

# Pan-Rezistan *Klebsiella pneumoniae* İnfeksiyonunda Kombinasyon Antibiyotik Tedavisi: İki Olgu Bildirisi

## Combination Antibiotic Therapy in Pan-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Report of Two Cases

Salih Emre<sup>1</sup>, Çiğdem Moroğlu<sup>1</sup>, Taner Yıldırım<sup>1</sup>, Funda Şimşek<sup>1</sup>, Çiğdem Arabacı<sup>1</sup>, Özay Özkaya<sup>2</sup>, Namigar Turgut<sup>3</sup>, Merve Irmak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyonlar giderek artan sıklıkta görülmektedir. Bu infeksiyonların tedavisinde kolistin kullanılmaktayken, kolistine dirençli bakteriler ve pan-rezistan bakteriler ortaya çıkmıştır. Bu durumun yakın gelecekte önemli bir sağlık sorunu haline geleceği düşünülmektedir. Pan-rezistan bakterilerle gelişen infeksiyonlarda çeşitli kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Kolistinle veya kolistin olmadan ikili karbapenem tedavisi de bu amaçla kullanılır. Bu yazıda birincisi nekrotik deri lezyonu zemininde gelişen, ikincisi komplike üriner sistem infeksiyonu tedavisi sırasında santral venöz kateterle ilişkili bakteriyemi olarak ortaya çıkan ve biri kolistinle birlikte olmak üzere ikili karbapenemle tedavi edilen iki ayrı pan-rezistan *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonu olgusu sunulmuştur.

*Klimik Dergisi* 2018; 31(2): 169-72.

**Anahtar Sözcükler:** Çoğul ilaç direnci, karbapenemler, *Klebsiella pneumoniae*, kolistin.

### Abstract

Infections caused by resistant Gram-negative bacteria are seen in increasing frequency. Colistin is used in the treatment of these infections but colistin-resistant bacteria and pan-resistant bacteria have emerged. This situation is thought to become an important health problem in the near future. Various combination therapies are used in the infections caused by pan-resistant bacteria. Double-carbapenem regimen, with or without colistin, is used for this purpose. In this report, we present two different cases of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection, first one developing on a necrotic skin lesion, and second one occurring as central venous catheter-related bacteremia during the treatment of a urinary tract infection, treated with double carbapenems, one of them together with colistin.

*Klimik Dergisi* 2018; 31(2): 169-72.

**Key Words:** Multiple drug resistance, carbapenems, *Klebsiella pneumoniae*, colistin.

### Giriş

Hastane kaynaklı infeksiyonlar ve bu infeksiyonlara neden olan Gram-negatif bakterilerin sıklığı giderek artmaktadır. Bu infeksiyonlarda yaşanan en büyük problem çoklu antibiyotik direnci nedeniyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bunun sonucunda morbidite ve mortalitenin artmasıdır (1,2). Çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakteriyel infeksiyonlarda kolistin bir tedavi seçeneği

olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Kolistine direnç gelişimini sınırlamak ve etkinliğini artırmak için kombinasyon tedavileri önerilmektedir. *Acinetobacter baumannii*'ye karşı kolistin-rifampisin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı kolistin-seftazidim, *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı kolistin-karbapenem kombinasyonlarının sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir (4-6). Kolistine ve karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*'ye bağlı infeksiyonlardaki mor-

**Cite this article as:** Emre S, Moroğlu Ç, Yıldırım T, et al. [Combination antibiotic therapy in pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A report of two cases]. *Klimik Derg.* 2018; 31(2): 169-72. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Salih Emre, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şişli, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: salihemre90@gmail.com

(Geliş / Received: 31 Ocak / January 2018; Kabul / Accepted: 30 Mayıs / May 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.40



talite oranları yüksektir. Günümüzde monoterapiden ziyade kombinasyon tedavileri önerilmekle birlikte, bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik rejimlerine açıklık getirilebilmiş değildir.

Bu yazıda, pan-rezistan *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının ikili karbapenem ± kolistin kombinasyonu ile tedavi edildiği iki olgu sunulmuştur.

## Olgular

**Olgu 1:** Bilinen diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan 92 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 3 hafta önce bir sağlık kuruluşunda sol uyluk bölgesindeki bir apsenin drene edilmesini izleyerek gelişen siyah renkteki nekrotik alan nedeniyle Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğine başvurdu ve pyoderma gangrenosum ön tanısıyla opere edilmek üzere yatırıldı. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 37.8°C, nabız 86/dakika, kan basıncı 140/80 mmHg idi; sol uyluk bölgesinde 12×15 cm boyutlarında anteriordan başlayarak mediale, posteriora ve patellar bölgenin 4 cm süperioruna dek uzanan nekrotik alan izlendi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 6 410/µl, hemoglobin 11.5 gr/dl, trombosit 159 000/µl, üre 33 mg/dl, kreatinin 0.64 mg/dl, C-reaktif protein (CRP) 15.67 mg/lit, prokalsitonin 0.23 ng/ml idi. Lezyonu hızla progrese olan hastaya ampirik olarak meropenem 3×1 gr ve vankomisin 2×1 gr İV başlandı. Nekrotik alan toplamda 4 kez debride edildi ve yara yerine negatif basınçlı yara kapama tedavisi uygulandı. Hasta operasyon sonrası iki kez, toplam olarak 5 gün süreyle

**Tablo 1. Her İki Olgudan İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Ortak Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları**

Antibiyotik	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (µg/ml)
Ampisilin	>8
Amoksisilin-klavulanat	>32/2
Piperasilin	>16
Piperasilin-tazobaktam	>16/4
Sefuroksim	>8
Seftriakson	>4
Seftazidim	>8
Sefepim	>8
Ertapenem	>1
İmipenem	>8
Meropenem	>8
Aztreonam	>16
Gentamisin	>4
Netilmisin	>4
Amikasin	>16
Kolistin	>4
Tigesiklin	>2
Kotrimoksazol	>4/76
Siprofloksasin	>2

Yoğun Bakım Ünitesinde takip edildikten sonra servise alındı. İlk debridman sonrası alınan derin doku kültüründe Gram-negatif çomaklar üredi. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı için Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı. *Escherichia coli* olarak idantifiye edilen suşun minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, meropenem ve imipenem için <1 µg/ml, amikasin için <4 µg/ml olarak bulundu. Hastanın antibiyotik tedavisine meropenemle devam edildi. Lezyonunun düzelmemesi nedeniyle yatışının 21. gününde hasta tekrar opere edildi. Alınan derin doku kültüründe *K. pneumoniae* üredi. Suşun duyarlılığı araştırıldığına kolistin MİK >4 µg/ml, meropenem ve imipenem MİK >8 µg/ml olarak bulundu. Hastanın antibiyoterapisi meropenem 3×1 gr, ertapenem 1×1 gr ve kolistin 1×300 mg yükleme sonrası 2×150 mg olacak şekilde düzenlendi. Kombinasyon tedavisi başlangıcında lökosit 7910/µl, CRP 27 mg/lit, prokalsitonin 0.12 ng/ml saptandı. Bu tedaviden bir hafta sonra alınan 5 adet kontrol derin doku kültürlerinde üreme olmadı. Lökosit 9 830/µl, CRP 42 mg/lit saptandı. Hasta yatışının 32., mevcut tedavinin 9. gününde enfeksiyon dışı nedenlerle kaybedildi.

**Olgu 2:** Bilinen diabetes mellitus tanısı olan 59 yaşında kadın hasta, üşüme, titreme, öksürük ve idrar yaparken yanma şikayetleriyle Acil Servise başvurdu. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve anemi ön tanılarıyla İç Hastalıkları Servisine yatırıldı. İdrar kültüründe imipenem, meropenem ve amikasin duyarlı, diğer β-laktam antibiyotiklere ve kinolonlara dirençli Gram-negatif çomaklar *E. coli* olarak idantifiye edildi. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı için Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı. Meropenem başlanan hastada yattığı sırada sırt ağrısı ve yürüyememe şikayetleri gelişince yapılan kontrastlı spinal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde T9-T10 vertebralarda spondilodiskit saptandı. T9-T10 total laminektomi operasyonu yapıldı. İdrar yolu enfeksiyonu için başlanan meropenem tedavisi, klinik yanıtın geç olması ve eşlik eden spondilodiskit nedeniyle 21 gün verildi. Hastanın CRP ve prokalsitonin değeri yükseldi; yoğun pürülan akıntısının olduğu dekübitüs ülserlerinden alınan kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üredi. Antibiyotik tedavisi kolistin + piperasilin-tazobaktam olarak değiştirildi. Operasyon sırasında alınan doku kültüründe üreme olmadı.

Laminektomi materyalinin histopatolojik incelemesi "kazeifiye nekrotizan granülomatöz iltihap" olarak sonuçlandı. Bu materyalden yapılan aside dirençli boyama ve *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif olarak sonuçlandı. Mikobakteri kültüründe üreme olmadı. Hasta tüberküloz spondilodiskiti nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine nakledildi. Dörtlü anti-tüberküloz tedavi başlandı ve kolistin + piperasilin-tazobaktam tedavisi 15. günde kesildi. Hastanın servis takibinde masif alt gastrointestinal sistem kanaması gelişmesi üzerine Genel Cerrahi Kliniği tarafından acil müdahale yapıldı ve 5 gün Yoğun Bakım Ünitesinde izlendi. Stabilizasyonu sağlanan hasta tekrar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine alındı.

Hastada ateş, üşüme, titreme ve takikardi gelişmesi üzerine ampirik olarak ertapenem 1×1 gr İV başlandı. Periferik

venden ve santral venöz kateterden alınan kan kültürlerinde *K. pneumoniae* üredi. Santral kateterden alınan kültürlerde daha erken (>2 saat) üreme sinyali saptandı. Periferik venden ve kateterden alınan kültürlerde üreyen suş tüm antibiyotiklere dirençliydi. Kateterle ilişkili bakteriyemi düşünülen hastanın santral venöz kateteri çekildi. İki gündür uygulanan ertapenem tedavisine meropenem 3x1 gr İV eklendi. Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonu yönünden yapılan rektal tarama kültürü negatifti. Ertapenem + meropenem sekiz gün süreyle verildikten sonra kesildi.

Üç gün sonra tekrar ateş ve titreme şikayeti gelişen hastaya meropenem tedavisi başlandı. Tekrar alınan kan kültüründe yine pan-rezistan *K. pneumoniae* üredi. Üç gündür uygulanan meropenem tedavisine ertapenem eklendi. Bakteriyemi odağını araştırmak için yapılan karın ultrasonografisi ve ekokardiyografisinde herhangi bir odak saptanmadı. Bu ikinci atakta meropenem + ertapenem tedavisi 11 gün verildi. Ateşi tekrarlamadı; inflamasyon belirteçleri geriledi; klinik ve mikrobiyolojik kür sağlandı. Hasta tüberküloz spondilodiskiti tedavisiyle taburcu edildi.

Her iki olgudan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ortak antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 1’de; olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de özetlendi.

## İrdeleme

*K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik direnci giderek önem kazanan bir sorun haline gelmiştir. Karbapeneme dirençli suşların yanı sıra pan-rezistan suşlarla infekte hastalar da görülmeye başlanmıştır. Bu enfeksiyonların tedavisi için çeşitli antimikrobiyal seçenekler denenmektedir (7-11).

Karbapeneme dirençli *Klebsiella* enfeksiyonlarında ikili karbapenem tedavisinin kullanımıyla ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. İkili karbapenem tedavisinin *in vivo* ve *in vitro* denendiği ilk çalışmada doripenem ve ertapenem kullanılmıştır. Karbapenemazların ertapeneme yüksek afinitesi nedeniyle bu antibiyotiğin bir çeşit intihar molekülü olarak kullanılması öne sürülmüştür ve kombinasyon tedavisinin etkinliğinin monoterapiye göre anlamlı olarak yüksek olduğu *in vivo* ve *in vitro* olarak saptanmıştır (7). Diğer yayınlarda kullanılan karbapenemler genelde ertapenem ve meropenemdir. Giamarellou ve arkadaşları (8)’nin çalışmasında tüm ilaçlara dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan üç hastanın ikili karbapenem rejimiyle tedavisi paylaşılmıştır. Hastalardan ikisinde bakteriyemi, birinde üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır. Bu *Klebsiella* suşlarının bir başka ortak özelliği KPC-2 enzimi üretmeleridir. Saptadığımız pan-rezistan izolatlarda antibiyotik direnci genotipik olarak incelenebilir.

Ülkemizde ilk karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatu 2001 yılında izole edilmiş ve direnç mekanizması saptanmıştır (12). Yapılan araştırmalarda başlıca mekanizmanın plazmidle taşınan ve transpozonla kodlanan Ambler sınıf D OXA-48 tipi  $\beta$ -laktamaz olduğu gösterilmiştir (13). OXA-48 enziminin karbapenemaz aktivitesi sınıf A ve B karbapenemazlara göre daha azdır ve 3. kuşak sefalosporinleri hidroliz yeteneği de düşüktür (14). Ülkemizde endemik olan OXA-48 yanında KPC-2 üreten suşlar da görülmeye başlanmıştır (15). Sunduğumuz olgulardaki *Klebsiella* suşlarının pan-rezistan olması, genotipik inceleme yapılamamış olsa da, bu suşların OXA-48 dışında bir direnç geni içerebileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 2. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri**

Özellikler	Olgu 1	Olgu 2
Yaş/cinsiyet	92/kadın	59/kadın
Komorbidite	DM, hipertansiyon, ileri yaş	DM, anemi
İlk enfeksiyon odağı	Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	Komplike üriner sistem enfeksiyonu
Klinik örnek	Derin doku kültürü	İdrar kültürü
İlk saptanan patojen (Duyarlılığı)	<i>E. coli</i> (İmipenem, meropenem, amikasin)	<i>E. coli</i> (İmipenem, meropenem, amikasin)
Tedavi (Süresi)	Meropenem (21 gün)	Meropenem (21 gün)
YBÜ’de yatış süresi (Nedeni)	5 gün (Postoperatif iki kez)	5 gün (Alt GIS kanaması)
Diğer etken patojenler (Klinik örnek, duyarlılık, tedavi)	-	<i>A. baumannii</i> (Dekübitus ülseri, sürüntü, TB’yle uyumlu vertebral biyopsi patolojisi, kolistin + piperasilin-tazobaktam 15 gün ve dördü anti-TB tedavi)
Pan-rezistan <i>K. pneumoniae</i> (MİK, klinik örnek)	<i>K. pneumoniae</i> (Meropenem >8 $\mu$ g/ml, ertapenem >1 $\mu$ g/ml, kolistin >4 $\mu$ g/ml, doku kültürü)	<i>K. pneumoniae</i> (Meropenem >8 $\mu$ g/ml, ertapenem >1 $\mu$ g/ml, kolistin >4 $\mu$ g/ml, kan-kateter kültürü)
Tedavi (Süre, sonuç)	Meropenem + ertapenem + kolistin (7 gün, yara bakımı ve debridman, doku kültürü 5. günde negatif)	Meropenem + ertapenem (8 gün ve kateter değişimi, nüks) İkinci Tedavi: meropenem + ertapenem (11 gün, kür)
Yatış süresi ve sonuç	32 gün, enfeksiyon dışı nedenle ölüm	77 gün, kür

DM: diabetes mellitus, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, GIS: gastrointestinal sistem, TB: tüberküloz, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon.

Literatürde ikili karbapenem uygulanan hastalarda karbapenemler, özellikle meropenem yüksek dozda (3x2 gr) kullanılmıştır. Sunduğumuz iki hastada meropenem 3x1 gr kullanılmasına rağmen mikrobiyolojik eradikasyon sağlanabilmiştir. Pan-rezistan *Klebsiella* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek alternatifler arasında İV fosfomisin (16) ve kolistin-tigesiklin kombinasyonu (17) da vardır.

Sunulan olgulardan ilkinde geniş lezyon alanında klinik düzelmenin yeterli görülmemesi ve greft konulabilmesi için negatif kültür sonucu istenmesi nedeniyle doku kültürü tekrarlanmıştır. Başlangıçta saptanan *E. coli* tekrar ürememiş ancak yerini pan-rezistan *K. pneumoniae* almıştır. İkinci olguda ise komplike üriner sistem infeksiyonu ve derin dekübitus ülserinin varlığı yanı sıra etyolojisi bilinmeyen spondilodiskit saptanması karıştırıcı bir faktör olmuştur. Laminektomi sonrası lezyona ait biyopsi ve kültür sonuçları alınincaya dek üriner infeksiyon etkeninin veya dekübitus ülseriyle ilişkili olası bir patojenin spondilodiskite yol açma olasılığı dışlanamamıştır. Bu durum geniş spektrumlu antibiyotiklerin gerektiğinden uzun süre kullanılmasına yol açmıştır.

Sonuç olarak, sunduğumuz 2 olguda ek hastalıkların varlığı, yoğun bakım gerektiren girişimsel işlemler, komplike infeksiyonlar nedeniyle verilen antibiyotik tedavileri ve uzamış yatış sürelerine bağlı olarak pan-rezistan *K. pneumoniae* infeksiyonu ortaya çıkmıştır. Kurtarma tedavisi olarak verilen ikili karbapenem ± kolistin tedavisi ve infeksiyon odağının ortadan kaldırılması girişimleriyle mikrobiyolojik başarı sağlanmıştır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant Gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(10): 949-62. [CrossRef]
2. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaioua DK, Vartzili S, Nikita D, Michalopoulos A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(5): 450-4. [CrossRef]
3. Taşbakan MS, Pullukçu H, Korkmaz Ekren P, et al. Panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(1): 61-70.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(9): 165-70.
5. Ersoy Y. Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında tedavi seçenekleri. *Yoğun Bakım Derg.* 2012; 10(3): 165-70.
6. Boisson M, Gregoire N, Couet W, Mimos O. Colistin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79(2): 200-8.
7. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(6): 3002-4. [CrossRef]
8. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5): 2388-90. [CrossRef]
9. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43(1): 52-9. [CrossRef]
10. Oliva A, Mascellino MT, Cipolla A, et al. Therapeutic strategy for pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* severe infections: short-course treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen. *Int J Infect Dis.* 2015; 33: 132-4. [CrossRef]
11. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5903-8. [CrossRef]
12. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 15-22. [CrossRef]
13. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3): 1369-73. [CrossRef]
14. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7): 1597-606. [CrossRef]
15. Labarca J, Poirel L, Özdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect.* 2014; 2(2): 50-1. [CrossRef]
16. Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(2): 184-6. [CrossRef]
17. Humphries RM, Kelesidis T, Dien Bard J, Ward KW, Bhattacharya D, Lewinski MA. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *J Med Microbiol.* 2010; 59(Pt 11): 1383-6.