




Kolistin Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Plazmid Aracılı Direnç Mekanizmalarının ve Klonal Yayılımın Araştırılması

Investigation of Plasmid-Mediated Resistance Mechanisms and Clonal Spread in Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates

Fatma Erdoğan¹ , Gülhan Avcı² , Füsün Cömert³ 

¹Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Niğde, Türkiye; ²Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye; ³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede elde edilen kolistin dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında plazmid aracılı direnç mekanizmalarının ve klonal yayılımın araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Ekim 2017–Ağustos 2020 tarihleri arasında, toplam 2567 *K. pneumoniae* izolatı kolistin direnci açısından tarandı. Otomatize sistemlerle dirençli olarak belirlenen izolatlar sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemiyle doğrulandı. *mcr-1*–*mcr-5* genleri multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı ve moleküler tiplendirme rastgele başlatılmış PCR (arbitrarily primed PCR, AP-PCR) ile yapıldı.

Bulgular: Toplam 2567 izolatın 44'ü kolistin dirençli olarak saptandı ve bunların 41'i SMD yöntemi ile doğrulandı. MİK₉₀ ve MİK₅₀ değerleri sırasıyla 64 µg/ml ve 16 µg/ml olarak bulundu. Hiçbir izolatta *mcr* geni saptanmadı. AP-PCR ile iki genotip belirlendi; genotip 1, %90 oranıyla baskın olup klonal yayılımı düşündürdü. İzolatların çoğu yoğun bakım ünitelerinden elde edildi.

Sonuç: Plazmid aracılı direnç saptanmamış olmakla birlikte, izolatlar arasındaki genotipik kümelenme klonal yayılım ve horizontal bulaşma olasılığını düşündürmektedir. Bu bulgular, kolistin dirençli suşların izlenmesi için düzenli moleküler surveynans ve etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Klebsiella pneumoniae*, kolistin direnci, *mcr* genleri, AP-PCR, klonal yayılım, moleküler epidemiyoloji

ABSTRACT

Objective: To investigate plasmid-mediated resistance mechanisms and clonal spread in colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from a tertiary-care hospital in Türkiye.

Methods: Between October 2017 and August 2020, 2567 *K. pneumoniae* isolates were screened for colistin resistance. Isolates identified as resistant by automated systems were confirmed by broth microdilution. Multiplex polymerase chain reaction (PCR) was used to detect *mcr-1* to *mcr-5* genes, and molecular typing was performed using arbitrarily primed PCR (AP-PCR).

Results: Of 2567 isolates, 44 were identified as colistin-resistant, and 41 were confirmed by broth microdilution. The MIC₉₀ and MIC₅₀ values were 64 µg/mL and 16 µg/mL, respectively. No *mcr* genes were detected. AP-PCR identified two genotypes; genotype 1 was predominant (90%), suggesting clonal spread. Most isolates were obtained from intensive care units.

Conclusion: Although plasmid-mediated resistance was not detected, genotypic clustering suggests clonal spread and possible horizontal transmission. These findings highlight the need for routine molecular surveillance and effective infection control measures.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, colistin resistance, *mcr* genes, AP-PCR, clonal dissemination, molecular epidemiology

Cite this article as: Erdoğan F, Avcı G, Cömert F. [Investigation of plasmid-mediated resistance mechanisms and clonal spread in colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates]. Klimik Derg. 2026;39(2):86–90. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Gülhan Avcı, E-posta / [E-mail: gulhanavc67@gmail.com](mailto:gulhanavc67@gmail.com), **Geliş / Received:** 9 Ocak / January 2026, **Kabul / Accepted:** 18 Nisan / April 2026, **Yayın Tarihi / Published Date:** 29 Haziran / June 2026, **DOI:** 10.36519/kd.2026.5492

GİRİŞ

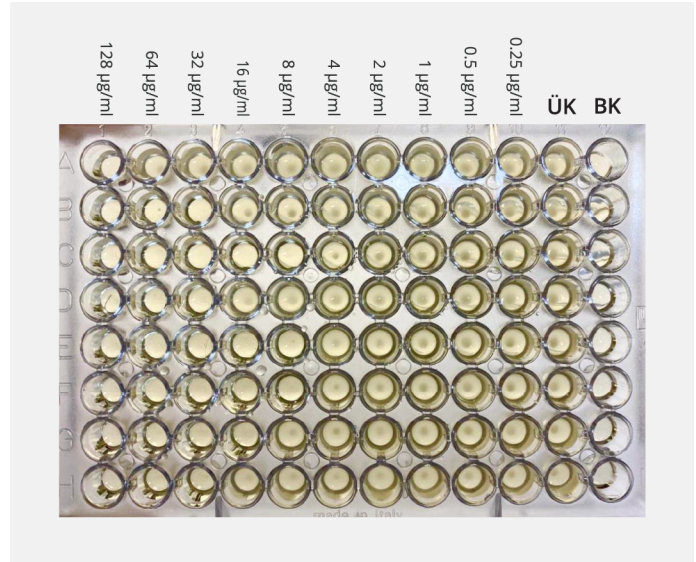
Enterobacterales üyelerinden *Klebsiella pneumoniae*, geniş enfeksiyon spektrumu ve artan antibiyotik direnci nedeniyle önemli bir fırsatçı patojen olarak tanımlanmaktadır (1). Yatay gen transferi yoluyla direnç genlerini kolaylıkla kazanabilen bu bakteri, çoklu ilaç direnci geliştiginde tedavide sıklıkla son çare antibiyotik olan kolistin kullanılmaktadır (2). Ancak son yıllarda kolistin dirençli suşların varlığı bildirilmiş ve bu direncin kromozomal mutasyonlar, plazmid aracılı genler ve lipopolisakkarit (LPS) modifikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Plazmid aracılı dirençten sorumlu olan *mcr* genlerinin gıda ürünleri, çevresel örnekler ve klinik izolatlarda saptanması, direncin hızla yayılabileceğini ortaya koymaktadır (4). Bu genler, Gram-negatif bakterilerin dış membranındaki lipid A'ya fosfoetanolamin eklenmesini sağlayan transferaz enzimlerini kodlayarak kolistin direncine yol açmaktadır (5). *mcr* genleri arasında en yaygın olan *mcr-1*, yaygın olarak *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella aerogenes*'te görülmeyle birlikte, deneysel olarak *Pseudomonas aeruginosa*'ya da aktarılabilmektedir. Bu genler, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM) ve metallo-beta-laktamaz (MBL) gibi direnç genleriyle birlikte taşınarak pan-ilaç direncine zemin hazırlayabilmektedir (5). 2016 yılı başlarında yapılan çalışmalarda *mcr-1*'in 18'den fazla ülkede bulunduğu bildirilmiş, bu durum yayılım hızının ciddiyetini ortaya koymuştur. Çiftlik hayvanları, kümes hayvanları ve insanlar önemli rezervuarlar olarak tanımlanmıştır (6). Ayrıca, Asya ve Avrupa'nın farklı ülkelerinde yapılan çalışmalarda *mcr-1*'in geniş coğrafi dağılımı ortaya konulmuş ve hayvanlardan insanlara geçişin birçok ülkede gözlemlendiği bildirilmiştir (7). 2019 yılı itibarıyla *mcr-1* ile *mcr-9* arasında dokuz farklı mobilize kolistin direnç geni tanımlanmış, 2020'de bu listeye *mcr-10* geni eklenmiştir (8). Kolistin direncinin plazmid aracılığıyla aktarılabilmesi, karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonlarının tedavisini güçleştirmekte ve kolistin direncinin yanı sıra plazmid aracılı direnç genlerinin izlenmesini zorunlu hale getirmektedir (4).

Bu çalışmada, Ekim 2017 – Ağustos 2020 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen hasta örneklerinden izole edilen kolistin dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında plazmid aracılı direnç genlerinin varlığının araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Ekim 2017–Ağustos 2020 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen farklı klinik örneklerden elde edilen ve konvansiyonel yöntemler ile gerektiğinde MicroScan (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) ve Vitek® 2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) otomatize sistemleri kullanılarak *K. pneumoniae* olarak tanımlanan izolatlar arasından kolistin dirençli olanlar seçilerek "skim milk" besiyeri içinde -80°C'de saklandı. Otomatize sistemle kolistin dirençli bulunan izolatlar, referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi ile test edildi. Kontrol olarak kolistin duyarlı *E. coli* ATCC® 25922 ve kolistin dirençli *E. coli* NCTC 13846 suşları kullanıldı. 18–24 saat 37°C'de inkübasyon sonrasında, üremenin olmadığı en düşük kuyucuktaki konsantrasyon değeri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak belirlendi. Kolistin duyarlılık sonuçları, çalışmanın yürütüldüğü dönemde geçerli olan Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 2022 kriterlerine göre yorumlandı. Enterobacterales izolatlarında kolistin için klinik sınır değerler MİK ≤2 mg/L duyarlı ve MİK >2 mg/L dirençli olarak kabul edildi. Duyarlılık testleri, EUCAST 2022 önerileri doğrultusunda yalnızca SMD yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi ve sonuçlar buna uygun olarak yorumlandı (Şekil 1) (9).

Çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16 Eylül 2020 tarih ve 2020/18 karar numarasıyla onaylandı.



Şekil 1. Kolistin Sıvı Mikrodilüsyon Testi

ÜK: Üreme kontrol, BK: Besiyeri kontrol

İzolatların Epidemiyolojik Analizi

İzolatların epidemiyolojik ön analizi için rastgele başlatılmış polimeraz zincir reaksiyonu (arbitrarily primed polymerase chain reaction, AP-PCR) yöntemi uygulandı (10). Bakterilerden DNA elde edilmesi için hazır ticari kit kullanıldı (GeneAll Exgene™ Clinic SV; GeneAll Biotechnology, Seul, Güney Kore).

Amplifikasyon ürünleri bromofenol mavisi içinde seyreltildikten sonra, içerisinde etidyum bromür bulunan %2'lik agaroz jele yüklendi. Marker olarak 100–2000 bp DNA ladder (GENESTA™, GeneAll Biotechnology, Seoul, South Korea) kullanıldı. Elektroforez işlemi, UV transilluminatörde (Gel Doc™ UV görüntüleme sistemi, Bio-Rad, Hercules, CA, ABD) 110 volt'ta 1 saat yürütüldü ve bant profilleri değerlendirildi (10).

Bantların analizinde kümeleşme incelemesi için ağırlıksız aritmetik ortalama ile çift gruplama (unweighted pair group method with arithmetic mean, UPGMA) yöntemi, benzerlik hesaplamalarında Dice korelasyon katsayısı kullanıldı; %90'ın üzerinde benzerlik gösteren suşlar klonal ilişkili kabul edildi ve %90'ın altında benzerlik gösterenler farklı olarak değerlendirildi (10).

Plazmid Aracılı Direnç Genlerinin Araştırılması

Bakteri DNA'sının çoğaltılması için A.B.T.™ 2X PCR MasterMix kit (Atlas Biyoteknoloji, Ankara, Türkiye) kullanıldı. Üretici firma önerileri doğrultusunda amplifikasyon karışımı hazırlandı ve amplifikasyon için Applied Biosystems GeneAmp® PCR System 9700 Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) cihazı kullanıldı. Hedef DNA bölgesi için literatürde belirtilen amplifikasyon koşulları sağlandı (11). Kolistin direnci için Tablo 1'de verilen hedef gen bölgeleri kullanıldı.

BULGULAR

Ekim 2017–Ağustos 2020 tarihleri arasında laboratuvara gönderilen hasta örneklerinden 2567 *K. pneumoniae* izole edildi. Belirtilen sürede kolistin dirençli 48 *K. pneumoniae* izolatı olduğu saptandı. Aynı hastaya ait eş zamanlı gelen örneklerden sadece biri işleme alınarak 32 hastadan elde edilen 44 izolat değerlendirildi. İzolatların çoğu trakeal aspirat ve idrar örneklerinden elde edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hedef Gen Bölgesi Çoğaltılması İçin Kullanılan Primer Dizileri (11)

Hedef Gen	Primer	Primer Dizisi (5'-3')	Boyut (bp)
<i>mcr-1</i>	<i>fw</i>	AGTCCGTTTGTCTTGTGGC	320
	<i>rev</i>	AGATCCTTGGTCTCGGCTTG	
<i>mcr-2</i>	<i>fw</i>	CAAGTGTGTGGTGCAGTT	715
	<i>rev</i>	TCTAGCCCGACAAGCATACC	
<i>mcr-3</i>	<i>fw</i>	AAATAAAAATTGTTCCGCTTATG	929
	<i>rev</i>	AATGGAGATCCCCGTTTTT	
<i>mcr-4</i>	<i>fw</i>	TCACCTTCATCACTGCGTTG	1116
	<i>rev</i>	TTGGTCCATGACTACCAATG	
<i>mcr-5</i>	<i>fw</i>	ATGCGGTTGTCTGCATTATC	1644
	<i>rev</i>	TCATTGTGGTTGCCTTTCTG	

Tablo 2. İzolatların Elde Edildiği Klinik Örnekler

Örnek Türü	n (%)
İdrar	13 (29.54)
Kan Kültürü	8 (18.18)
Balgam	4 (9.09)
Periton	2 (4.54)
Trakeal Aspirat	15 (34.09)
Yara	2 (4.54)
Toplam	44

Otomatize sistemle kolistine dirençli bulunan 44 izolatın 41'i SMD yöntemiyle kolistine dirençli bulundu. Çalışmaya dahil edilen kolistin dirençli suşların MİK₉₀ ve MİK₅₀ değerleri sırasıyla 64 µg/ml ve 16 µg/ml olarak bulundu. Otomatize sistemle dirençli bulunduğu halde SMD yöntemiyle duyarlı olduğu tespit edilen 3 izolatın MİK değerleri 0.5 µg/ml, 1 µg/ml ve 2 µg/ml olarak belirlendi. İzolatlardaki kolistin direnç oranının 2017 yılında %1.38 olduğu, 2018 yılında ise %0.18'e düştüğü görüldü; ancak bu oran 2019 yılında tekrar artış göstererek %1.61'e ve 2020 yılında daha da yükselerek %6.8'e çıktığı belirlendi (Tablo 3). Üç izolat karbapenemlerin tümüne duyarlı iken 8 izolat karbapenem grubundan sadece imipeneme duyarlı olarak tespit edildi. Ayrıca izolatların tamamında kinolon direnci saptandı.

Hastaların Demografik Özellikleri

Belirtilen tarih aralığında 32 hastadan 41 kolistin dirençli izolat elde edildi. Bu izolatların elde edildiği hastaların yaş aralığı 20-92 yıl (ortalama: 63 ± 18 yıl) ve erkek/ kadın oranı 20/12 idi. Hastaların %56'sının yoğun bakım ünitesinde tedavi aldığı, %31'inin de servis öncesi yoğun bakımda yatış öyküsünün mevcut olduğu belirlendi.

İzolatların Moleküler Epidemiyolojisi

Çalışmamızda yer alan 44 *K. pneumoniae* arasından, SMD yöntemiyle kolistin direnci doğrulanmış 41 izolat için AP-PCR analizi yapıldı. İzolatlarda iki farklı AP-PCR profili gözlemlendi ve kümeleşme oranı %100 olarak

Tablo 3. *K. pneumoniae* İzolatlarında Kolistin Direnç Oranlarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Toplam İzolat (n)	Dirençli İzolatlar (n)	Direnç Oranı (%)
2017	289	4	1.38
2018	1103	2	0.18
2019	866	14	1.61
2020	309	21	6.8
Toplam	2567	41	-

bulundu. İçinde 37 izolatın yer aldığı genotip 1'in en büyük küme olduğu belirlendi. Benzerlik sınırı %90 olan çalışmamızda, genotip 1 ile genotip 2 arasında %83.6 gibi yüksek oranda benzerlik olduğu görüldü.

Plazmid Aracılı Direnç Genlerinin Analizi

Plazmid aracılı direnç genleri olan *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* ve *mcr-5* varlığının araştırılması amacıyla 41 kolistin dirençli *K. pneumoniae* izolatına multipleks PCR yapıldı ve 41 izolatın hiçbirinde araştırılan *mcr* genleri tespit edilmedi.

İRDELEME

Karbapenem dirençli Enterobacterales'in artışı, birçok ülkede kolistin kullanımını artırmış ve başlangıçta yalnızca kromozomal mutasyonlara bağlı olan direnç, 2015'ten itibaren dirençten sorumlu *mcr* genlerinin plazmid aracılığıyla yayılımı ile küresel bir sorun haline gelmiştir (12).

K. pneumoniae, hastane infeksiyonları ve antibiyotik direnci açısından kritik öneme sahiptir. 2016 yılında Avrupa, Kuzey Amerika ve Güneydoğu Asya'daki farklı ülkelerde *mcr-1* geni taşıyan suşlar rapor edilmiş, aynı yıl İtalya'da lösemili bir çocukta izole edilen KPC-3 enzimi üreten bir suşta *mcr-1.2* varyantı bildirilmiştir (13,14). Fransa, Lübnan ve Laos'ta da benzer bulgular rapor edilmiştir (15,16). 2017 yılında Güney Kore'de *mcr-1* ve *blaKPC-2* genlerini birlikte taşıyan bir klinik suş izole edilmiştir (17). Daha sonraki yıllarda, Lübnan, Fas ve Katar'da *mcr-8.1* geni; Belçika, Danimarka, Karadağ, Polonya, Sırbistan, Slovenya, Romanya ve İspanya'daki hasta örneklerinde ise *mcr-9* geni tanımlanmıştır (18-20).

2025 yılında Çin'de kentsel kanalizasyon atık sularından elde edilen 366 izolatın 33'ü kolistine dirençli bulunmuş, bu izolatların 3'ünde (%0.83) *mcr* pozitifliği saptanmış olup bunların biri *mcr-1* taşıyan *E. coli*, ikisi ise *mcr-10* taşıyan *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* ve *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* olarak belirlenmiştir. Daha önce insan, hastane atıksuyu, evcil hayvan ve tavuk gibi diğer hayvan örnekleri de dahil olmak üzere çeşitli çevresel örneklerde *mcr-10* rapor edilmiş olmakla birlikte Çin'de yapılan bir çalışmada *mcr-10*'un atıksu arıtma tesisinde tespit edilmesi bir ilktir. Bu durum kentsel atık suların, antibiyotik direnç genleri için önemli bir rezervuar olabileceğini ve halk sağlığı için potansiyel bir risk oluşturabileceğini göstermektedir (21).

Ülkemizde de *mcr* genleriyle ilgili ilk bildirim 2018 yılında Hatay-Adana bölgesinde tavuk etlerinden elde edilen *E. coli* izolatlarında yapılmıştır (22). *K. pneumoniae*'nin insan kaynaklı suşlarında ise *mcr-1* 2019 yılında bildirilmiştir (23). Trakya Üniversitesi'nde 2024 yılında yapılan bir çalışmada, kolistin dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının tamamının *mcr-1-mcr-5* genleri açısından negatif olduğu ve *E. coli* izolatlarında kolistin direnci saptanmadığı bildirilmiştir (24). Takip eden yıllarda, kolistin dirençli

K. pneumoniae oranlarında bir artış gözlemlenmiş olmakla birlikte *mcr* bildirimlerinde dikkat çekici bir artış kaydedilmemiştir (25,26). Çalışmaların bir bölümünde izolatlar arasında filogenetik inceleme yapılmadığı için direnç artışı oranlarının doğru yorumlanması zordur. Özellikle hastane ortamlarında kolistin dirençli suşların endemik hale gelmesi ve hastalar arasında horizontal bulaşma ile infeksiyonların yayılması, direnç oranlarındaki artış nedeni olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda, yapılan epidemiyolojik ön analiz ile izolatlar arasında iki farklı genotip saptandı ve bu genotipler arasında %83.6 oranında benzerlik bulundu. Bu benzerlik, hastalar arasında horizontal bulaşma olasılığını düşündürüyor.

Türkiye’de yapılan yakın tarihli bir çalışmada, sığır karkaslarından elde edilen *E. coli* O157 ve O157:H7 izolatlarında *mcr-1* ve *mcr-5* genlerinin sırasıyla %37.5 ve %25 oranlarında saptandığı bildirilmiştir (27). Türkiye genelindeki marketlerden ve kasaplardan toplam 180 perakende et örneği ile yapılan farklı bir çalışmada ise kuzu etlerinden elde edilen *E. coli* izolatlarında *mcr-1* ve *mcr-2* genleri bulunmuştur (28). Ayrıca, Kasım 2020–Eylül 2022 tarihleri arasında farklı su kaynaklarından alınan 600 çevresel su örneğinden elde edilen *Aeromonas* spp. izolatlarında *mcr-3* ve *mcr-7* geni tespit edilmiştir (29). Şimdilik sınırlı sayıda olmakla birlikte, bu bulgular daha geniş kapsamlı bir gözetim ihtiyacını ve gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda entegre izleme ve ihtiyatlı antimikrobiyal kullanım gereksiniminin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda incelenen kolistin dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranlarının artış eğiliminde olduğu belirlendi. Yüksek MİK değerleri ile birlikte karbapenem ve kinolon direncinin saptanması, tedavi seçeneklerinin oldukça sınırlı olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik ön analizlerde izolatların çoğunlukla tek bir genotip altında kümelenmesi, izolatların klonal olarak ilişkili olabileceğini; plazmid aracılı *mcr* genlerinin tespit edilmemesinin ise kolistin direncinin büyük olasılıkla kromozomal mutasyonlara bağlı geliştiğini düşündürdü. Bu bulgular, güvenilir duyarlılık testlerinin uygulanması, dirençli izolatların izlenmesi ve antimikrobiyal yönetim stratejilerinin güçlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda kolistin direnci değerlendirmesi EUCAST 2022 kriterlerine göre yapılmış olmakla birlikte, sonuçlar EUCAST 2026 güncel önerileri ışığında yeniden ele alındığında yorumların büyük ölçüde geçerliliğini koruduğu görüldü. Her iki versiyonda da Enterobacterales için kolistin klinik sınır değeri değişmedi (MİK ≤ 2 mg/Lt duyarlı, >2 mg/Lt dirençli) ve referans yöntem olarak SMD yöntemi önerisi korundu. Bununla birlikte EUCAST 2026’ya göre değerlendirildiğinde kolistin duyarlılık testlerinin klinik ve epidemiyolojik belirsizlikleri daha güçlü biçimde vurgulandığı ve kolistin “rutin antibiyogram antibiyotiği” olarak kullanılmaması gerektiğinin açıkça belirtildiği görüldü. Bu yaklaşım, EUCAST 2022’de mevcut olan metodolojik uyarıların 2026 versiyonunda daha belirgin ve kısıtlayıcı hale geldiğini göstermektedir. Özellikle EUCAST 2026’da sınır MİK değerlerine (2 mg/Lt) sahip izolatların klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış; heterorezistans ve plazmid aracılı *mcr* genlerinin fenotipik testlerle her zaman saptanamayabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda EUCAST 2022’ye göre duyarlı olarak sınıflandırılan bazı izolatların, EUCAST 2026 bakış açısıyla klinik belirsizlik potansiyeli taşıyabileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca EUCAST 2026, kolistin kullanımına ilişkin klinik önerileri daha da daraltmış; özellikle *K. pneumoniae* gibi çok ilaca dirençli etkenlerde kolistin mümkün olduğunca kombinasyon tedavilerinde ve uygun doz optimizasyonu ile kullanılmasını önermiştir (30).

İzolatlarımızda kolistin direnç oranlarının yıllara göre değişkenlik gösterdiği, 2020 yılında ise belirgin bir şekilde yükseldiği saptandı. Bu artışın

nedeninin tek bir etkene indirgenemeyecek biçimde, hastane ortamındaki çok sayıda faktörün eş zamanlı etkisiyle ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. COVID-19 pandemisi sürecinde yoğun bakım ünitelerinde hasta yükünün artması, yatış sürelerinin uzaması, invaziv girişimlerin daha sık uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik kullanımının yaygınlaşması, dirençli suşların seçimini ve hastane içi dolaşımını kolaylaştırmış olabilir. Buna ek olarak, izolatların büyük bölümünün yoğun bakım ünitelerinden elde edilmesi ve moleküler analizlerde baskın bir genotipin saptanması, söz konusu dönemde gözlenen direnç artışında klonal yayılımın da katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı, verilerin tek merkezden ve retrospektif olarak elde edilmesidir. Öte yandan plazmid aracılı kolistin direnç mekanizmalarının değerlendirilmesi *mcr-1–mcr-5* genleri ile sınırlı tutulmuş olup çalışmanın yürütüldüğü dönemden sonra tanımlanan diğer *mcr* varyantlarının (*mcr-6–mcr-10*) ve olası alternatif direnç mekanizmalarının varlığı dışlanamamaktadır. Moleküler epidemiyolojik ön değerlendirmede kullanılan AP-PCR yöntemi, izolatlar arasındaki benzerliği ortaya koymak açısından yararlı olmakla birlikte “pulsed-field gel electrophoresis” (PFGE) veya “multilocus sequence typing” (MLST) gibi daha yüksek ayırt ediciliğe sahip yöntemlerle doğrulanması gereken bulgular mevcuttur. Son olarak, yıllar içinde gözlenen direnç artışının olası nedenleri; antibiyotik kullanım verileri, pandemi dönemine özgü bakım yükü ve infeksiyon kontrol uygulamalarındaki değişiklikler gibi ek parametrelerle nicel olarak değerlendirilemediğinden, bu artışa ilişkin net yorum yapılması mümkün olmadı.

Sonuç olarak, son çare antibiyotiklerden biri olan kolistine karşı gelişen direnç ve buna eşlik eden çoklu antibiyotik direnci, hastane infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, ulusal ve kurumsal düzeyde etkin süreyans programlarının geliştirilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelik stratejilerin yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Hasta Onamı

Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle yazılı onam alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 16 Eylül 2020 tarihinde ve 2020/18 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – F.E., F.C.; Tasarım – F.E., F.C.; Denetleme – F.E., F.C., G.A.; Malzemeler/Hastalar – F.C., G.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme – F.E., F.C., G.A.; Analiz ve/veya Yorum – F.E., F.C., G.A.; Literatür Taraması – F.E., F.C.; Makale Yazımı – F.E., F.C., G.A.; Eleştirel İnceleme – F.E., F.C., G.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Yapay Zekâ Beyanı

Bu çalışmanın hazırlanması, veri analizi veya yazımı aşamalarında herhangi bir yapay zekâ programı kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):1. [[CrossRef](#)]
2. Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future. *J Clin Med*. 2019;8(7):934. [[CrossRef](#)]
3. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):707–21. [[CrossRef](#)]
4. Stefaniuk EM, Tyski S. Colistin resistance in Enterobacterales strains - A current view. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):417–27. [[CrossRef](#)]
5. Hussein NH, Al-Kadmy IMS, Taha BM, Hussein JD. Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Mol Biol Rep*. 2021;48(3):2897–907. [[CrossRef](#)]
6. Gao R, Hu Y, Li Z, Sun J, Wang Q, Lin J, et al. Dissemination and mechanism for the MCR-1 colistin resistance. *PLoS Pathog*. 2016;12(11):e1005957. [[CrossRef](#)]
7. Ye H, Li Y, Li Z, Gao R, Zhang H, Wen R, et al. Diversified *mcr-1*-harbouring plasmid reservoirs confer resistance to colistin in human gut microbiota. *mBio*. 2016;7(2):e00177. [[CrossRef](#)]
8. Wang C, Feng Y, Liu L, Wei L, Kang M, Zong Z. Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):508–16. [[CrossRef](#)]
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST reading guide for broth microdilution [Internet]. Växjö (SE): EUCAST; 2022. [cited October 26, 2022]. Available from: <https://www.eucast.org>
10. Durmaz R. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. p. 219–35.
11. Rebelo AR, Bortolaia V, Kjeldgaard JS, Pedersen SK, Leekitcharoenphon P, Hansen IM, et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. *Euro Surveill*. 2018;23(6):17–00672. Erratum in: *Euro Surveill*. 2018;23(7). [[CrossRef](#)]
12. Köck R, Herr C, Kreienbrock L, Schwarz S, Tenhagen BA, Walther B. Multi-resistant Gram-negative pathogens—a zoonotic problem. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(35–36):579–89. [[CrossRef](#)]
13. Stoesser N, Mathers AJ, Moore CE, Day NP, Crook DW. Colistin resistance gene *mcr-1* and pHNSHP45 plasmid in human isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):285–6. [[CrossRef](#)]
14. Di Pilato V, Arena F, Tascini C, Cannatelli A, Henrici De Angelis L, Fortunato S, et al. *mcr-1.2*, A new *mcr* variant carried on a transferable plasmid from a colistin-resistant KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain of sequence type 512. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5612–5. [[CrossRef](#)]
15. Rolain JM, Kempf M, Leangapichart T, Chabou S, Olaitan AO, Le Page S, et al. Plasmid-mediated *mcr-1* gene in colistin-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in France and Laos. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6994–5. [[CrossRef](#)]
16. Okdah L, Leangapichart T, Hadjadj L, Olaitan AO, Al-Bayssari C, Rizk R, et al. First report of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Lebanon. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:15–6. [[CrossRef](#)]
17. Dalmolin TV, Martins AF, Zavascki AP, de Lima-Morales D, Barth AL. Acquisition of the *mcr-1* gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(2):132–3. [[CrossRef](#)]
18. Salloum T, Panossian B, Bitar I, Hrabak J, Araj GF, Tokajian S. First report of plasmid-mediated colistin resistance *mcr-8.1* gene from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate from Lebanon. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):94. [[CrossRef](#)]
19. Eltai NO, Kelly B, Al-Mana HA, Ibrahim EB, Yassine HM, Al Thani A, et al. Identification of *mcr-8* in clinical isolates from Qatar and evaluation of their antimicrobial profiles. *Front Microbiol*. 2020;11:1954. [[CrossRef](#)]
20. Wang Y, Liu F, Hu Y, Zhang G, Zhu B, Gao GF. Detection of mobile colistin resistance gene *mcr-9* in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains of human origin in Europe. *J Infect*. 2020;80(5):578–606. [[CrossRef](#)]
21. Zhang Y, Chen J, Yang X, Wu Y, Wang Z, Xu Y, et al. Emerging mobile colistin resistance gene *mcr-1* and *mcr-10* in *Enterobacteriaceae* isolates from urban sewage in China. *Infect Drug Resist*. 2025;18:1035–48. [[CrossRef](#)]
22. Kurekci C, Aydin M, Nalbantoglu OU, Gundogdu A. First report of *Escherichia coli* carrying the mobile colistin resistance gene *mcr-1* in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;15:169–70. [[CrossRef](#)]
23. Arabacı Ç, Dal T, Başıyigit T, Genişel N, Durmaz R. Investigation of carbapenemase and *mcr-1* genes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(6):504–9. [[CrossRef](#)]
24. Afyoncu E, Eryıldız C. Investigation of colistin heteroresistance and the colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-5* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary hospital in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(11):1687–94. [[CrossRef](#)]
25. Hosbul T, Guney-Kaya K, Guney M, Sakarya S, Bozdoğan B, Oryasin E. Carbapenem and colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST2096 dominated in two hospitals in Turkey. *Clin Lab*. 2021;67(9). [[CrossRef](#)]
26. Sarı AN, Süzük S, Karatuna O, Ögünç D, Karakoç AE, Çizmecci Z, et al. [Results of a multicenter study investigating plasmid mediated colistin resistance genes (*mcr-1* and *mcr-2*) in clinical *Enterobacteriaceae* isolates from Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(3):299–303. Turkish. [[CrossRef](#)]
27. Barel M, Koskeroglu K, Koca FD, Hizlisoy H, Disli HB, Dishan A, et al. Colistin and biofilm-related genes of positive *Escherichia coli* O157:H7 in Cattle (*Bos taurus*) carcasses antibiotic resistance profiles, biofilm and molecular characterisation of isolates. *Vet Med Sci*. 2026;12(1):e70730. [[CrossRef](#)]
28. Telli AE, Telli N, Biçer Y, Turkal G, Yılmaz T, Uçar G. Co-occurrence and molecular characterization of ESBL-producing and colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from retail raw meat. *Foods*. 2025;14(20):3573. [[CrossRef](#)]
29. Barel M, Koskeroglu K, Hizlisoy H, Arslan RS, Hizlisoy S. Antimicrobial resistance, biofilm formation, and presence of colistin resistance *mcr* genes in *Escherichia coli* and *Aeromonas* spp. isolated from water samples. *Microb Pathog*. 2025;205:107716. [[CrossRef](#)]
30. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 16.0 [Internet]. Växjö (SE): EUCAST; 2026. [cited January 9, 2026]. Available from: <https://www.eucast.org>