Committee Decision (Decision No: HRÜ/24.19.10, Decision Date: 02.12.2024).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Support:** No financial support was received for the project.

## KAYNAKLAR

1. Adaleti R, Kansak N, Çalık Ş, ve ark. Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerde belirlenen kolistin duyarlılık sonuçları polimiksin B için kullanılabilir mi? XL. Uluslararası Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s.410-411, Antalya (2022). Erişim adresi: <https://www.tmc-online.org/pdf/TMC%202022%20Bildiri%20Kitab%C4%B1.pdf>
2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2016;(Ek Sayı):46.
3. Ballı FN, Ekinci PB, Kurtaran M, Kara E, Dizman GT, Sönmezer MÇ, Hayran M, Demirkan K, Metan G. Battle of polymyxin induced nephrotoxicity: Polymyxin B versus colistin. Int J Antimicrob Agents. 2024;63(2):107035.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute [İnternet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2025. Erişim linki: <https://clsi.org/shop/standards/m100/>
5. CLSI. Approved standard: M7-A7. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Seventh ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006;27-31.
6. Collar GDS, Moreira NK, Wink PL, et al. Detection of polymyxins resistance among Enterobacterales: evaluation of available methods and proposal of a new rapid and feasible methodology. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023;22(1):71.
7. Çiftçi N, Arslan U, Türk Dağı H. Comparison of colistin susceptibility tests. Health Academy Kastamonu (HAK). 2024;9(1):38-45.
8. Dwibedy SK, Padhy I, Panda AK, Mohapatra SS. Colistin resistance among the Gram-negative nosocomial pathogens in India: a systematic review and meta-analysis. J Chemother. 2024;36:1-13.

9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2025. Erişim linki: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_15.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf)
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Videos and Online seminars from EUCAST [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2025. Erişim linki: [https://www.eucast.org/videos\\_and\\_online\\_seminars#c19324](https://www.eucast.org/videos_and_online_seminars#c19324)
11. ISO. ISO 20776-1:2019-Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases [Internet]. Geneva; International Standards Organization. Erişim tarihi: 24 Kasım 2024. Erişim linki: <https://www.iso.org/standard/70464.html>
12. Kambli P, Ajbani K, Sadani M, et al. Correlating minimum inhibitory concentrations of ofloxacin and moxifloxacin with gyrA mutations using the genotype MTBDRsl assay. Tuberculosis (Edinb). 2015;95(2):137-41.
13. Khor WB, Lakshminarayanan R, Periyah MH, et al. The antibiotic resistance profiles of *Pseudomonas aeruginosa* in the Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study. Int Ophthalmol. 2024;44(1):361.
14. KLİMUD. Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri ve Göz Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. KLİMUD-DYD.REH.06/24.Ver02, 2. Baskı. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Ankara (2024). Erişim linki: [https://www.klimud.org/uploads/content/Deri%2CDeri%20Ekleri%2CYumu%C5%9Fak%20Doku%20C3%96rnekleri-G%C3%B6z%20C3%96rnekleri%20Rehberi%20\(06-2024\).pdf](https://www.klimud.org/uploads/content/Deri%2CDeri%20Ekleri%2CYumu%C5%9Fak%20Doku%20C3%96rnekleri-G%C3%B6z%20C3%96rnekleri%20Rehberi%20(06-2024).pdf)
15. KLİMUD. Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi KLİMUD-KAN.REH.04/22.Ver02. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Ankara (2022). Erişim linki: [https://www.klimud.org/uploads/content/KLİMUD%20Rehberleri\\_Kan%20Dolasimi\\_ver02.pdf](https://www.klimud.org/uploads/content/KLİMUD%20Rehberleri_Kan%20Dolasimi_ver02.pdf)
16. KLİMUD. Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi KLİMUD-SOL.REH.10/22.Ver02.1. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Ankara (2022). Erişim linki: [https://www.klimud.org/uploads/content/pdf/Solunum%20sistemi\\_ver02.pdf](https://www.klimud.org/uploads/content/pdf/Solunum%20sistemi_ver02.pdf)
17. KLİMUD. Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi KLİMUD-ÜRİ.REH.09/20.Ver02.1. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Ankara (2020). Erişim linki: [https://www.klimud.org/uploads/content/%C3%9Cüriner%20Sistem%20C3%96rneklerinin%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20\(Ver2.1-2020\).pdf](https://www.klimud.org/uploads/content/%C3%9Cüriner%20Sistem%20C3%96rneklerinin%20Laboratuvar%20Tan%C4%B1s%C4%B1%20(Ver2.1-2020).pdf)
18. Mohapatra SS, Dwibedy SK, Padhy I. Polymyxins, the last-resort antibiotics: mode of action, resistance emergence, and potential solutions. J Biosci. 2021;46(3):85.
19. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou QT, Li J. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. Pharmacol Rev. 2021;73(2):679-728.
20. Özseven A. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak belirlenmiş, çoklu antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının imipenem ve meropenemin, sefoperazon-sulbaktam, ampicilin-sulbaktam, polimiksin B ve rifampin ile kombinasyonlarına duyarlılığının in vitro araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta (2011).
21. Sader HS, Dale GE, Rhomberg PR, Flamm RK. Antimicrobial activity of murepavadin tested against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the United States, Europe, and China. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:e00311-8.
22. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Differences in potency and categorical agreement between colistin and polymyxin B when testing 15,377 clinical strains collected worldwide. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;83(4):379-81.
23. Sarıkaya A, Mumcuoğlu İ, Baran I, Aksoy A, Dinç B. *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *Enterobacterales* türlerinde kolistin duyarlılığının belirlenmesinde kolistin sıvı disk elüsyon, hızlı resapolimiksin NP ve sıvı mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2022;56(3):404-15.
24. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. Pharmacol Res. 2021;163:105328.

25. Sturaro MC, de Souza GHA, Damaceno NDS, et al. Antimicrobial activity of ceftibuten/polymyxin B combination against polymyxin/carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2025;80(1):116-25.
26. Teo JQ, Tang CY, Lim JC, et al. Genomic characterization of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Singapore. Emerg Microbes Infect. 2021;10(1):1706-16.
27. World Health Organization. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 6th Revision 2018 [Internet]. Erişim tarihi: 23 Kasım 2024. Erişim linki: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf>
28. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 [Internet]. Erişim tarihi: 23 Kasım 2024. Erişim linki: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
29. Wu Y, Chen J, Zhang G, et al. In-vitro activities of essential antimicrobial agents including aztreonam/avibactam, eravacycline, colistin and other comparators against carbapenem-resistant bacteria with different carbapenemase genes: A multi-centre study in China, 2021. Int J Antimicrob Agents. 2024;64(5):107341.
30. Xi J, Jia P, Zhu Y, et al. Antimicrobial susceptibility to polymyxin B and other comparators against Gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections in China: Results from CARVIS-NET program. Front Microbiol. 2022;13:1017488.
31. Yakut S, Özcan N, Akpolat N, Gül K. Assessing Colistin Resistance Among Clinical Isolates: A Comparative Study of BD Phoenix System versus Broth Microdilution Method. IJCMBS. 2024;4(3);118-25.