

# Kolistin Direnci ile İlişkili Literatürün Bibliyometrik Analizi: 1947-2019

## *Bibliometric Analysis of Literature on Colistin Resistance: 1947-2019*

Serhat Sirekbasan\*<sup>✉</sup>, Serap Süzük Yıldız\*\*<sup>✉</sup>

\*Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı, Türkiye

\*\*Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Günümüzde antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü hem kritik önemi olan antibiyotikleri hem de dirençli bakterileri gruplandırarak kullanıcılarda ve politika geliştiricilerde farkındalık oluşturmaya hedeflemiştir. Bu çalışmada, kolistin direnci ile ilgili literatürün bibliyometrik bir değerlendirmesini yapmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Scopus veritabanında kolistin direncine ait spesifik anahtar kelimeler kullanılarak ilgili makaleler 1947-2019 dönemi için analiz edilmiştir. Elde edilen verilerin nicel ve nitel analizi uygun bibliyometrik göstergeler kullanılarak yayın sayısı, yayın dili, literatüre en fazla katkı sunan ülkeler, en etkili kurumlar, en sık atıfta bulunulan yayınlar, aktif yazarlar ve aktif dergiler bakımından incelenerek sunulmuştur.

**Bulgular:** Toplam 1.454 makale değerlendirmeye alınmıştır. Makalelerin sayısı 2009'dan 2015'e bir artış göstermekle beraber 2015'ten sonraki artışların oldukça çarpıcı olduğu belirlenmiştir. Yayınlanan makalelerde en sık kullanılan dilin İngilizce (%95.75), ikinci sık kullanılan dilin ise Çince (%1.16) olduğu saptanmıştır. Literatüre en fazla katkı sağlayan ülke Amerika Birleşik Devletleri (%21.46) olup ikinci sırada Çin (%16.02) yer almıştır. Kolistin direnci ile ilgili makalelerin yaklaşık %13'ü *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* dergisinde yayınlanmıştır.

**Sonuç:** Karbapenemazların gittikçe yaygınlaşmasına bağlı olarak kullanıma giren kolistine karşı gelişen direncin konu edildiği yayın sayısında son beş yılda çarpıcı bir artış olmuştur. Bu bibliyometrik çalışmada ortaya konan sonuçların, kolistin ile ilgili yapılacak çalışmaların planlanmasına ve politikaların geliştirilmesine ışık tutması beklenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direnci, bibliyometrik analiz, kolistin

### ABSTRACT

**Objective:** Nowadays, antibiotic resistance is defined as a global public health problem. The World Health Organization aims to raise awareness among users and policy makers by grouping both critically important antibiotics and resistant bacteria. In this study, it is aimed to make the bibliometric evaluation of the literature on the resistance of colistin.

**Method:** Specific keywords associated with colistin resistance were used in Scopus database covering the period between 1947, and 2019. Quantitative and qualitative analysis of retrieved data were presented using appropriate bibliometric indicators, the number, and language of the publications, the countries that contributed mostly to the literature, the most influential institutions, the most frequently cited publications, active writers and active journals.

**Results:** A total of 1454 articles were evaluated. Although the number of articles showed an increase from 2009 to 2015, it was determined that the increases after 2015 were quite dramatical. The most common language in the published articles was English (95.75%) followed by Chinese (1.16%). The United States of America (USA) contributed mostly with 21.46% of the articles followed by China with 16.02% of articles. Approximately 13% of the retrieved articles on colistin resistance were published in the journal of *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

**Conclusion:** There has been a dramatical increase in the number of publications on the resistance to colistin, which came into use due to the widespread use of carbapenemases. This bibliometric study is expected to help health policy makers and researcher on the planning and development of policies regarding colistin.

**Keywords:** Antibiotics resistance, bibliometric analysis, colistin

**Alındığı tarih / Received:**

24.04.2020 / 24.April.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**

23.06.2020 / 23.June.2020

**Yayın tarihi / Publication date:**

31.12.2020 / 31.December.2020

### ORCID Kayıtları

S. Sirekbasan 0000-0001-7967-3539

S. Süzük Yıldız 0000-0002-4820-6986

✉ serhatsirekbasan@gmail.com

**Atf:** Sirekbasan S, Süzük Yıldız S. Kolistin direnci ile ilişkili literatürün bibliyometrik analizi: 1947-2019. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2020;50(4):225-33.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

## GİRİŞ

Tıp tarihinin en önemli keşiflerinden biri olan antibiyotikler, son 80 yılda insanların enfeksiyonlardan kurtulmasını sağlayarak devrim yaratmıştır<sup>(1,2)</sup>. Ne var ki klinik ve klinik dışı antibiyotiklerin uygunsuz kullanımını sonrası “multidrug-resistant” (MDR), “extremely drug-resistant” (XDR) ve hatta “pandrug-resistant” (PDR) bakterilerin ortaya çıkmasıyla bu devrim yerle bir olmuştur<sup>(3,4)</sup>.

Artan antibiyotik direncine dikkat çekmek için Dünya Sağlık Örgütü, ilk olarak 2005 yılında insan sağlığı için kritik öneme sahip olan antimikrobiyal ajanların listesi (WHO list of critically important antimicrobials, WHO CIA list) hakkında bir rapor yayınlamıştır. Bu rapor tıp dışı antibiyotik kullanımından kaynaklanacak direncin, insanların tedavisini tehdit edebilecek potansiyele sahip antibakteriyel ajanlar hakkında yazılmıştır. Bu liste, insan sağlığında kullanılan tüm antibiyotikleri önemine göre “Critically important”, “Highly important”, ya da “Important” olmak üzere üç gruba ayırmaktadır. Polimiksinler ilk zamanlar listede “highly important” grubunda yer alırken, son birkaç yılda hem toplumda hem de hastanelerde çok dirençli gram negatif enfeksiyonlarında yaşanan çarpıcı artışlar sonrası raporun sonraki versiyonlarında “Critically important” olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bu durum kolistin için çok ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisinde yaygın olarak kullanıldığına göstergesidir. Aynı zamanda da bu yeni sınıflandırma bize tıp dışı kullanımının da yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir<sup>(5)</sup>.

Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu ilaç direnci bulunan Gram negatif mikroorganizmalar tüm dünyada gerçek ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonların sıklığındaki artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar 1960’ların antibiyotiği olan ve yan etkilerinden dolayı kullanımından uzaklaşılacak kolistin için yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır. Ancak, yakın zamanda izole edilen plazmit aracılı kolistin direncine yol açan *mcr* (mobile colistin resistance)

genlerinin yayılımı kontrol altına alınamazsa “kolistin kâbusunun” gelmesi çok yakındır. Bu kâbusun içinde hekimlerin çaresiz kalacağı olgu sayısı da gün gün artış gösterecektir<sup>(6,7)</sup>.

Kolistin direnci ile ilgili araştırmaların küresel sağlık açısından ne kadar önemli olduğu göz önüne alındığında, bu dirence ilişkin dünya çapında yayınlanan araştırma çıktılarını analiz etmek ve kapsamlı bir bilgi oluşturmak önemlidir. Bu bağlamda, kolistin direnci ile ilgili araştırmaların durumunu incelemek ve bu çalışmaların özelliklerini tanımlamak için temel bibliyometrik verilere gereksinim vardır. Bu veriler mevcut bilimsel değişimleri de ortaya koyacağından yeni çalışmaların planlanmasına ve kolistin direncine yönelik alınacak kontrol programlarının hazırlanmasına da katkı sunması beklenir. Bu çalışmada, kolistin direncine ilişkin bibliyometrik göstergeleri ortaya koymak ve bu alandaki en son bilimsel katkıları analiz etmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Veri kaynağı ve araştırma stratejisi:** Bu bibliyometrik çalışmada, Scopus veritabanından kolistin direnci ile ilgili indekslenen makaleler seçilmiştir çünkü akademik çalışmalar açısından bu veri tabanının PubMed, Web of Science ve Google Scholar ile karşılaştırıldığında daha kapsamlı olduğu kabul edilmektedir<sup>(8,9)</sup>. Makale başlığı, özet ve anahtar kelimelerde “polymyxin” ve “colistin” sözcükleri taranmıştır. Çalışmada, hedeflenen makalelere ulaşmak için başlık aramada “resist\*” anahtar sözcüğü kullanılmıştır. Araştırmanın zaman aralığı kolistin direnci ile ilgili en eski makalenin yayınlandığı 1947 yılı ile 2019 yılı olarak belirlenmiştir. Ayrıca analizin yalnızca hakemli dergilerden gelen literatürle sınırlandırılması için belge türü olarak makale seçilmiştir. Scopus’ta yapılan son arama sorgusu görüntüsü şu şekildedir:

[TITLE-ABS-KEY (“polymyxin resist\*” OR “colistin resist\*”) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR < 2020]

**Bibliyometrik analiz:** Bibliyometrik göstergeler

olarak; yıllara göre yayın çıktı sayısı, yayın dili, ülke, enstitü, yazar, dergi ve impact faktörleri (IF) sunulmuştur. Ayrıca literatüre en fazla bilimsel katkı sağlayan 15 ülke, 10 kurum ve en sık atıfta bulunulan 10 yayın da tartışılmıştır. Yayın kalitesinin değerlendirilmesinde ise makale başına ortalama atıf sayısı, toplam atıf sayısı, makaleleri yayınlayan dergilerin IF ve h-indeksi kullanılmıştır.

Dergiler için; IF Thompson Reuters<sup>(10)</sup> tarafından yayınlanan Journal Citation Report 2019'dan, Scientific Journal Rankings (SJR) ise Scimago Journal Rank'dan<sup>(11)</sup> elde edilmiştir.

**İstatistiksel analiz:** Toplanan verilerin analizinde frekans, yüzde ve aritmetik ortalama değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel işlemler için Microsoft Excel (Ver 2013) ve IBM SPSS (Statistics for Windows, Version 25, IBM Corp. Armonk, NY, ABD, Rel. 2017) aracı kullanılmıştır.

## BULGULAR

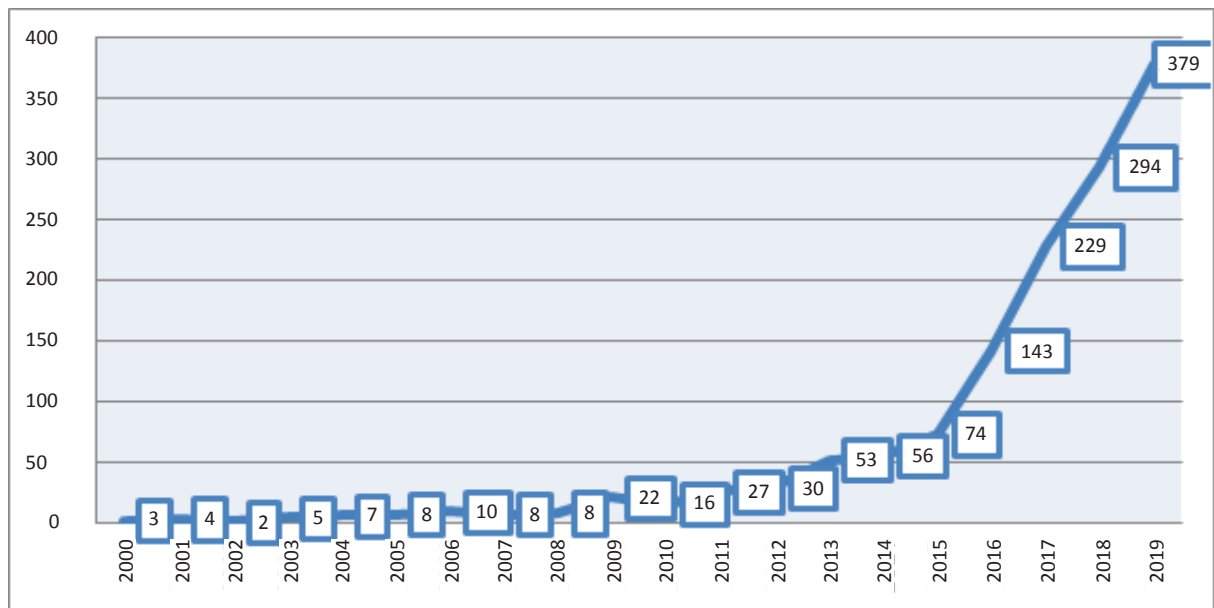
**Kolistin Direnç Çalışmalarının Niceliksel Değerlendirilmesi ve Yayın Dili:** Bu çalışmada, yöntemlerde sunulan arama stratejisine dayanarak Scopus veri tabanında 1947-2019 yılları arasında 1.454 makale

le bulunmuştur. Kolistin direnci ile ilgili ilk makale 1947'de yayınlanmış ve 2000'lerin sonlarına kadar yılda on makaleyi geçmemiştir. Makalelerin sayısında 2009'dan 2015'e kadar belirgin olmayan bir artış gözlenirken, 2015'ten sonra çarpıcı bir artış izlenmiştir (Şekil 1). Buna bağlı olarak zaman içinde makale başına atıf sayısında da doğrusal bir artış olmuştur.

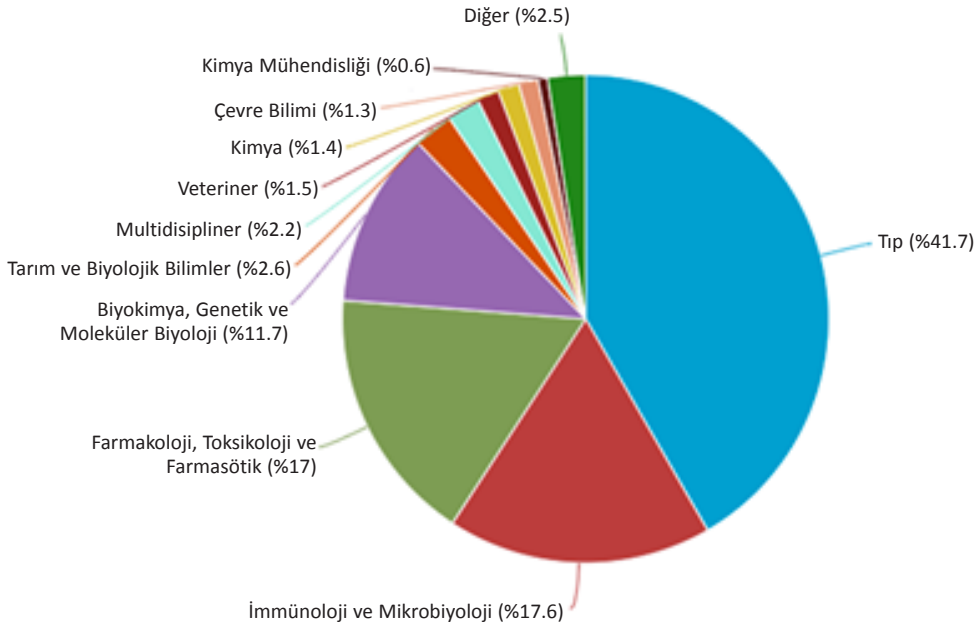
Elde edilen makaleler toplam 17 farklı dilde yazılmıştır. En popüler dil beklendiği gibi İngilizce (n:1398) olup, toplam yayınların %95.75'ini oluşturduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla Çince (n=17; %1.16), Türkçe (n=14; %0.96), İspanyolca (n=8; %0.55) ve diğerleri (n=23; %1.58) izlemiştir.

Seçilen araştırma döneminde elde edilen makalelerin en büyük paya sahip olduğu alan "tıp"dır. Bunu sırasıyla "immünoloji ve mikrobiyoloji", "farmakoloji, toksikoloji ve eczacılık", "biyokimya, genetik ve moleküler biyoloji", "tarım ve biyolojik bilimler" ve "multidisipliner" izlemektedir (Şekil 2).

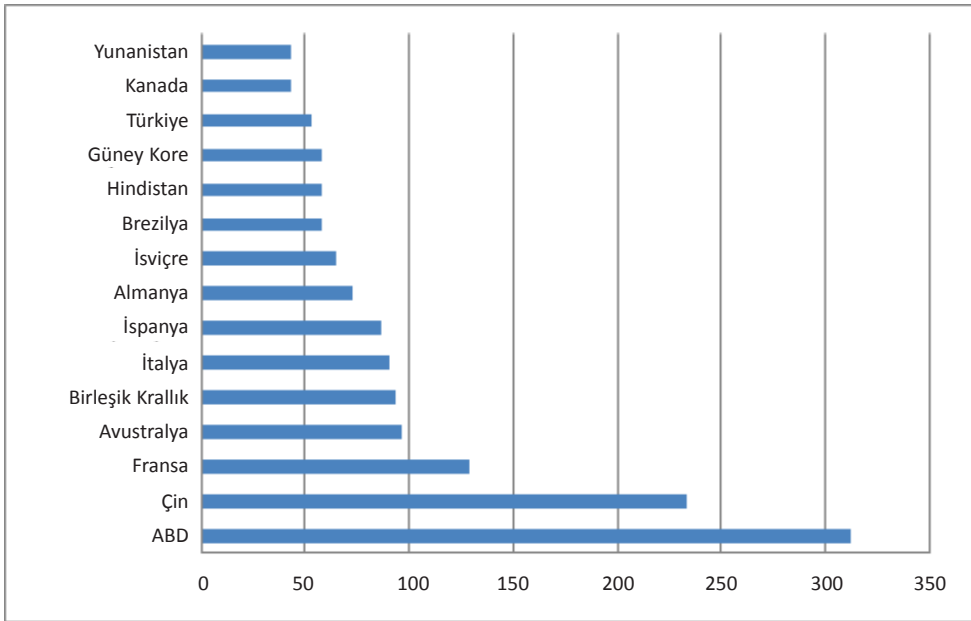
**Kolistin Direnci Çalışmalarının Coğrafi Dağılımı:** Dünya genelinde literatüre toplam 88 ülkeden makale sunulmuştur. Yayın sayısı içinde %21.46'lık oranla ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yer



Şekil 1. Kolistin direnci ile ilgili makalelerin yıllara göre dağılımı.



Şekil 2. Makalelerin konu alanlarına göre gruplandırılması.



Şekil 3. Kolistin direnci yayınlarında önde gelen ilk 15 ülkenin dağılımı.

alırken, onu Çin, Fransa, Avustralya ve Birleşik Krallık (İngiltere) izlemiştir. Yayın sayısına göre önde gelen ilk 15 ülke Şekil 3'te gösterilmiştir. Ülke bağlantısı olarak tanımlanmamış toplam 6 makale belirlenmiştir<sup>(22-27)</sup>.

**En Çok Araştırma Yapan Kurumlar/Kuruluşlar ve Tercih Edilen Dergiler:** Literatüre katkı sunan ilk on

kurum/kuruluşlar Tablo 1'de gösterilmiştir. En fazla bilimsel veriye katkı sunan kurum 68 makale ile Avustralya'daki Monash Üniversitesi olup, onu İsviçre'deki Fribourg Üniversitesi (44 makale) izlemiştir. Listede yer alan makaleler kurumlarına göre değerlendirildiğinde, ikisinin Avustralya, ikisinin Çin, ikisinin Fransa, ikisinin İsviçre, kalan her birinin ise Brezilya ve Güney Kore olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Kolistin direnci ile ilgili en fazla yayın yapan on kurum/kuruluş/enstitünün dağılımı.

SRS*	Kurum/Kuruluş/Enstitü	Ülke	Sayı	%
1	Monash Üniversitesi	Avustralya	68	4.68
2	Fribourg Üniversitesi	İsviçre	44	3.03
3	Zhejiang Üniversitesi	Çin	35	2.41
4	Çin Tarım Üniversitesi	Çin	33	2.27
5	Aix Marseille Üniversitesi	Fransa	32	2.2
6	Sao Paulo Üniversitesi	Brezilya	31	2.13
7	Lausanne Üniversitesi	İsviçre	29	1.99
8	Sungkyunkwan Üniversitesi	Güney Kore	29	1.99
9	Melbourne Üniversitesi	Avustralya	27	1.86
10	Inserm**	Fransa	25	1.72

\* = Standart rekabet sıralaması, \*\* = Inserm Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale

Tablo 2. Kolistin direnci ile ilgili ilk on derginin dağılımı (1947-2019).

SRS*	Dergi	Makale sayısı (%)	Toplam alıntı sayısı (S)	Makale başına alıntı sayısı (S)	IF** (S)	SJR*** (S)
1	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	184	6.832 (1)	37.13 (1)	4.715 (3)	2.1 (3)
2	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	95	3.038 (2)	31.98 (2)	5.113 (1)	2.14 (2)
3	International Journal of Antimicrobial Agents	71	1.117 (3)	15.73 (4)	4.615 (4)	1.53 (5)
4	Frontiers In Microbiology	56	383 (7)	6.84 (8)	4.259 (5)	1.63 (4)
5	Microbial Drug Resistance	36	246 (8)	6.83 (9)	2.397 (8)	0.95 (9)
6	Diagnostic Microbiology And Infectious Disease	31	434 (5)	14 (5)	2.314 (9)	1.13 (8)
7	Infection And Drug Resistance	31	63 (10)	2.03 (10)	3.000 (7)	1.35 (7)
8	Scientific Reports	28	384 (6)	13.71 (6)	4.011 (6)	1.41 (6)
9	Journal of Clinical Microbiology	27	797 (4)	29.52 (3)	4.959 (2)	2.31 (1)
10	Journal of Medical Microbiology	24	185 (9)	7.71 (7)	1.926 (10)	0.87 (10)

S = Sıralama, \* = standart rekabet sıralaması, \*\* = impact factor, \*\*\* = scientific journal rank

Tablo 3. Kolistin direnci ile ilgili ilk on makalenin dağılımı (1947-2019).

SRS*	Yazarlar (kaynak)	Başlık	Yıl	Dergi adı	Alıntı sayısı	IF*
1	Liu ve ark. <sup>(12)</sup>	Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study	2016	The Lancet Infectious Diseases	1.703	27.516
2	Gunn ve ark. <sup>(13)</sup>	PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance	1998	Molecular Microbiology	439	3.649
3	Li ve ark. <sup>(14)</sup>	Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	2006	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	363	4.715
4	Moffatt ve ark. <sup>(15)</sup>	Colistin resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production	2010	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	341	4.715
5	Gunn ve ark. <sup>(16)</sup>	PhoP-PhoQ activates transcription of pmrAB, encoding a two-component regulatory system involved in <i>Salmonella</i> Typhimurium antimicrobial peptide resistance	1996	Journal of Bacteriology	305	3.234
6	Adams ve ark. <sup>(17)</sup>	Resistance to colistin in <i>Acinetobacter baumannii</i> associated with mutations in the PmrAB two-component system	2009	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	251	4.715
7	Tumbarello ve ark. <sup>(18)</sup>	Infections caused by KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : Differences in therapy and mortality in a multicentre study	2015	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	245	5.113
8	Moskowitz ve ark. <sup>(19)</sup>	PmrAB, a two-component regulatory system of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to Lipid A	2004	Journal of Bacteriology	234	3.234
9	Yin ve ark. <sup>(20)</sup>	Novel plasmid-mediated colistin resistance gene <i>mcr-3</i> in <i>Escherichia coli</i>	2017	mBio	220	6.747
10	Zhang ve ark. <sup>(21)</sup>	Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes	2014	Stem Cells and Development	220	3.147

\* = standart rekabet sıralaması, \*\* = impact factor

Tablo 4. Kolistin direnci üzerine yayın yapan ilk on yazarın dağılımı (1947-2019)

SRS*	Yazar	Yayınlanmış makale sayısı	Toplam alıntı (S)	h-index** (S)	Ülke
1	Li J.	61	2.499 (2)	24 (1)	Avustralya
2	Nordmann P.	44	1.133 (6)	19 (4)	İsviçre
3	Poirel L.	43	1.166 (5)	20 (3)	İsviçre
4	Velkov T.	36	626 (7)	13 (7)	Avustralya
5	Rolain JM.	34	537 (9)	12 (8)	Fransa
6	Nation RL.	33	2.233 (4)	23 (2)	Avustralya
7	Ko KS.	30	565 (8)	15 (5)	Güney Kore
8	Wang Y.	26	2.389 (3)	12 (9)	Çin
9	Doi Y.	24	2.520 (1)	15 (6)	ABD
10	Feng Y.	22	407 (10)	12 (10)	Çin

S = Sıralama, \* = standart rekabet sıralaması, \*\* = Hirsh index

Kolistin direnci ile ilgili makalelerin yayınlanması için tercih edilen ilk on dergi Tablo 2’de sunulmuştur. Listede yer alan dergilerin IF değerleri 1.926 ile 5.113 arasındadır. Kolistin direnci ile ilgili toplam 583 (%40.1) makale Tablo 2’de listelenen ilk on dergide yayınlanmıştır. Elde edilen makalelerin yaklaşık %13’ü (n=184) “Antimicrobial Agents and Chemotherapy” dergisinde (IF = 4.715) yayınlanmıştır.

**En Çok Atıfta Bulunulan Makaleler ve Yazarlar:** En çok atıfta bulunulan ilk on makale ise Tablo 3’de verilmiştir. The Lancet Infectious Diseases dergisinde yayınlanan “Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study” başlıklı makale en fazla atıf alan çalışmadır<sup>(12)</sup>. En çok atıfta bulunulan 10 makaleden üçü Antimicrobial Agents and Chemotherapy’de<sup>(14,15,17)</sup>, ikisi ise Journal of Bacteriology’de<sup>(16,19)</sup> yayınlanmıştır.

Tablo 4’de kolistin direnci hakkında yayın yapan ilk on yazar listelenmiştir. Avustralya’dan Li J., 61 makale ve h-indeksi 24 olan yayın sayısı ilk sırada yer almıştır. Nordmann P. ise 44 makale ve h-indeksi 19 olan yayın sayısı ile ikinci, Poirel L. 43 makale ve h-indeksi 20 olan yayınların sayısı ile üçüncü sırada yer almıştır. Listede yer alan yazarlar ülkelere göre değerlendirildiğinde, üçünün Avustralya, ikisinin İsviçre, ikisinin Çin, kalan her birinin ise Fransa, Güney Kore ve ABD olduğu saptanmıştır. Nordmann P. ve Poirel L. aynı enstitüye bağlı olarak yayın yapmışlardır. Li J. ve Nation RL. için de benzer bir araştırma iş birliği mevcuttur (Tablo 4).

**Türkiye Kaynaklı Makalelerin Analizi:** Araştırma süresi kapsamında Türkiye kaynaklı toplam 53 makale onaylanmış olup, en yüksek sayı 14 ile 2019’da elde edilmiştir. Bunun yanı sıra Türkiye orijinli yayınlanan çalışmaların 39’u İngilizce, 13’ü Türkçe ve biri ise hem İngilizce hem de Türkçe olmak üzere toplam iki farklı dilde yazılmıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, milyonlarca insanın yaşamını kurtarmak için gösterilen küresel çabaları tehdit eden kolistin direnci ile ilgili makalelerin bibliyometrik bir özeti sunulması amaçlanmıştır. Kolistin direnci ile ilgili araştırmaların küresel sağlık açısından ne kadar önemli olduğu göz önüne alındığında, bu alanda yapılmış olan araştırmaların durumu hakkında kapsamlı bir bilgi sunulması ve mevcut bilimsel değişimlerin ortaya konması hem sağlık çalışanlarına hem de politika üreticilerine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız, kolistin direnci ile ilgili makalelerin dünya çapında özellikle son yıllarda olmak üzere sürekli bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuç, aslında kolistin direncinin küresel bir sağlık sorunu olduğunun da göstergesidir. Bu durumu ortaya koyan bir diğer önemli veri ise makale başına yapılan atıf sayısının zamana bağlı doğrusal olarak artışıdır. Makalelerin aldığı yüksek atıf sayısı ve h-indeksi de kolistinin son yıllarda araştırmacılar tarafından tercih edilen konu olduğunu göstermektedir.

Jim O'Neil'in raporunda<sup>(28)</sup>, antibiyotik direncinde bugün gördüğümüz oranda artış olması durumunda 2050 yılında antibiyotik direncine bağlı yaklaşık 10 milyon insanın yaşamını kaybedebileceği öngörülmektedir. Buna ek olarak enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde etkili antibiyotiklerin olmaması, temel tıbbi uygulamaları da yüksek riskli hâle getirebilecektir. Bazı enfeksiyonlardan etken olarak izole edilen Gram negatif bakteriler neredeyse bilinen tüm antibiyotiklere dirençlidirler ve bu durum antibiyotiklerin işe yaramayacağı bir döneme girmek üzere olduğumuzu ortaya koymaktadır<sup>(29)</sup>. Bu nedenle eskiden yan etkilerinden dolayı kullanımından kolistin gibi kaçındığımız antibiyotikler tekrar tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(30)</sup>. Kolistin, karbapenem dirençli bakterilere karşı dünya genelinde yeniden kullanıma girmesinden ve yaygın bir şekilde tıp dışı kullanımının olmasından dolayı bu araştırmanın konusu olmuştur.

Beklenildiği gibi çalışmaların çok büyük bir kısmı artık bilim dili olarak kabul edilen İngilizcedir (%95.75). Çalışmaların yayınlandığı en yaygın ikinci dil ise Çince'dir (%1.16). Bu durumla ilişkili olarak *mcr*'nin ilk kez Çin'de belirlenmesinin etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Kolistin direnci ile ilgili üçüncü sırada yer alan dil ise Türkçedir (%0.96). Türkiye'de yüksek karbapenemaz direncine bağlı olarak kolistinin tedavide sıkça kullanılmasının, araştırmacılara bu konuda makale üretmek için itici bir güç olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde yer alan kolistin direnci ile ilgili makalelerin %21.46'sına katkı sağlayan ABD, 88 ülke arasında en fazla makale üreten ülke olmuştur. Bunu sırasıyla Çin, Fransa, Avustralya ve İngiltere izlemiştir. Bu ülkeler kendi içinde değerlendirildiğinde, aslında ekonomik olarak da güçlü ülkelerdir ve şüphesiz ki küresel ölçekte araştırma yapmak aynı zamanda ekonomik güç ile de ilişkilidir. Sonuç olarak nitelikli makale üretmenin bir ülkenin ekonomik gücü ile de ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>(31-33)</sup>.

Yapılan değerlendirmede beklenildiği gibi kolistin

direnci ile ilgili makalelerin yayınlandığı dergilerin sıklıkla mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili dergiler olduğu görülmüştür. Yayınlanan makalelerin %40.1'i listede yer alan ilk on dergide yayınlanmıştır. Bu dergilerin IF değeri 4.715-1.926 arasında yer almaktadır. Makalelerin %13'ünün yayınlandığı "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" dergisinin IF değeri ise 4.715'tir. İncelemeye alınan makalelerin mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıklarının dışında klinik, farmakolojik ve halk sağlığı alanlarında da yer alması konunun aslında ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve editörlerinde bu konuda farkındalıklarını ortaya koymaktadır. Yapılan değerlendirmede makalelerin çoğunun ABD ve İngiltere kaynaklı olması da en yaygın dilin İngilizce olduğunu gösteren bir diğer önemli bir faktördür. İkinci sırada karşımıza çıkan Çince makaleler ise Çinli araştırmacıların konuya ciddi bir ilgilerinin olduğunu göstermektedir. Çin dilinde yazılan makalelerin ilk sırada yer alamaması ise Çin dergilerinin büyük bir kısmının hala Scopus'ta indekslenmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle bilimsel arenada bazı araştırmacılar Scopus dışında veri kaynaklarının kullanımını önermekle birlikte daha kapsamlı ve güvenilir veri sağlanması açısından bibliyometrik çalışmaları da önermektedir<sup>(8,9)</sup>.

İlk on sırada yer alan makaleler arasında direncin moleküler mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmalar olduğu görülmektedir. İlk çalışma, Liu ve ark.'nın<sup>(12)</sup> 2016 tarihli MCR-1'in keşfi ile ilgili makalesi olup, IF değeri 27.516 olan "The Lancet Infectious Diseases" dergisinde yayınlanmıştır ve analiz sürecinde 1703 atıf aldığı belirlenmiştir. İkincisi ise, 1998 yılında Gunn ve ark.'nın<sup>(13)</sup> kromozomal dirence yönelik yapılan çalışmasıdır. Üçüncü sırada en sık atıf alan makale ise kolistinin heterodirencine yöneliktir<sup>(14)</sup>. İlk on sırada yer alan çalışmalar da kolistin direncinin mekanizmasını ortaya koymaya yönelik çalışmalardır. Tüm genom analizlerinin artması ile direncin mekanizmasını anlama yönünde bilim insanlarının deneyimlerinin artacağı beklenmektedir.

Kolistin direnci konusunda yayın yapan ilk on kurum/kuruluş listesinde Avustralya'dan iki, Çin'den iki,



Fransa'dan iki, İsviçre'den iki, Brezilya ve Güney Kore'den ise birer kurum yer almaktadır. Bu ülkelerde yer alan araştırmacılar ve akademisyenlerin bu konuyu ciddi bir sorun olarak algıladıklarını göstermektedir. Kolistin direncine ilişkin farklı ülkelerin de bu alanda etkili bilimsel programlar yürüttüğü uluslararası iş birliğine gereksinim vardır.

Bu çalışma, küresel düzeyde kolistin direnci alanındaki makalelerin 2019 yılını kapsayan ilk bibliyometrik çalışmadır. Yapılan analize göre farklı ülkelerden yapılan bu çalışmalar, kolistin direncinin artık küresel bir sağlık tehdidi olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Karbapenem direncinin artmasıyla birlikte karşılaşılan kısıtlı tedavi seçenekleri ve plazmid aracılı *mcr* direncinin de ortaya konması sonrasında kolistin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda 2015 yılından sonra büyük bir ivme görülmüştür. Ayrıca incelenen makalelerin yüksek impact değerine sahip dergilerde yayınlanması mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları alanında bu konunun ilk sıralarda yer aldığını göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, kolistin direncine yönelik koruma ve önleme programlarının küresel boyutta sağlanması yönünde eylem planlarına gereksinim vardır. Sonuç olarak, çalışmada sunulan veriler kolistin direnci alanında gerçekleştirilen yayınların artışı hakkında net bir tablo sunmaktadır ve bu çalışma konuya ilgi duyan araştırmacılara da kendi çalışmalarının bilimsel alandaki yeri hakkında bilgi verici olabilir.

## KAYNAKLAR

- Gómez-Ríos D, Ramírez-Malule H. Bibliometric analysis of recent research on multidrug and antibiotics resistance (2017-2018). *J Appl Pharm Sci*. 2019;9(05): 112-6. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90515>
- Smalla K, Cook K, Djordjevic SP, Klümper U, Gillings M. Environmental dimensions of antibiotic resistance: assessment of basic science gaps. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018;94(12):10.1093/femsec/fiy195. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy195>
- Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1432-42. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
- Banin E, Hughes D, Kuipers OP. Editorial: Bacterial pathogens, antibiotics and antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):450-2. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux016>
- WHO. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. World Health Organization, Geneva, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>]. (Erişim tarihi: 02 Aralık 2019).
- Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a lifesaver for the 21st century? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(1):59-71. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1230200>
- Paterson DL, Harris PN. Colistin resistance: a major breach in our last line of defence. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):132-3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00463-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00463-6)
- Archambault É, Campbell D, Gingras Y, Larivière V. Comparing bibliometric statistics obtained from the Web of Science and Scopus. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 2009;60:1320-6. <https://doi.org/10.1002/asi.21062>
- Kulkarni AV, Aziz B, Shams I, Busse JW. Comparisons of citations in Web of Science, Scopus, and Google Scholar for articles published in general medical journals. *JAMA*. 2009;302:1092-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1307>
- JCR. Thomson Reuters. Journal Citation Reports. 2019. [<https://jcr.incites.thomsonreuters.com/>]. (Erişim tarihi: 11 Kasım 2019).
- SCImago. Scimago Journal & Country Rank. 2019. <http://www.scimagojr.com/journalrank.php>. (Erişim tarihi: 11 Kasım 2019).
- 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)
- Gunn JS, Lim KB, Krueger J, et al. PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance. *Mol Microbiol*. 1998;27(6):1171-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00757.x>
- Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2946-50. <https://doi.org/10.1128/AAC.00103-06>
- Moffatt JH, Harper M, Harrison P, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by



- complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):4971-7.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00834-10>
16. Gunn JS, Miller SI. PhoP-PhoQ activates transcription of *pmrAB*, encoding a two-component regulatory system involved in *Salmonella* Typhimurium antimicrobial peptide resistance. *J Bacteriol.* 1996;178(23):6857-64.  
<https://doi.org/10.1128/jb.178.23.6857-6864.1996>
  17. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the *PmrAB* two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3628-34.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00284-09>
  18. Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study-authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2922.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkv200>
  19. Moskowitz SM, Ernst RK, Miller SI. *PmrAB*, a two-component regulatory system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. *J Bacteriol.* 2004;186(2):575-9.  
<https://doi.org/10.1128/jb.186.2.575-579.2004>
  20. Yin W, Li H, Shen Y, et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *mBio.* 2017;8(3):e00543-17.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.00543-17>
  21. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Tan SS, Choo AB, Lim SK. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev.* 2014;23(11):1233-44.  
<https://doi.org/10.1089/scd.2013.0479>
  22. Messina AP, Brink AJ, Richards GA, Van Vuuren S. Opportunities to optimise colistin stewardship in hospitalised patients in South Africa: Results of a multisite utilisation audit. *S Afr Med J.* 2017;108(1):28-32.  
<https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i1.12561>
  23. Monitoring of colistin resistance in pigs in scanning surveillance submissions. *Vet Rec.* 2016;179(1):14.  
<https://doi.org/10.1136/vr.i3521>
  24. Stoyanova GP, Strateva TV, Atanasova ST, Miteva DS, Papochieva VE, Perenovska PI. Pulmonary exacerbation due to colistin-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bulgarian cystic fibrosis patient. *Folia Med (Plovdiv).* 2016;58(2):136-40.  
<https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0014>
  25. Marakusha BI. Isolation and characteristics of polymyxin-resistant mutants of *Shigella flexneri*. *Antibiotiki.* 1980;25(10):753-8.  
<https://doi.org/10.1128/aac.4.5.521>
  26. Muyembe T, Vandepitte J, Desmyter J. Natural colistin resistance in *Edwardsiella tarda*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973;4(5):521-4.  
<https://doi.org/10.1128/aac.4.5.521>
  27. Stansly PG, Ananendo NH. Resistance of polymyxin to some proteolytic enzymes. *Arch Biochem.* 1947;15(3):473.
  28. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. [[https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)] (Erişim tarihi: 13 Kasım 2019).
  29. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al. Ready for a world without antibiotics? The pensieres antibiotic resistance call to action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):11.  
<https://doi.org/10.1186/2047-2994-1-11>
  30. Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy.* 2010;30(12):1279-91.  
<https://doi.org/10.1592/phco.30.12.1279>
  31. Bornmann L, Wagner C, Leydesdorff L. BRICS countries and scientific excellence: A bibliometric analysis of most frequently cited papers. *J Assoc Inf Sci Technol.* 2015;66(7):1507-13.  
<https://doi.org/10.1002/asi.23333>
  32. Liu X, Zhang L, Hong S. Global biodiversity research during 1900-2009: a bibliometric analysis. *Biodivers Conserv.* 2011;20:807-26.  
<https://doi.org/10.1007/s10531-010-9981-z>
  33. Zyoud SH. Global toxocarasis research trends from 1932 to 2015: a bibliometric analysis. *Health Res Policy Syst.* 2017;15(1):14.  
<https://doi.org/10.1186/s12961-017-017>