

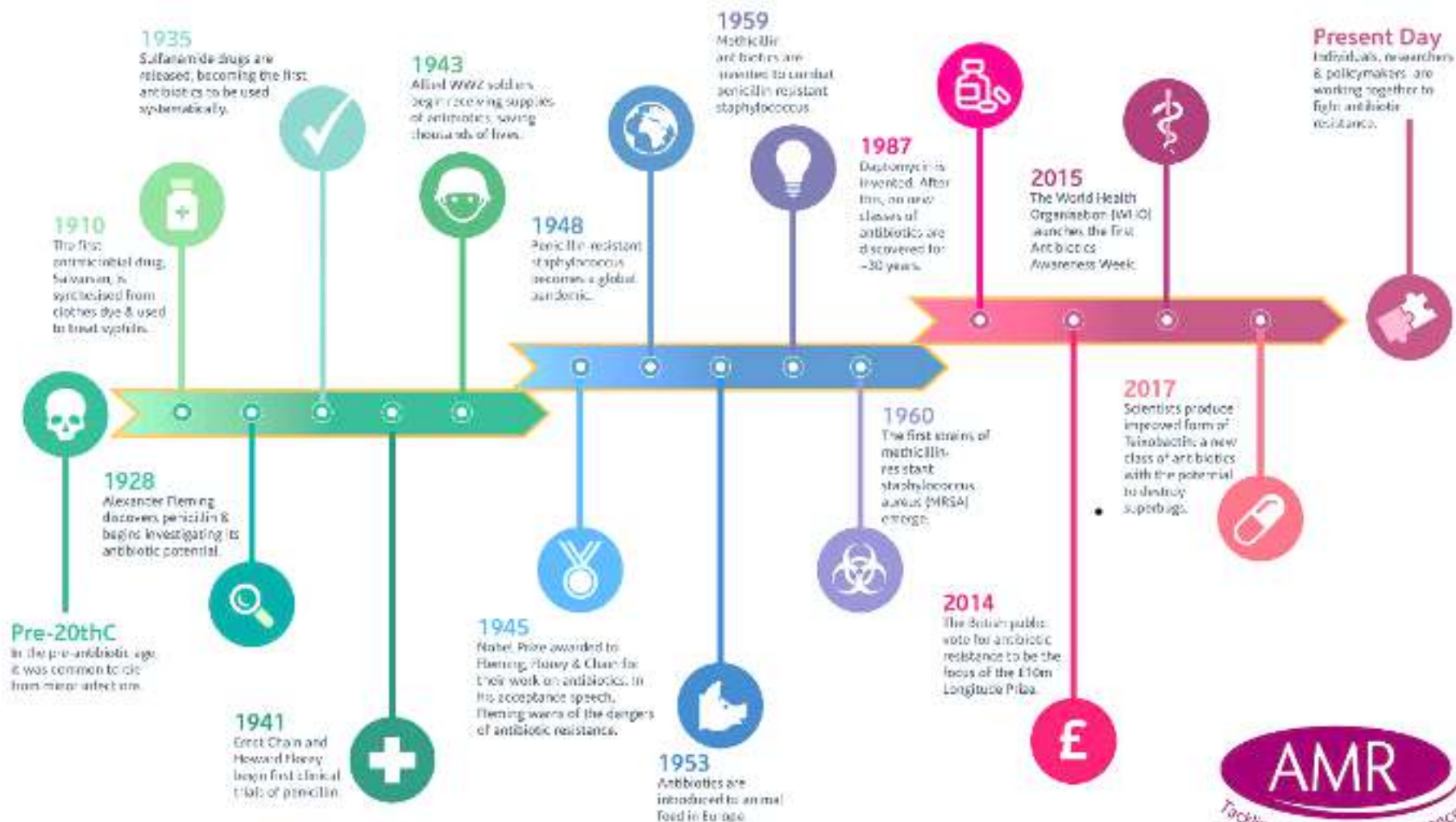


Karbapenem ve Kolistin Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlarda Bölgemizdeki Moleküler Epidemiyoloji

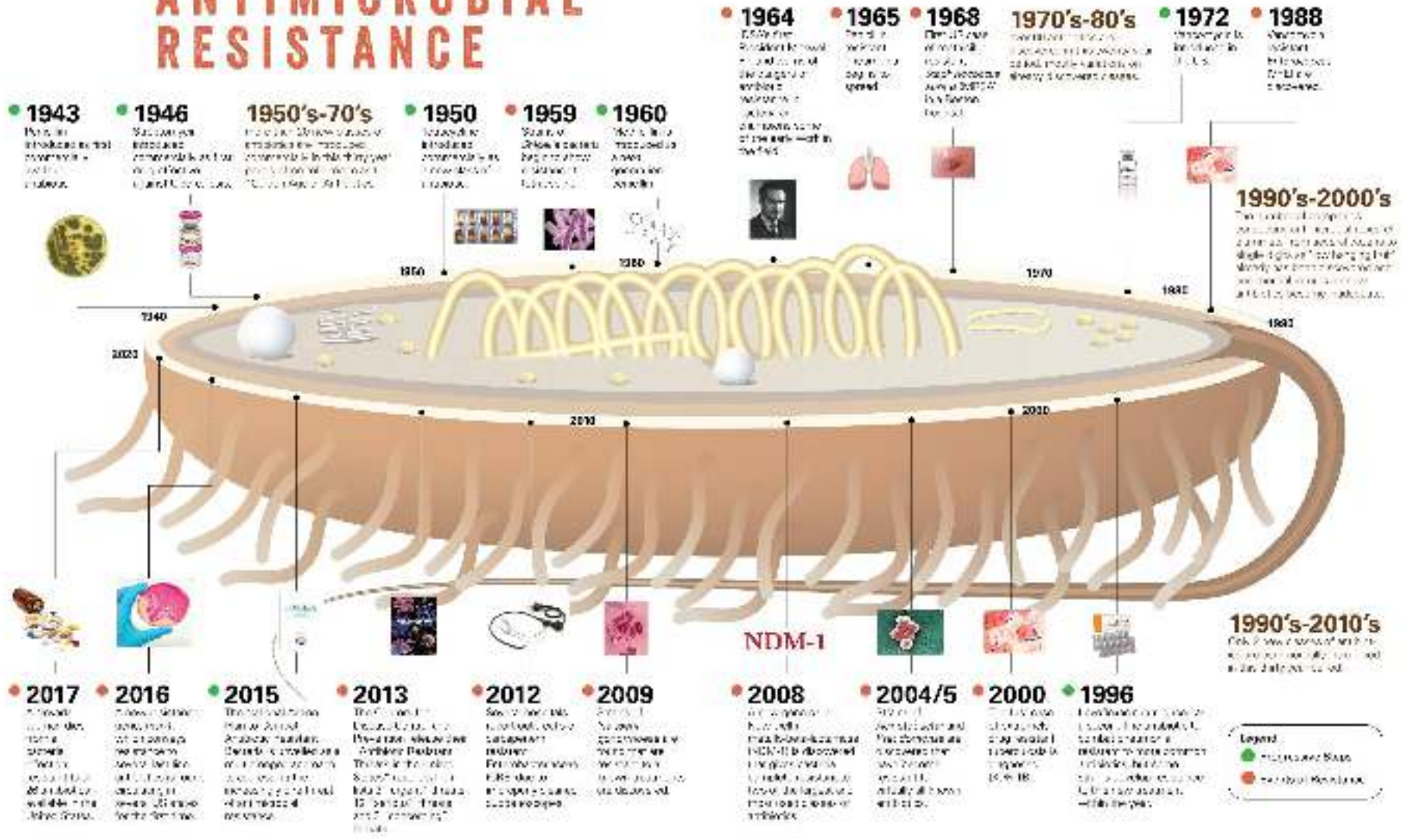
Uzm Dr Reyhan Yiş

SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

A BRIEF HISTORY OF ANTIBIOTICS & RESISTANCE



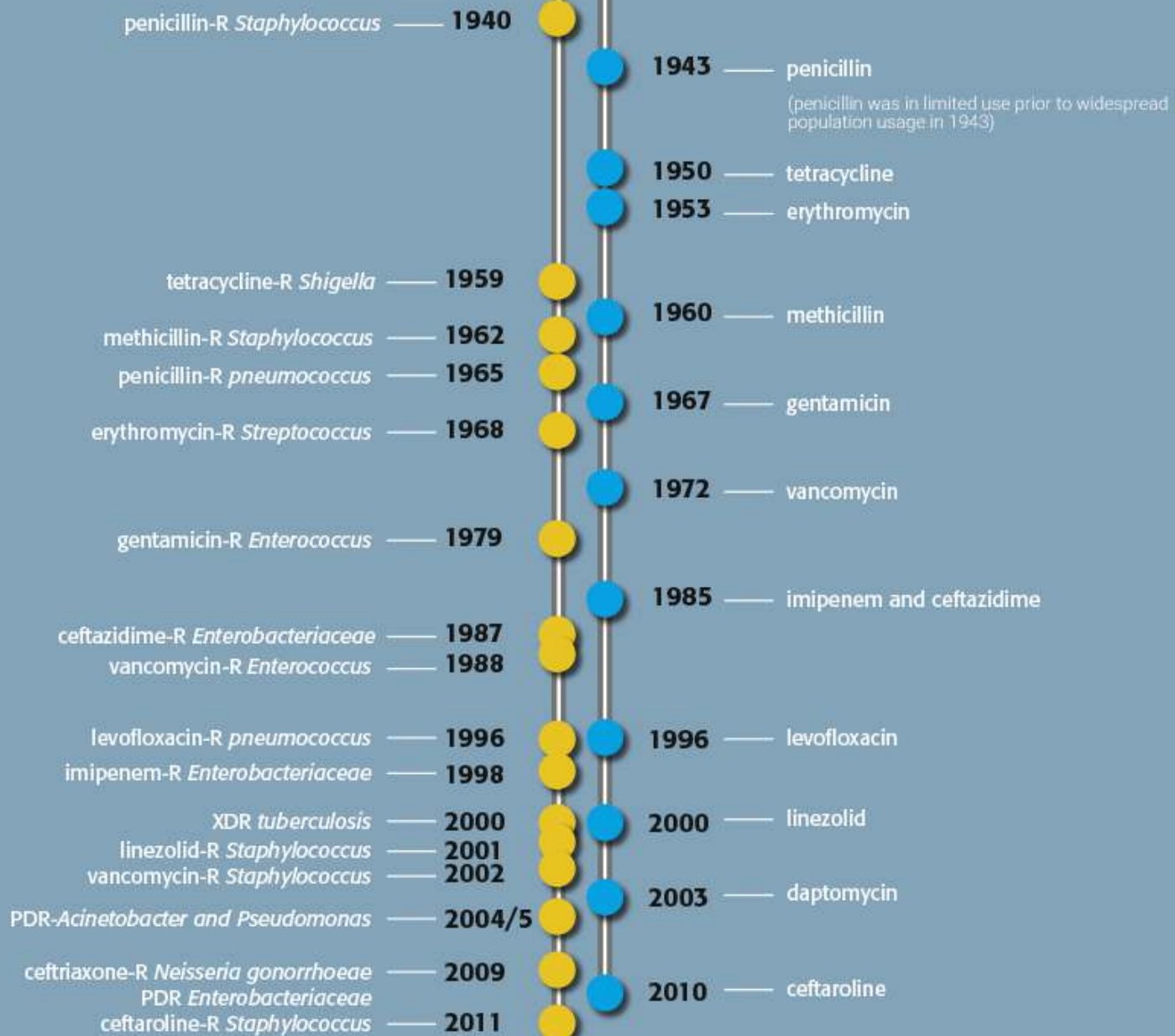
The Development of ANTIMICROBIAL RESISTANCE



Legend
● Introduction of New Antibiotic
● Emergence of Resistance

ANTIBIOTIC RESISTANCE IDENTIFIED

ANTIBIOTIC INTRODUCED



Evolution of β -Lactamases

•Wild-Type

•Penicillins

• β -lactamase (TEM-1, TEM-2, SHV-1)

• β -lactam/ β -lactamase inhibitors;
Cephalosporins

•AmpC; ESBL (TEM, SHV, CTX-M)

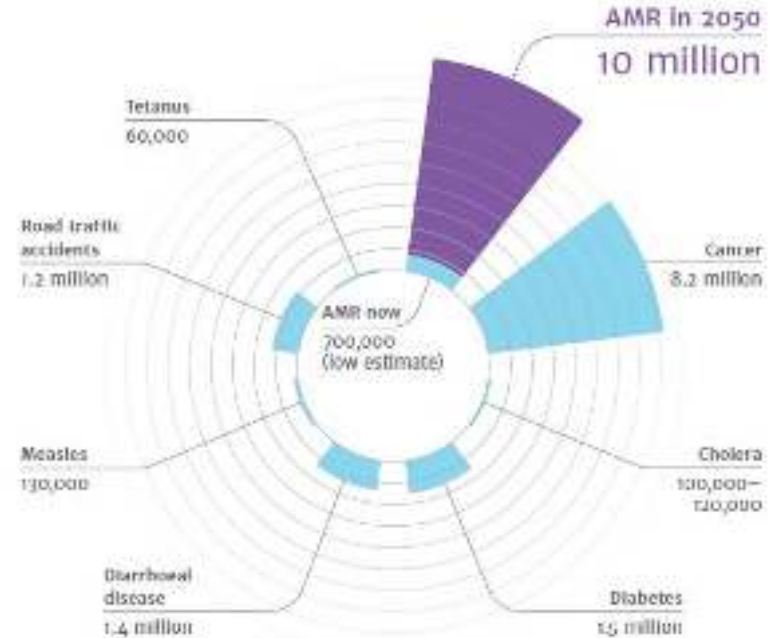
•Carbapenems

•Carbapenemase (KPC, MBL,NDM-1)

ESBL=extended-spectrum β -lactamase; KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL=metallo- β -lactamase; TEM-1,TEM-2, SHV-1, TEM, SHV, CTX-M=types of β -lactamases.

Antimikrobiyal Direnç (AMD)

- AMD nedeniyle 1 yılda ABD ve Avrupa'da yaklaşık 50.000, küresel olarak 700.000 kişiden fazla ölüm
- 2050 yılında ise AMD'in 10 milyon ölüme sebep olabileceği tahmin edilmekte



*“The Review on Antimicrobial Resistance
May.2016”*

<http://amr-review.org/file/437>

Sources:

World Health Organization, 2014. Antimicrobial Resistance: Global Access to New Antimicrobials. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 4.0. <http://www.who.int/publications/i/item/9789241502568>

DSÖ, yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulan «öncelikli patojenler» listesini yayınladı (27 Şubat 2017, Cenevre)



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

[#] Mycobacteria (including *Mycobacterium tuberculosis*, the cause of human tuberculosis), was not subjected to review for inclusion in this prioritization exercise as it is already a globally established priority for which innovative new treatments are urgently needed.

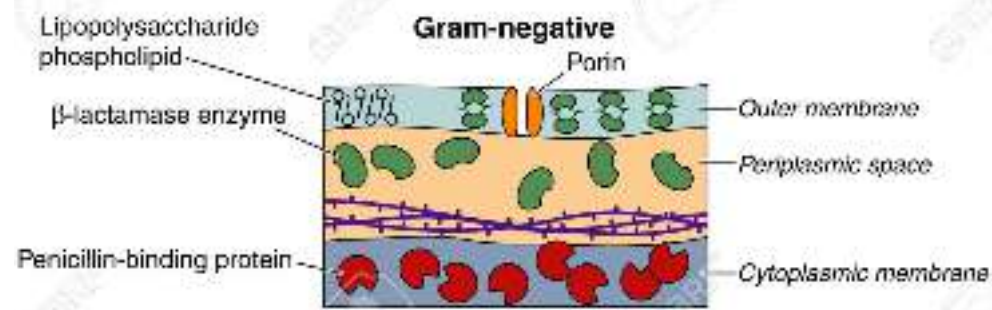
* Enterobacteriaceae include: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., and *Providencia* spp., *Morganella* spp.

5

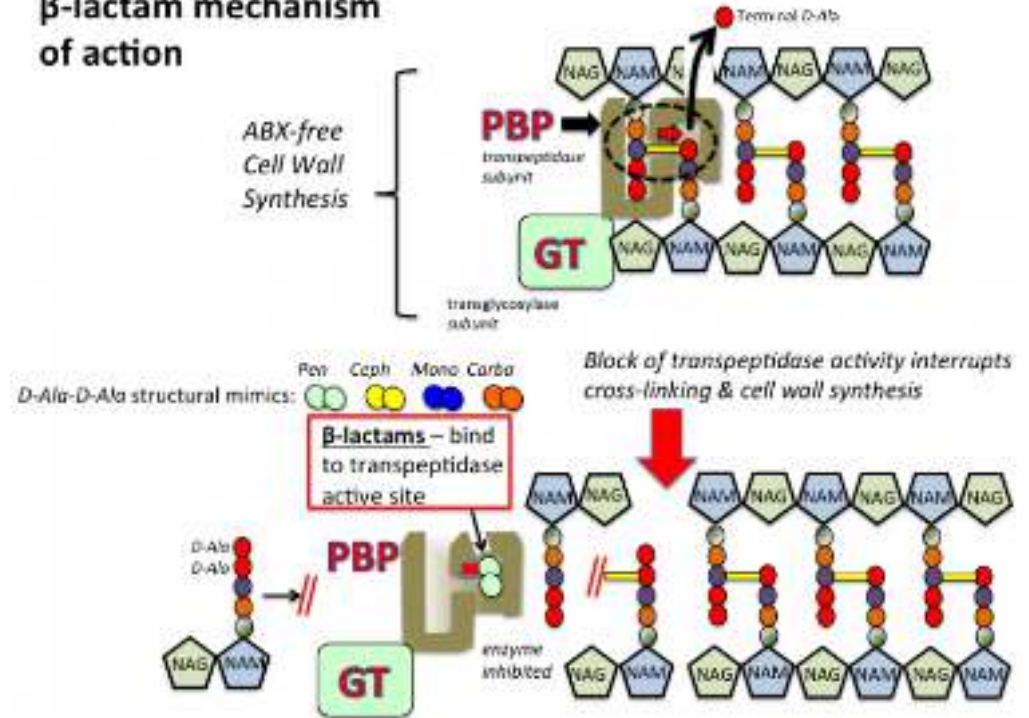
http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

Karbapenemlerin Etki Mekanizması

- Hücre duvar sentezi sitoplazmik zarda bulunan transpeptidaz, karboksipeptidaz, endopeptidaz [penisilin bağlayan protein (PBP)] gibi bazı özel enzimler tarafından düzenlenir.
- Karbapenemler PBP'lere bağlanarak etki ederler.
- Karbapenemlerin etki gösterebilmesi için, dış membran proteinleri (OMPs), porinler yoluyla hücreye girerek periplazmik aralıktan geçmesi, sitoplazmik membrandaki PBP'lere etkin konsantrasyonda ulaşması ve bu enzimlere bağlanması gereklidir



β -lactam mechanism of action



Gram negatif enterik bakterilerde Direnç mekanizmaları

- Enzim üretimi ile antibiyotiklerin yıkılması

Beta-laktamazlar ve aminoglikozidleri modifiye eden enzimler

- Antibiyotiğin bağlanma bölgesinde değişiklik oluşması

Florokinolonlara karşı Gram negatiflerde gelişen direnç

- Dış membranda veya porinlerde değişiklik sonucu ilaç geçirgenliğinde azalma

OprD dış membran protein kaybı ile *P.aeruginosa*'da imipenem direncinin gelişmesi

- Efluks pompası: Hücre içinden antibiyotiği dışarı atar

P.aeruginosa ve *A.baumannii*'de görülür

Gram negatif enterik bakterilerde Direnç mekanizmaları

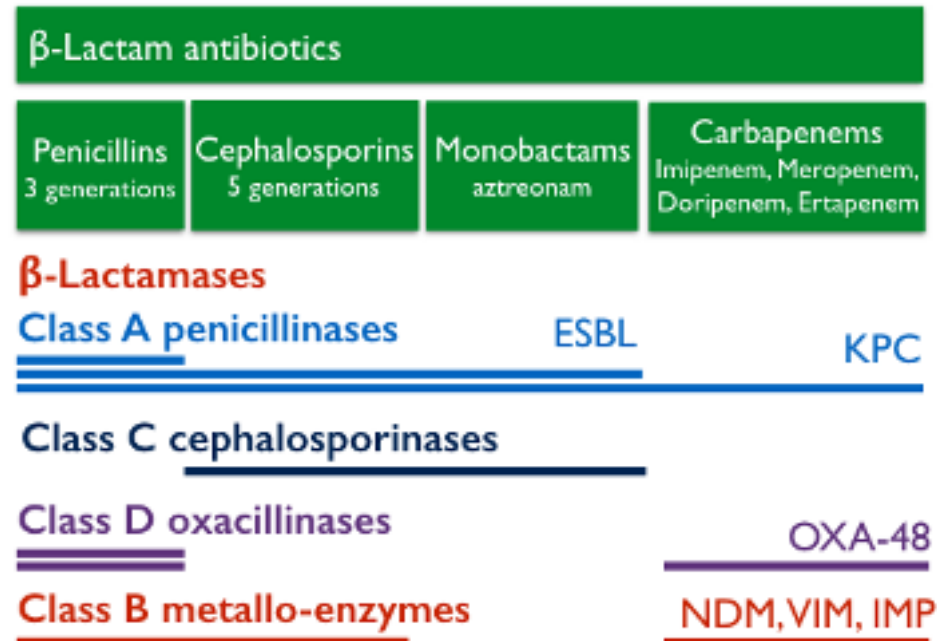
- Beta-laktamaz üretimi ile gelişen direnç, en önemli direnç mekanizması
- Klinik izolatlarda en az 500 tip beta-laktamaz saptanmış
- Beta-laktamazların sınıflandırılması
- Ambler moleküler sınıflandırması, enzimin moleküler homolojisine göre dört grup
 - A, C ve D serin beta-laktamazlar,
 - Sınıf B metallo-beta-laktamazlar
- Bush-Jacoby-Mederios fonksiyonel sınıflandırma

Taşova Y. ANKEM Derg 2011;25(Ek 2):34-44
Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 2 – 30

Karbapenem direnci

Karbapenemaz sınıfları

- Sınıf A karbapenemazlar
- Sınıf B karbapenemazlar
- Sınıf C karbapenemazlar
- Sınıf D karbapenemazlar



Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(8):653-679.

Karbapenem direnci, Karbapenemazlar

- Karbapenemazlar
- Diğer birleşik mekanizmalar
 - Sınıf A GSBL'ler (CTX-M) + geçirgenlikte azalma
 - Sınıf C (Yüksek düzey AmpC) + geçirgenlikte azalma

Epidemiyolojik açıdan ve halk sağlığı açısından önemli karbapenem direnç mekanizması, karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazların (karbapenemazların) üretimidir

Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(8):653-679.

Enterobacteriaceae	Cephalosporinase + porin loss
	Carbapenemase
<i>P. aeruginosa</i>	Porin loss
	Up-regulated efflux
	Carbapenemase
<i>Acinetobacter</i> spp.	Cephalosporinase + porin loss
	Carbapenemase

Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE)

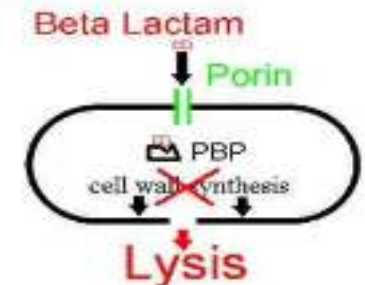
Two mechanisms of resistance

- Carbapenemase - β -lactamase that hydrolyzes carbapenems
- Cephalosporinase combined with porin loss
 - Some cephalosporinases (e.g., AmpC β -lactamases or ESBLs) have low-level carbapenemase activity
 - Porin loss limits entry of the carbapenem into the cell

Identification of CRE is important from an infection control perspective regardless of the mechanism of resistance

Mechanisms of Carbapenem Resistance

- Carbapenemase hydrolyzing enzymes
- Porin loss "OprD"
- ESBL or AmpC + porin loss



Karbapenem direnci, Karbapenemazlar

Karbapenemazların tipleri:

- Ambler Sınıf A enzimler
KPC, NMC, IMI, SME, GES tipler
- Ambler Sınıf B enzimler,
Metallo beta laktamazlar
VIM, IMP, NDM tipler
- Ambler Sınıf D enzimler
OXA tip

Carbapenemases		
Amber class	Produced by	Resistance pattern
Class A • <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC-Kp)	• <i>K. Pneumoniae</i> and other Enterobacteriaceae • Occasionally other Gram-neg. pathogens, including <i>P. aeruginosa</i>	• R carbapenems, ceftazidime, cefepime, pip-tazo, Cefto-tazo • S cefta-avi
Class B or metallo- β -lactamase (MBL) • New Delhi (NDM) • Verona Integron-encoded (VIM) • Imipenemase (IMP)	• <i>Acinetobacter</i> • Enterobacteriaceae • <i>Pseudomonas</i>	• R all β -lactams
Class D carbapenem-hydrolyzing β -lactamases • OXA 23, 24, 40, 58	• <i>Acinetobacter</i>	• R carbapenems, but may be S to ceftazidime, cefepime
Class D carbapenem-hydrolyzing β -lactamases • OXA 48	• Enterobacteriaceae	• R carbapenems (less than KPC-Kp), but maybe S to ceftazidime, cefepime

Karbapenem direnci

Sınıf A

- First identified 1982 in UK
- Four major families
 - Chromosomally encoded
 - *Serratia marcescens* enzyme (SME)
 - Not metalloenzyme carbapenemases (NMC)
 - Imipenem-hydrolyzing β -lactamases (IMI)
 - Plasmid encoded
 - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC)
 - Gulana Extended-Spectrum (GES)

- *K. pneumoniae* karbapenemazlar (KPCs), klinik ve epidemiyolojik olarak en önemli enzimlerdir
- Kromozom kökenliler
 - Nmc-A, SME, IMI-1, SFC-1, BIL-1
- Plazmid kökenliler
 - KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), (KPC-2-KPC 18)
 - GES türevleri (GES 4-6,11, 14, 18)
- Plazmid aracılı
 - Diğer direnç genleri ile ilişkili (Aminoglikozid, Florokinolon)
- Aktarılabılır

Karbapenem direnci

Sınıf B, metallo- β -laktamazlar (MBLs)

- İmipenemaz (IMP)
- Verona integron tarafından kodlanmış olan metallo- β -laktamaz (VIM)
- New Delhi metallo- β -laktamaz (NDM-1)
- Plazmid ve integron kökenliler *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, Enterobacteriaceae: IMP-1-IMP-48; VIM-1- VIM-41, KHM, SPM-1, SIM, GIM, IND 1-15, NDM-1-10

Ülkemizde 2012-2014 'de NDM

- 2012 ilk yayın- Anadolu Sağlık Merkezi Iraklı KİT hastası
- 2013 Kayseri Karbapenem (R) izolatların incelenmesi (% 5.3)
- 2014 İstanbul-Medipol YDÜ- 1 Ocak- Mayıs 2013 *Enterobacter cloacae* salgın + 4 *K.pneumoniae*

Poirel L, Özdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoğlu S et al.. Antimicrob Agents Chemother 2012 56: 2784

Alp E, Perçin D, Colakoğlu S et al. J Hosp Infect 2013;84: 178

Poirel, Yılmaz, İstanbullu, Arslan et al.AAC Feb 2014 (online)

Karbapenem direnci

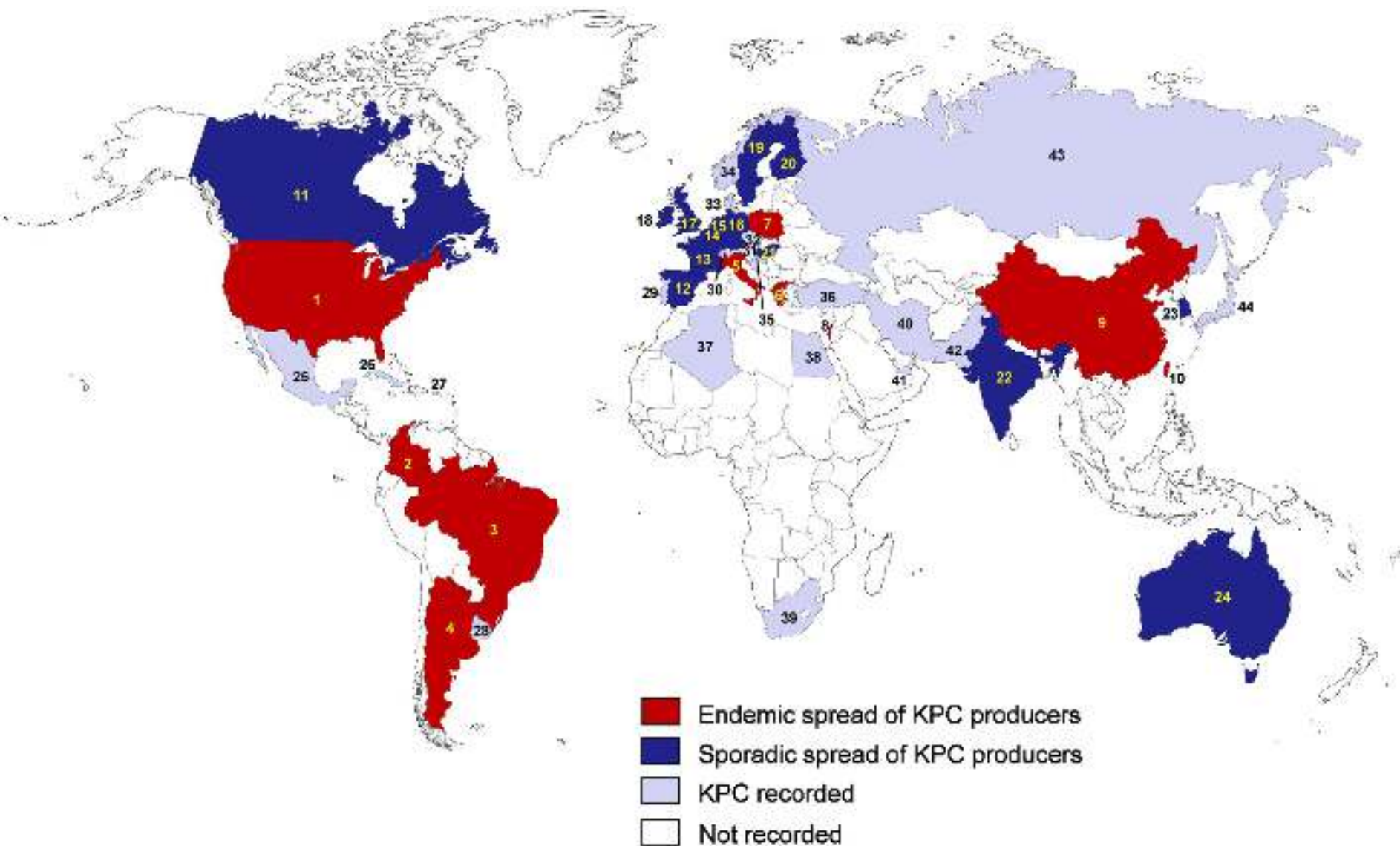
Sınıf D

- OXA tip karbapenemazları içerir
- OXA-48 *Enterobacteriaceae*'da
- *Acinetobacter* izolatlarında OXA karbapenemazlar (OXA-23, OXA 24/40, OXA-58, OXA-143, OXA-235-benzeri enzimler) sık

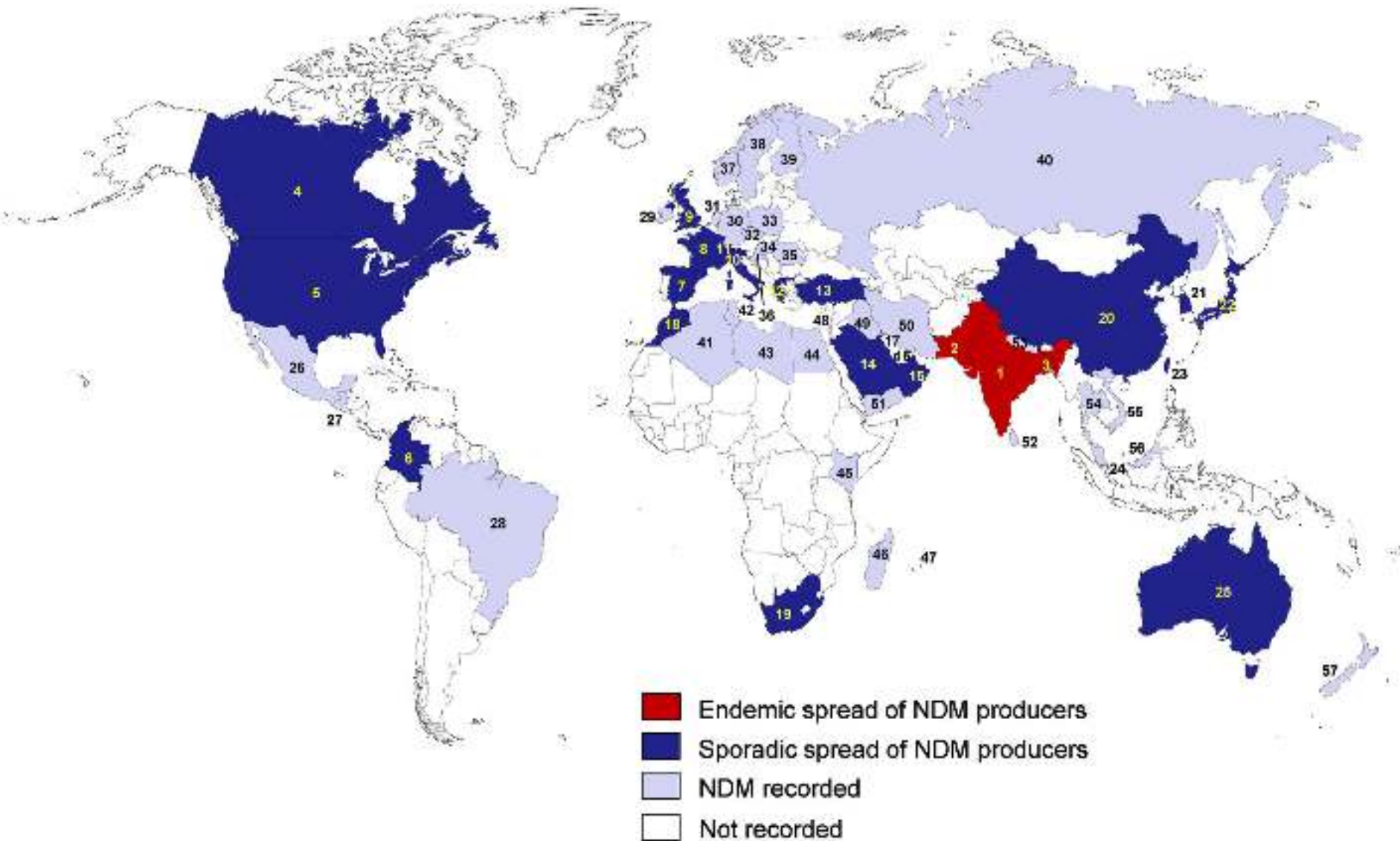
Karbapenem direnci

- Karbapenemaz enzimleri sıklıkla *bla genleri tarafından* kodlanır
- Bu gen horizontal olarak yayılımı kolaylaştırır
- Çok ilaca dirençli *K.pneumoniae* suşları İsrail, Yunanistan, Güney Afrika ve Kore başta olmak üzere tüm dünyada hızla artmaktadır

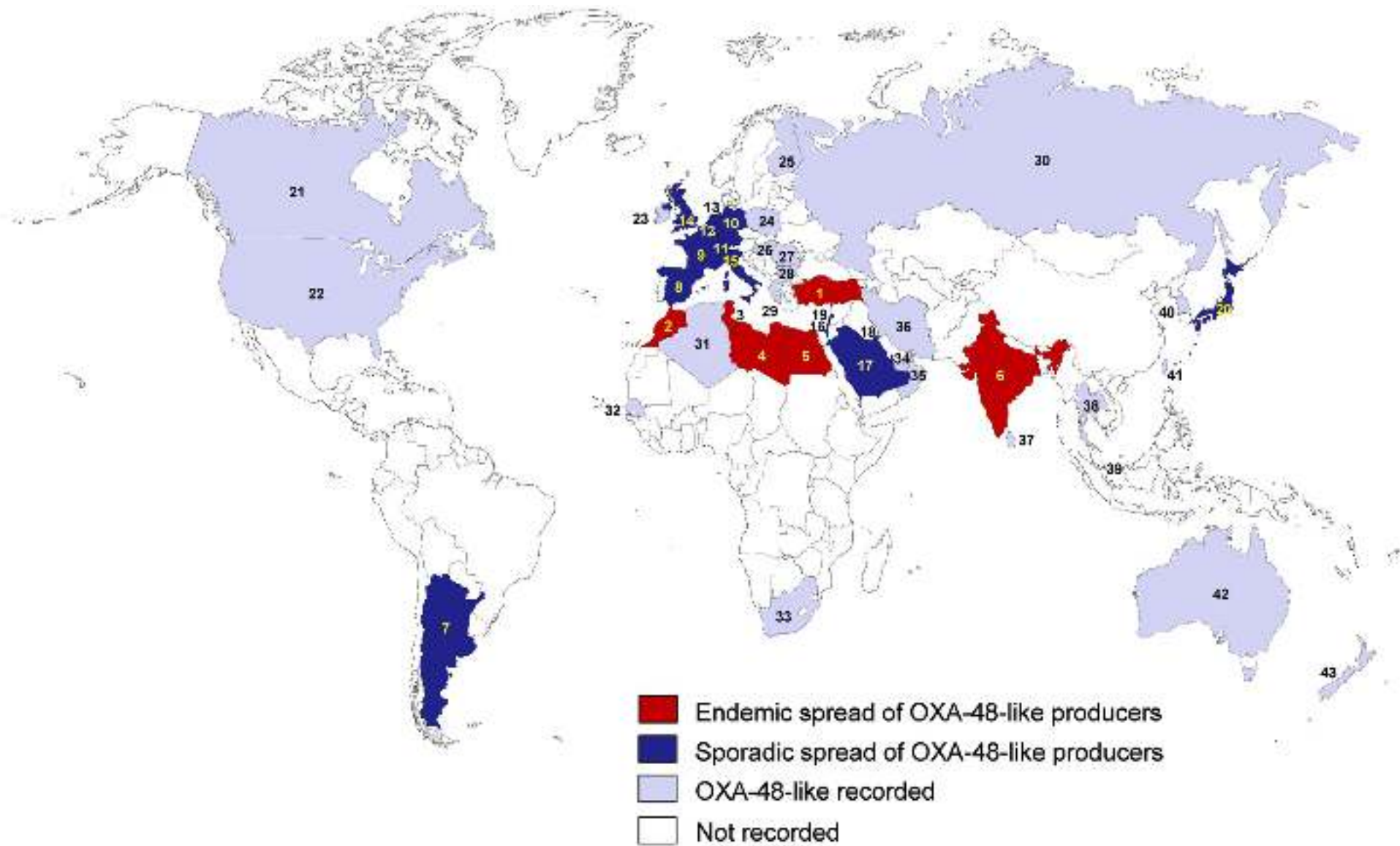
- Problem yaratan en önemli karbapenemazlar, 1996'da ABD'den ilk kez bildirilen **KPC**, özellikle Hindistan ve Ortadoğu ülkelerinde prevalansı yüksek olan ve Avrupa ülkelerine taşınan Yeni Delhi metallo β -aktamazı (New Delhi metallo- β -lactamase; **NDM**) ve Türkiye'den köken almış olan **OXA-48**- benzeri β -laktamazlardır.



Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC and Lee SH (2016) Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front. Microbiol.* 7:895. doi: 10.3389/fmicb.2016.00895



Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC and Lee SH (2016) Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front. Microbiol.* 7:895. doi: 10.3389/fmicb.2016.00895



Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC and Lee SH (2016) Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front. Microbiol.* 7:895. doi: 10.3389/fmicb.2016.00895

Türkiye’de karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

Gen	İzolasyon tarihi	Referans
OXA-48	Eylül 2001	Poirel L ve ark. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Antimicrob Agent Chemother 2004;48(1):15-22
IMP-1	2000-2004	Deshpande LM ve ark. Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing <i>Enterobacteriaceae</i> : Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004) Microbial Drug Resistance 2006;12(4):223-230
NDM-1	Ekim 2011	Poirel L ve ark. NDM-1-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Now in Turkey Antimicrob Agent Chemother 2012;56(5):2784-2785
OXA-48 + NDM-1	Şubat 2010 - Aralık 2011	Alp E ve ark. Molecular characterization of carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary university hospital in Turkey Journal of Hospital Infection 2013;84:178-180
KPC-2	2011	Jones RN ve ark. Resistance surveillance program report for selected European nations (2011) Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2014;78:429-436.
VIM-5	Şubat 2011 - Mart 2013	Balkan İI ve ark. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : treatment and survival International Journal of Infectious Diseases 2014;26:51-56

Uluslararası AMD Sürveyans Ağları



EARS-Net

Avrupa AMD Sürveyans Ağı

(ECDC tarafından koordine ediliyor Sadece AB üye ülkeleri kapsıyor)

Türkiye deneyimi: 2003-2009 yılları arasında



CAESAR-Net

Orta Asya ve Doğu Avrupa
AMD Sürveyans Ağı

(DSÖ Avrupa Ofisi tarafından koordine ediliyor, AB üyesi olmayan diğer ülkelerdeki direnç verilerinin izlenmesi amaçlanıyor)

Türkiye Kasım 2013'ten itibaren dahil



İnvaziv *E.coli* izolatlarında Karbapenem direnç yüzdeleri AB Ülkeleri ve Türkiye (2015)

Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



Non-visible countries

- White: Liechtenstein
- Light Green: Luxembourg
- Dark Green: Malta



Türkiye: % 2
AB Ort: % 0.1

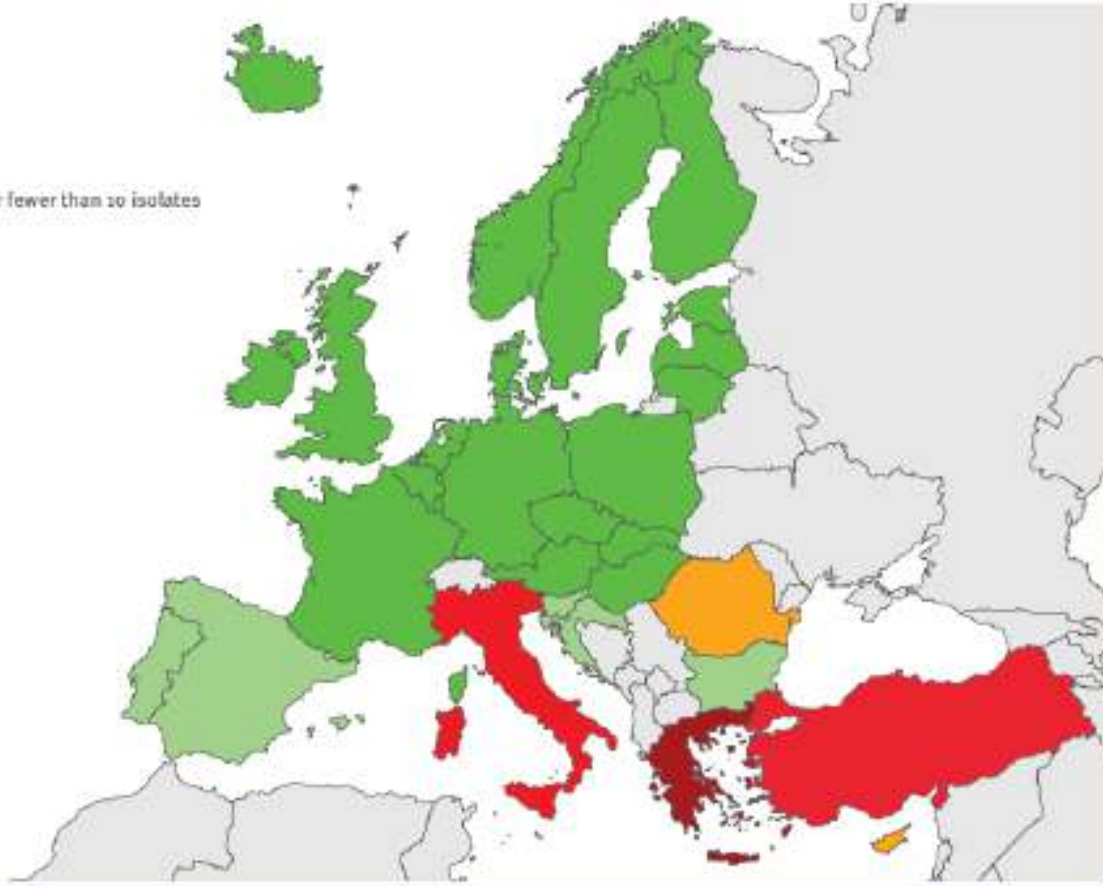
İnvaziv *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye, 2015

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



Non-visible countries

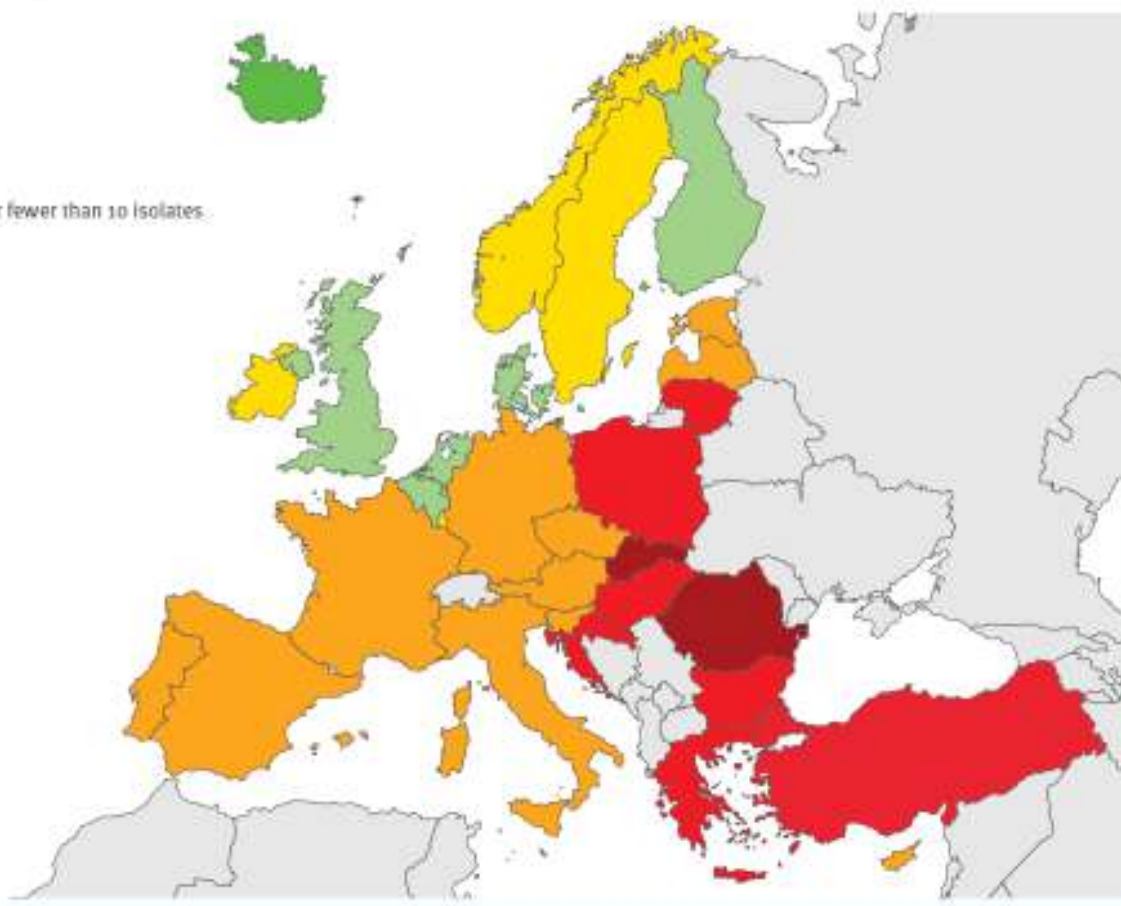
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Türkiye: % 30
AB Ort: % 8.1

İnvaziv *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye, 2015

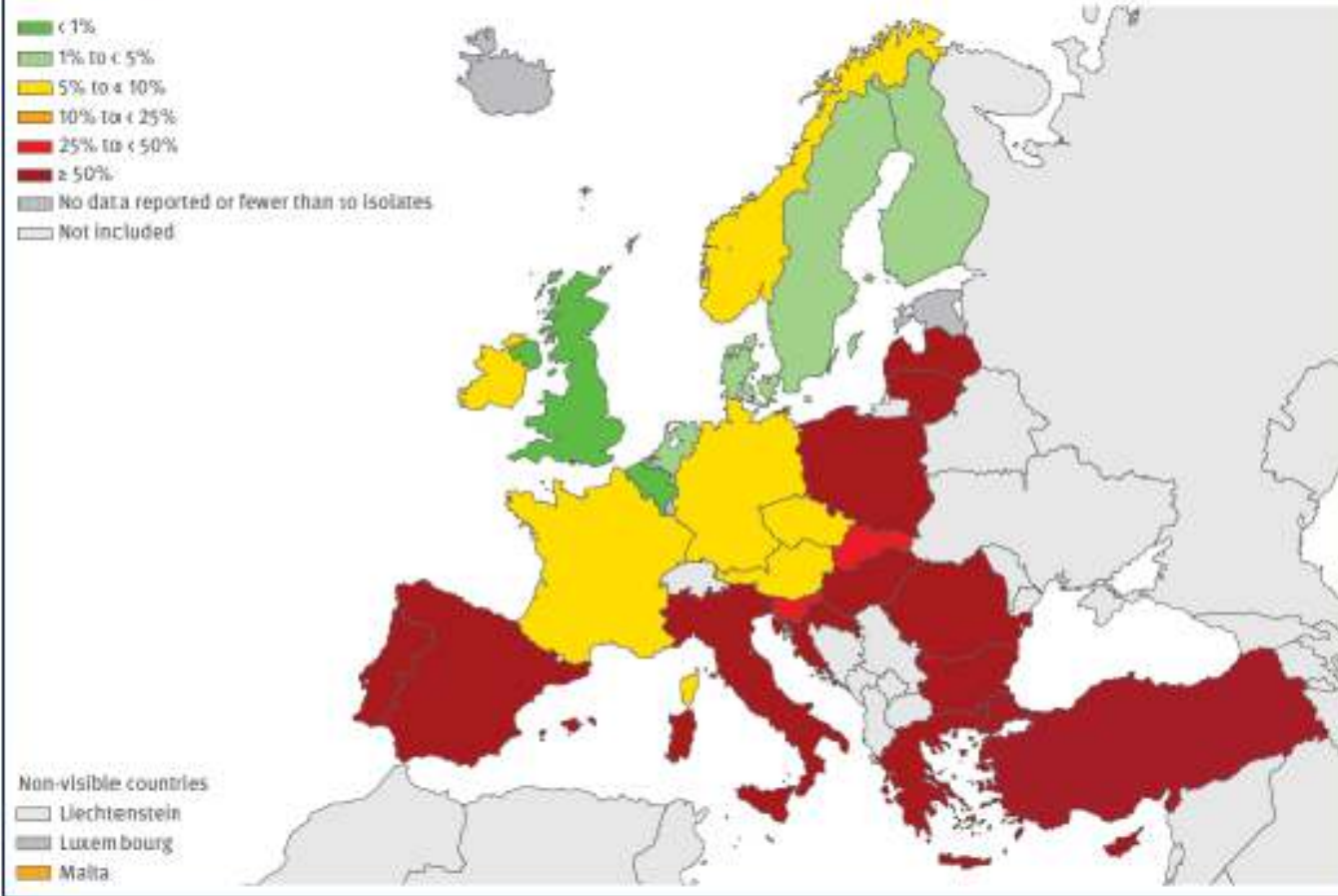
Figure 3.15. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



Türkiye: % 32
AB Ort: %17.8

İnvaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye, 2015

Figure 3.19. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015

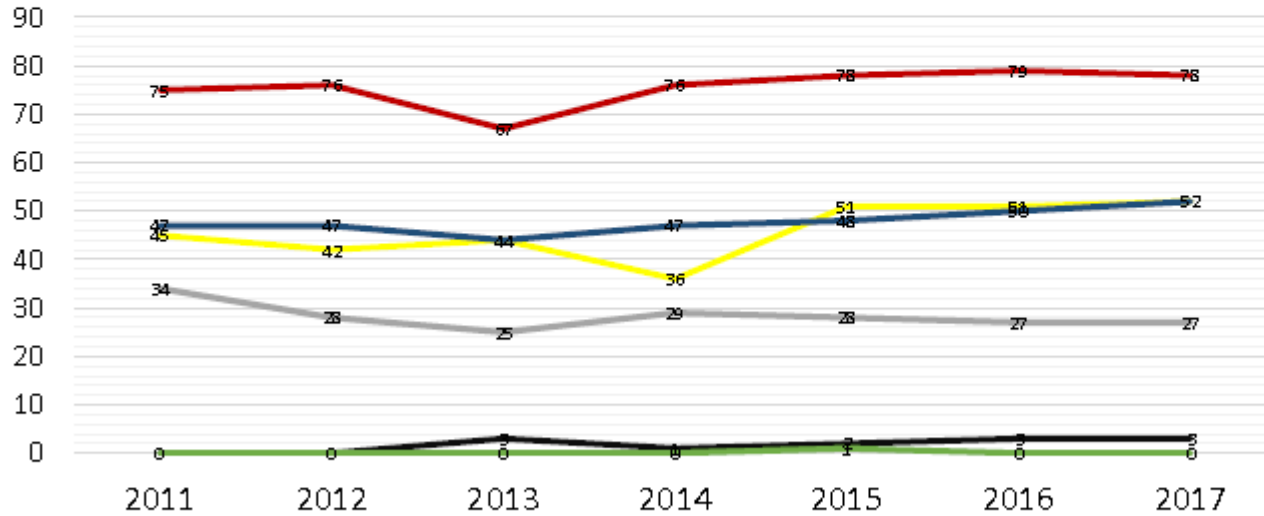


Türkiye: % 89

Türkiye’de direnç oranları

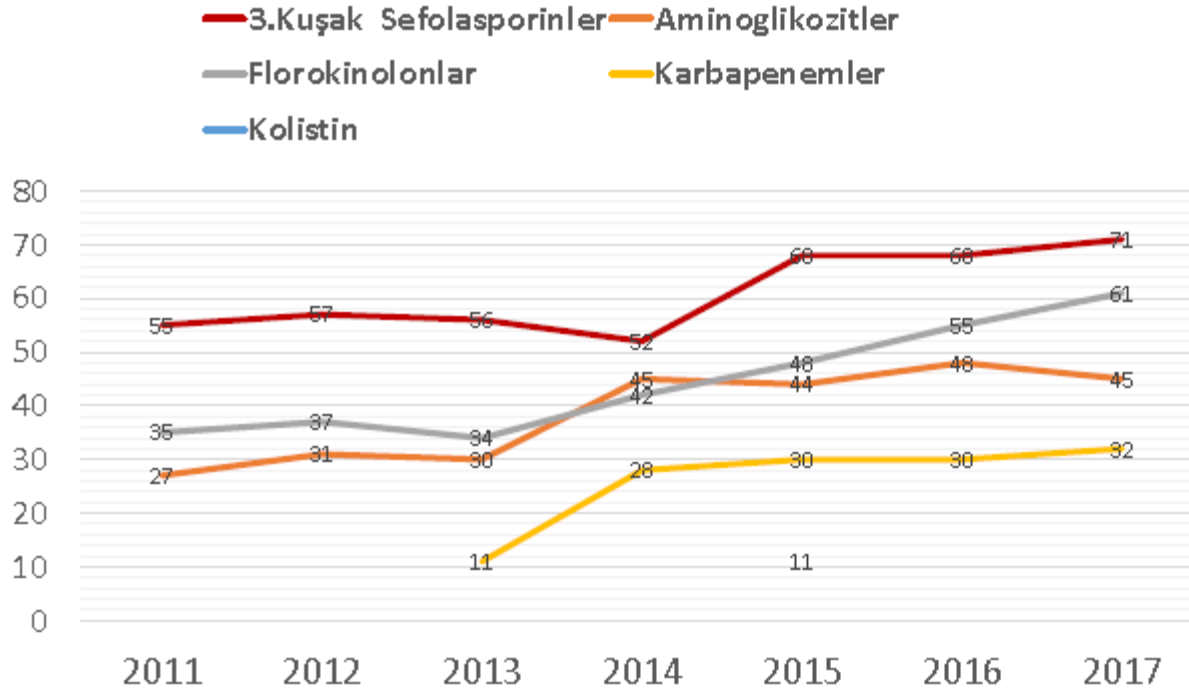


- Amino- penisilinler
- Aminoglikozitler
- Karbapenemler
- 3.Kuşak Sefalosporinler
- Florokinolonlar
- Kolistin



İnvaziv *E. coli*
izolatlarının
yıllara göre
direnç
yüzdeleri (yıllık
ortalama 3270 izolat)

Türkiye’de direnç oranları



İnvaziv *Klebsiella*

pneumoniae

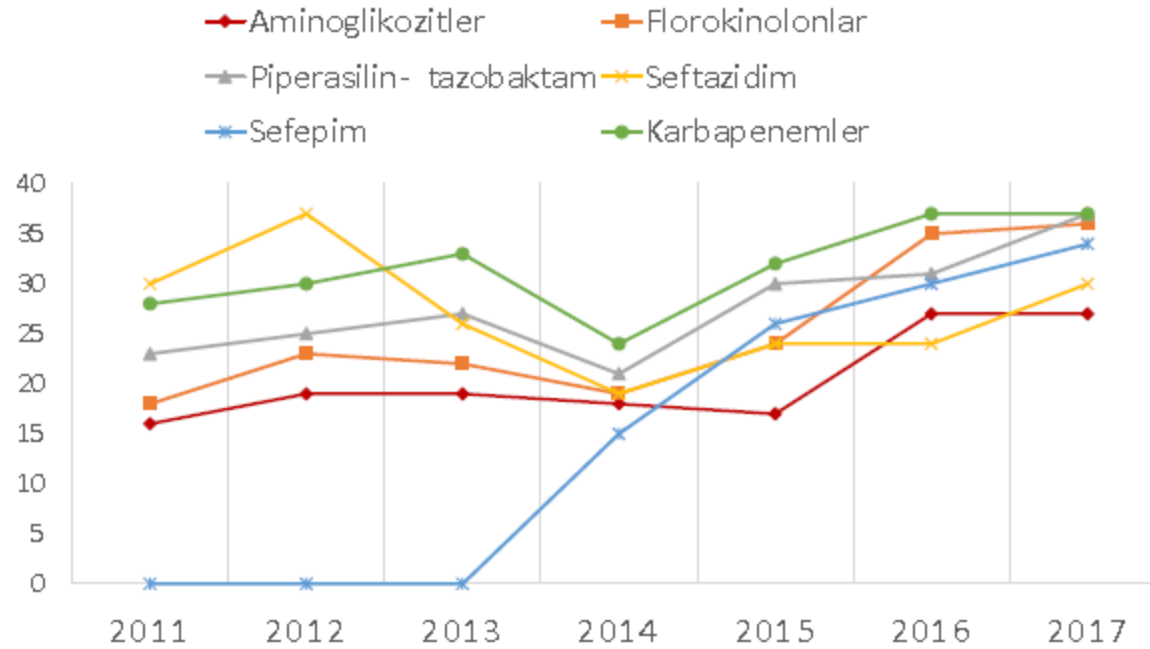
izolatlarının yıllara

göre direnç

yüzdeleri (yıllık

ortalama 2000 izolat)

Türkiye'de direnç oranları



İnvaziv *P.*

aeruginosa

izolatlarının

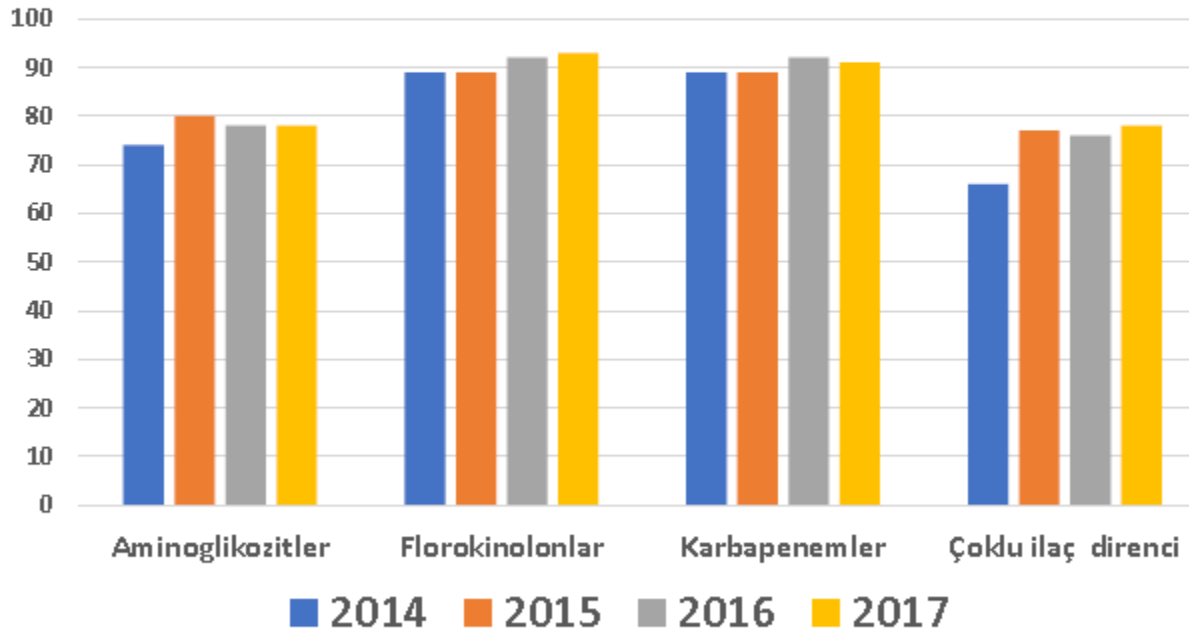
yıllara göre

direnç yüzdeleri

(yıllık ortalama 1100

izolat)

Türkiye'de direnç oranları



İnvaziv

Acinetobacter

spp. direnç

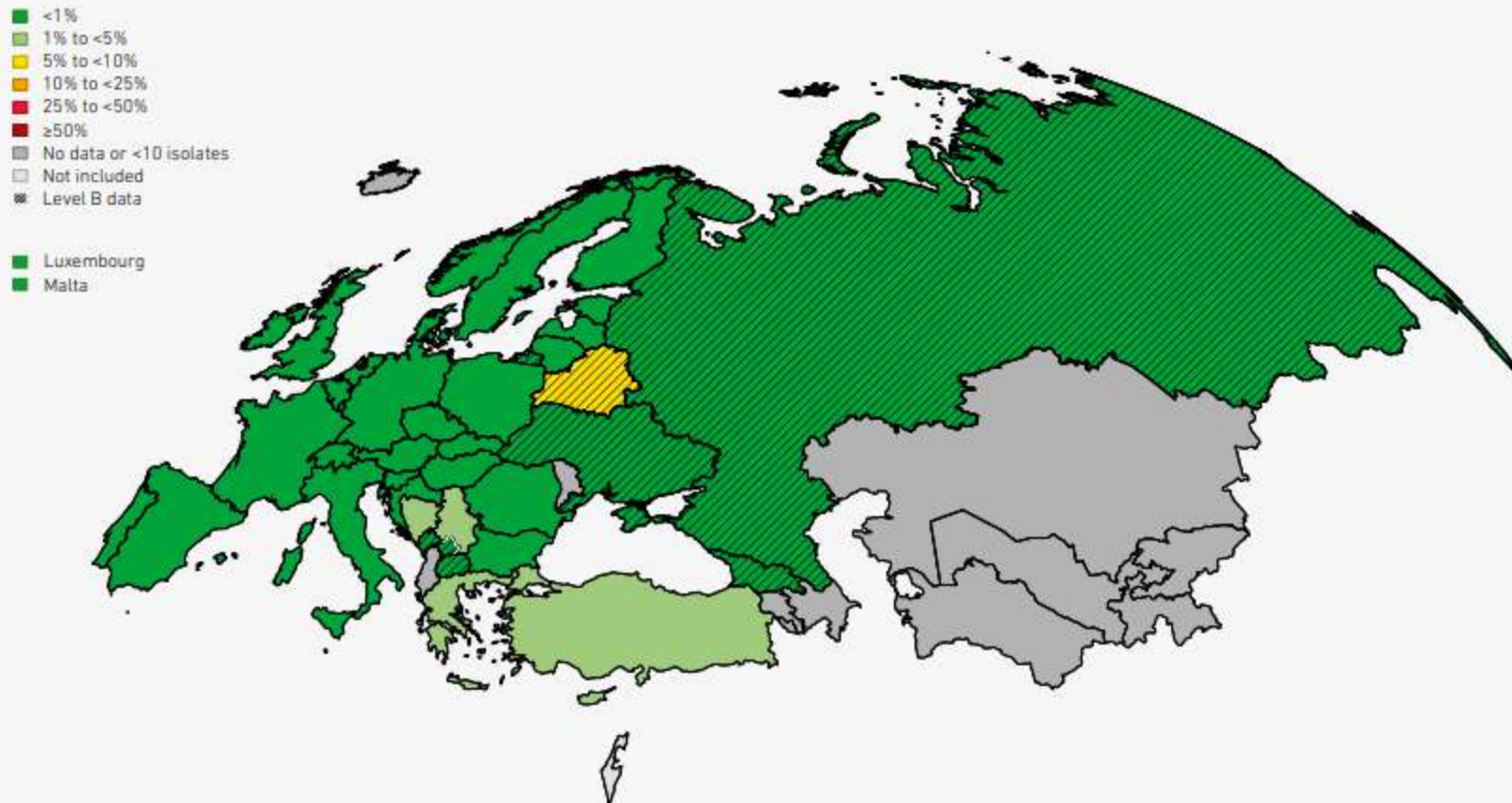
oranlarının

yıllara göre

yüzdesi (yıllık

ortalama 1500-2000
izolat)

İnvazif *E.coli* izolatlarında karbapenem direnci (2017)



Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. See section 4.2 for more information about levels of evidence, which are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, the former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999)).

Data sources: 2017 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2018) and 2017 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2018).

Invazif *Klebsiella pneumoniae* karbapenem direnci -2017

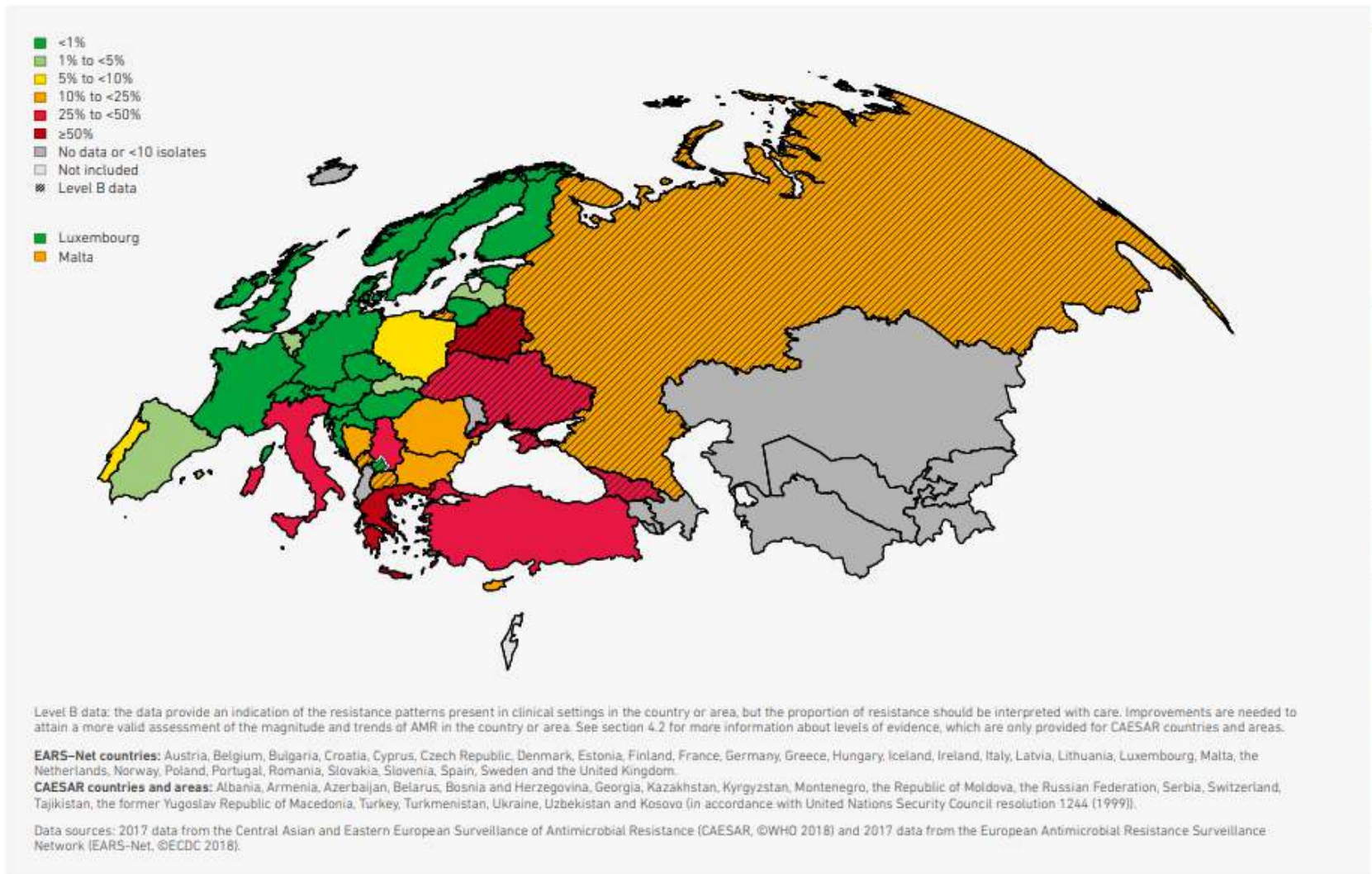
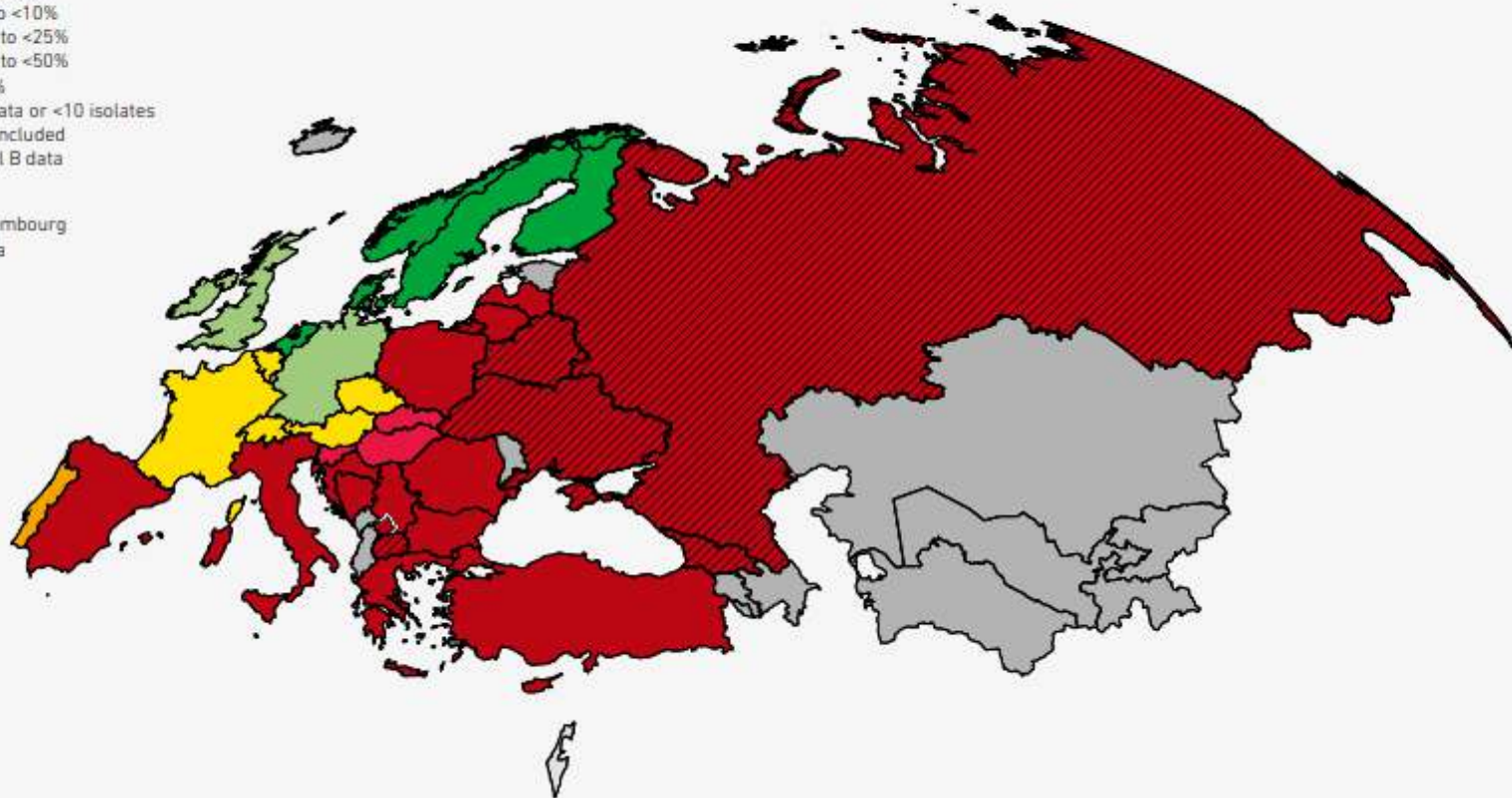


Fig. 7.4 Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2017

Table 5.46 Percentages of resistance for *E. coli* and *K. pneumoniae* among blood and CSF isolates in Turkey, 2017

Antibiotic (group)	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Amoxicillin/ampicillin (R) ^a	3652	78	NA	NA
Amoxicillin-clavulanic acid (R)	3110	59	1980	72
Piperacillin-tazobactam (R)	4022	22	2998	58
Cefotaxime/ceftriaxone (R) ^b	4059	52	2880	71
Cefotaxime/ceftriaxone (I+R) ^b	4059	53	2880	72
Ceftazidime (R)	3701	44	2803	69
Ertapenem (R)	3818	6	2815	43
Imipenem/meropenem (R) ^c	4321	3	3165	32
Imipenem/meropenem (I+R) ^c	4321	4	3165	38
Gentamicin/tobramycin (R) ^d	4083	27	2991	45
Amikacin (R)	4218	2	3060	19
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin (R) ^e	4022	52	3009	61
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin (I+R) ^e	4022	60	3009	66
Multidrug resistance (R) ^f	3755	19	2821	39

Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp 2017



Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. See section 4.2 for more information about levels of evidence, which are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, the former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999)).

Data sources: 2017 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2018) and 2017 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2018).

Table 5.48 Percentages of resistance for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in Turkey, 2017

Antibiotic (group)	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Resistance (%)	N	Resistance (%)
Piperacillin-tazobactam (R)	1491	37	NA	NA
Ceftazidime (R)	1481	30	NA	NA
Cefepime (R)	1541	34	NA	NA
Imipenem/meropenem (R) ^a	1552	37	2540	91
Imipenem/meropenem (I+R) ^a	1552	44	2540	92
Gentamicin/tobramycin (R) ^b	1519	27	2558	78
Amikacin (R)	1540	19	2481	71
Ciprofloxacin/levofloxacin (R) ^c	1525	36	2505	93
Multidrug resistance (R) ^d	1279	32	2421	78

NA: not applicable.

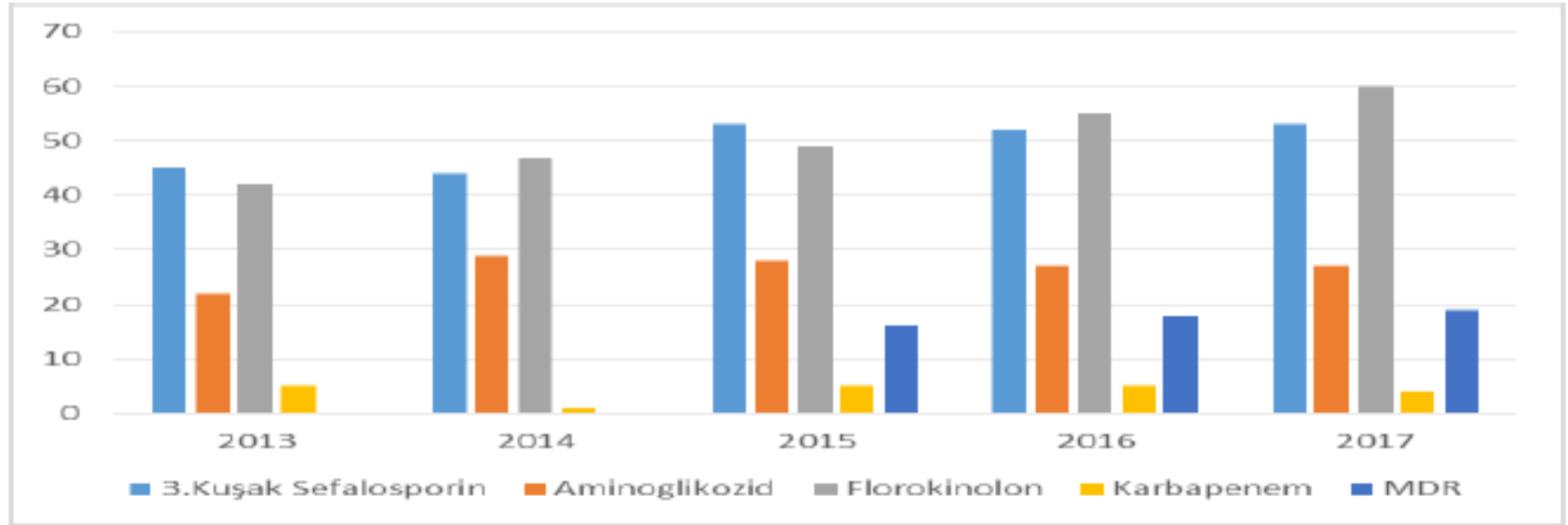
^a Imipenem and meropenem are indicators for the group of carbapenems.

^b Gentamicin and tobramycin are indicators for the group of aminoglycosides.

^c Ciprofloxacin and levofloxacin are indicators for the group of fluoroquinolones.

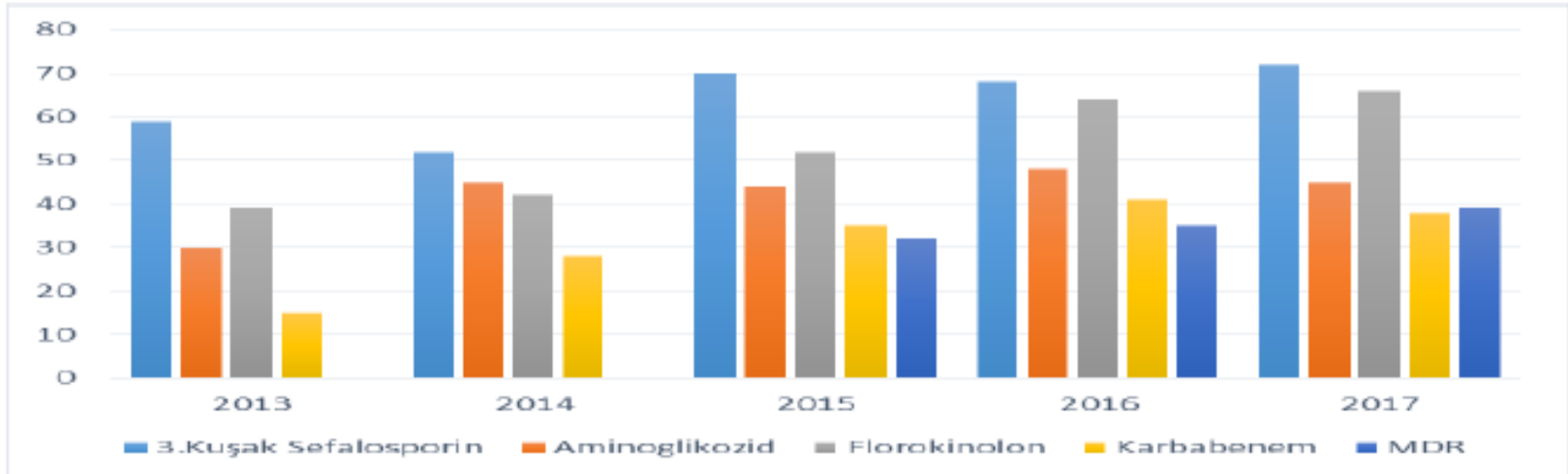
^d For *P. aeruginosa*, multidrug resistance is defined as resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacin/levofloxacin, gentamicin/tobramycin and imipenem/meropenem. For *Acinetobacter* spp., multidrug resistance is defined as resistance to ciprofloxacin/levofloxacin, gentamicin/tobramycin and imipenem/meropenem. Isolates with missing data on one or more of the groups were excluded in the calculation of multidrug resistance.

İnvazif *E.coli* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



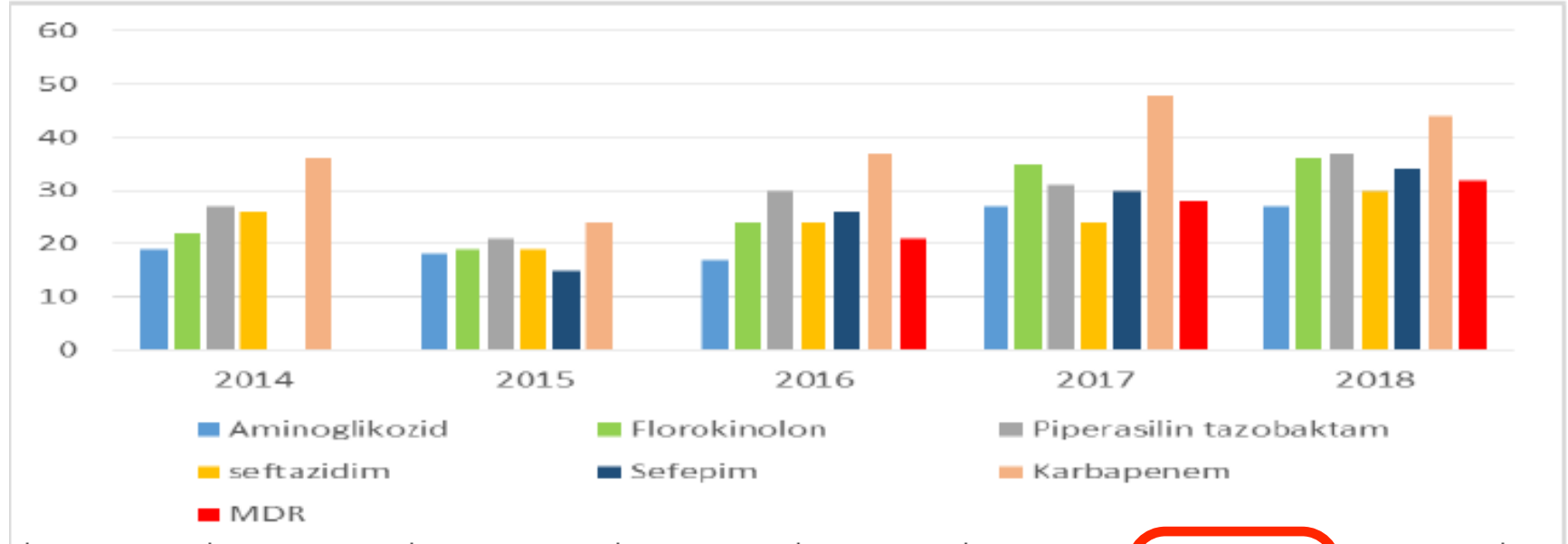
	3.Kuşak Sefalosporin	Aminoglikozid	Florokinolon	Karbapenem	MDR
2013 (n:3286)	45	22	42	5	0
2014 (n:2794)	44	29	47	1	0
2015 (n:4159)	53	28	49	5	16
2016 (n:3988)	52	27	55	5	18
2017 (n:4459)	53	27	60	4	19

İnvazif *K.pneumoniae* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



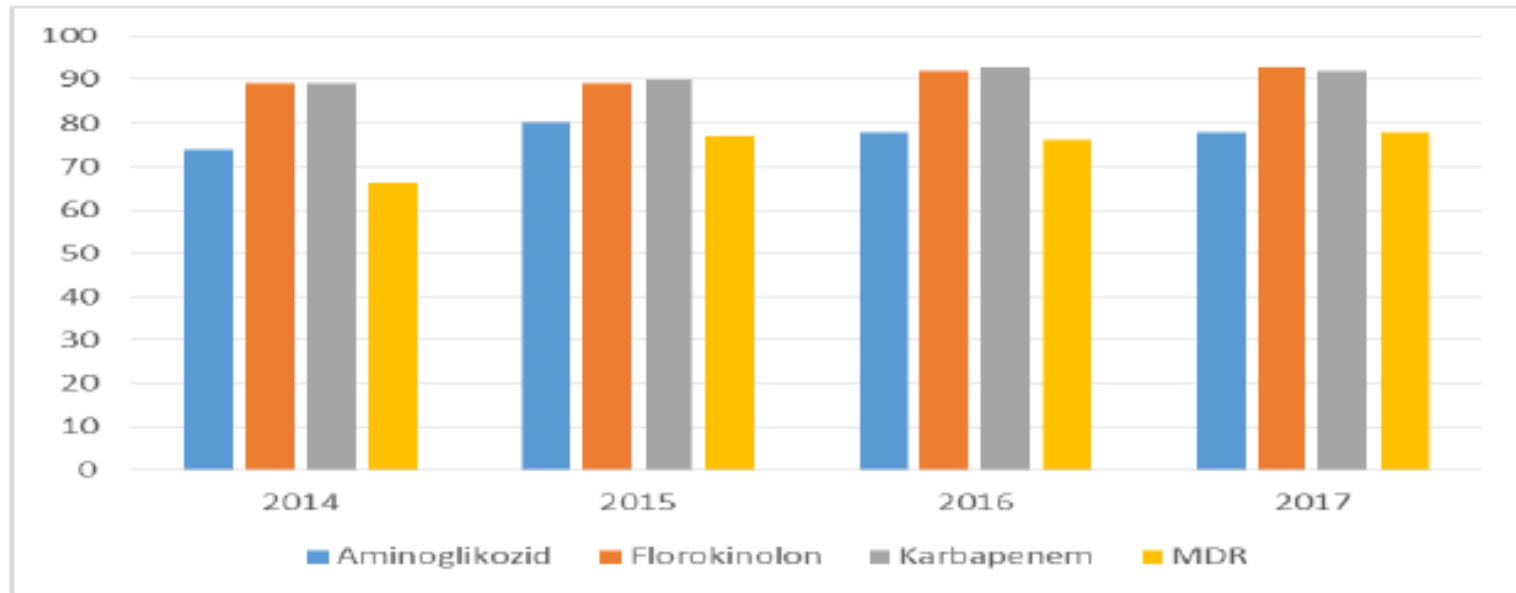
	3.Kuşak Sefalosporin	Aminoglikozid	Florokinolon	Karbabenem	MDR
2013 (n:1635)	59	30	39	15	0
2014 (n:1617)	52	45	42	28	0
2015 (n:2570)	70	44	52	35	32
2016 (n:2916)	68	48	64	41	35
2017 (n:3232)	72	45	66	38	39

İnvazif *P. aeruginosa* Yıllara Göre direnç yüzdeleri



	Aminoglikozid	Florokinolon	Piperasilin taze baktam	seftazidim	Sefepim	Karbapenem	MDR
2013 (n:1123)	19	22	27	26	0	36	0
2014 (n:987)	18	19	21	19	15	24	0
2015 (n:1344)	17	24	30	24	26	37	21
2016 (n:1332)	27	35	31	24	30	48	28
2017 (n:1605)	27	36	37	30	34	44	32

İnvazif *Acinetobacter* spp. İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



	Aminoglikozid	Florokinolon	Karbapenem	MDR
2014 (n:1482)	74	89	89	66
2015 (n:2418)	80	89	90	77
2016 (n:2463)	78	92	93	76
2017 (n:2620)	78	93	92	78



12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri

01-03 Nisan 2016, Askeri Müze - Harbiye / İstanbul

P-91

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE *ACINETOBACTER* VE *PSEUDOMONAS* İZOLATLARINDA KARBAPENEM DİRENCİ

Cennet Rağbetli¹, Hüseyin Güdücüoğlu¹, Barış Otlu², Mehmet Parlak¹, Nafia Canan Gürsoy²,
Yasemin Bayram¹

¹| Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

²| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

- Nisan 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında imipenem veya meropenem dirençli 51 *A. baumannii* ve 51 *P. aeruginosa* izolatu
- 102 izolatu hiç birinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilmemiştir.
- ***A. baumannii*** izolatlarının tamamında en az bir gen bölgesi pozitif olmak üzere %98'i OXA-51, %77'si OXA-23 ve %4'ünde SPM geni pozitif
- %77 oranında OXA-23 ile OXA-51,
- %4 oranında OXA-23, OXA-51 ile SPM birlikteliği saptanmıştır.
- ***P. aeruginosa*** izolatlarında ise OXA-51 %18 ve OXA-10 ise %14 oranında

VIM-1, VIM-2, and GES-5 Carbapenemases Among *Pseudomonas aeruginosa* Isolates at a Tertiary Hospital in Istanbul, Turkey

Gülşah Malkoçoğlu,¹ Elif Aktaş,¹ Banu Bayraktar,¹ Barış Otlu,² and Mehmet Emin Bulut¹

- Haziran 2011 – Ağustos 2015
- 1,122 *P. aeruginosa* izolatu
- 185 (16.4%) karbapenem dirençli
- 84 izolat çalışmaya alınmış
- 3 izolatta (3.5%) karbapenemaz (+)
 - 2 izolat blaVIM
 - 1 izolat blaGES
- Diğer genler (blaIMP, blaKPC, blaNDM, blaOXA-48) saptanmamış.

- 2005 yılına kadar, ülkemizdeki *A.baumannii* suşları arasında görülen karbapenem dirençleri sporadik
- Ağustos 2005'ten sonra yoğun bakım ünitelerinde karbapeneme dirençli *A.baumannii* suşlarının izolasyon hızında artış

Intern J Antimicrob Agents. 2010;36: 114– 8.

- 2005- 2006 yılları arasında Yoğun bakım ünitesinden kaynaklanan çoklu antibiyotik dirençli OXA-23 üreten *A.baumannii* salgını

FEMS Microbiol Let. 2008; 282: 214– 8.

- Sonraki yıllarda da *A.baumannii* salgınları devam etmiş, hastanelerimizin bir çoğunda endemik hale gelmiştir.

Characterization of Resistance Genes and Polymerase Chain Reaction-Based Replicon Typing in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Fatma Erdem,¹ Oral Oncul,² and Zerrin Aktas³

- 2012 -2016 at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty
- 50 Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*
- **%86** (n = 43/50) OXA-48
- **%14** (n = 7/50) NDM
- Diğer genler saptanmamış.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
GRAM NEGATİF ENTERİK BAKTERİLERDE
KARBAPENEMAZ VARLIĞININ VE TİPLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Doç. Dr. Haydar KUTLU

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIP FAKÜLTESİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet UŞ

2016-ANKARA

- 112 bakteriyel izolat
 - *K. pneumoniae* (% 70,5), *E. coli* (% 13,4),
E. cloacae (% 8,9), *E. aerogenes* (% 3,6)
ve *K. oxytoca* (% 3,6)
- 83 izolatta (% 74,1) tek başına OXA-48
- 7 izolatta (% 6,3) OXA-48+ VIM
- 9 izolatta (% 8) VIM
- 2 izolatta (% 1,8) NDM

**Bir Üniversite Hastanesinde 2010-2014 Yılları
Arasında İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Türlerinin
Karbapenemaz Genlerinin Araştırılması ve
Moleküler Epidemiyolojisinin Belirlenmesi***

Investigation of Carbapenemase Genes and Molecular
Epidemiology of *Enterobacteriaceae* Strains Isolated between
2010-2014 in a University Hospital

Hüseyin Haydar KUTLU^{1,2}, Ebru US^{2,3}, Alper TEKELİ²

2010-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 112 *Enterobacteriaceae* izolatı

- *Klebsiella pneumoniae* (n= 79, %70.5)
- *Escherichia coli* (n= 15, %13.4)
- *Enterobacter cloacae* (n= 10, %8.9)
- *Enterobacter aerogenes* (n= 4, %3.6)
- *Klebsiella oxytoca* (n= 4, %3.6)

- İzolatlarda en sık olarak *blaOXA-48* geninin varlığı saptanmıştır.

- İzolatların 83 (%74.1) tanesinde *blaOXA-48*
- 7 (%6.3) tanesinde ise *blaOXA-48+blaVIM*
- İkinci sıklıkta *blaVIM* 9 (%8) izolatta
- *blaNDM* geni 2 (%1.8) izolatta

2010-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 112 *Enterobacteriaceae* izolatı

Tablo 1. Karbapenemaz Genlerinin Türler Arasında Dağılımı

	OXA-48		VIM		NDM		OXA-48 +VIM	
	+	-	+	-	+	-	+	-
<i>K. pneumoniae</i>	64 %81	15 %19	5 %6.3	74 %93.7	2 %2.5	77 %97.5	4 %5.1	75 %94.9
<i>E. coli</i>	14 %93.3	1 %6.7	2 %13.3	13 %86.7	0 %0	15 %100	2 %13.3	13 %86.7
<i>E. cloacae</i>	6 %60	4 %40	2 %20	8 %80	0 %0	10 %100	1 %10	9 %90
<i>E. aerogenes</i>	2 %50	2 %50	0 %0	4 %100	0 %0	4 %100	0 %0	4 %100
<i>K. oxytoca</i>	4 %100	0 %0	0 %0	4 %100	0 %0	4 %100	0 %0	4 %100
p	p= 0.117		p= 0.367		p= 1.0		p= 0.570	

PS037-TÜRKİYE'DE 18 MERKEZDEN 2014 YILI İÇİNDE İZOLE EDİLEN
KARBAPENEM DİRENÇLİ *E.coli* ve *K.pneumoniae* İZOLATLARINDA
KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
OXA-48	17	89,5	105	86,3	122	87,1
NDM	1	5,3	8	6,3	9	6,2
VIM	0	0	4	3,2	4	2,8
IMP	0	0	2	1,6	2	1,4
OXA- 48+NDM	0	0	3	2,4	3	2,1
OXA-48+ VIM	1	5,3	3	2,4	4	2,8
VIM+ NDM	0	0	1	0,8	1	0,7

PS037 Çakar A, Akyön Yılmaz Y, Gür D ve EUSCAPE-Türkiye Çalışma
Grubu**

KLİMUD 2015

Türkiye’de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması*

Aslı ÇAKAR¹, Yakut AKYÖN¹, Deniz GÜR¹, Onur KARATUNA², Dilara ÖĞÜNÇ³,
Betil ÖZHAK BAYSAN³, Nilay ÇÖPLÜ⁴, Mustafa ÇAĞATAY⁴, Abdullah KILIÇ⁵,
Mehmet BAYSALLAR⁵, Zahir BAKICI⁶, Cem ÇELİK⁶, Zeynep GÜLAY⁷, Şöhret AYDEMİR⁸,
Alper TÜNGER⁸, Hüseyin KILIÇ⁹, Barış Derya ERÇAL⁹, Zulal AŞÇI TORAMAN¹⁰,
Yasemin ZER¹¹, Ayşe BÜYÜKTAŞ¹¹, Selma AY¹², Zerrin AKTAŞ¹³, Çiğdem KAYACAN¹³,
Gülçin BAYRAMOĞLU¹⁴, Faruk AYDIN¹⁴, Devrim DÜNDAR¹⁵, Ufuk HASDEMİR¹⁶,
Ramazan AYAŞ¹⁶, Keramettin YANIK¹⁷, Murat GÜNAYDIN¹⁷, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU¹⁸,
Mehmet PARLAK¹⁸

Türkiye'de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması*

- Kasım 2013 – Mayıs 2014 arasında her merkezden karbapeneme dirençli ilk 10 izolat → Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.
- Karbapenemaz üretimi şüpheli toplam **155 köken** için multipleks PZT (IMP, VIM, NDM, KPC, OXA-48)
- *Escherichia coli*, n=21 (%13.5) gen pozitif: 19/21 (%90.5)
- *K. pneumoniae*, n=134 (%86.5) 124/134 (%92.5)
- 143/155 (%92.3)

Türkiye’de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması*

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Toplam
Karbapenemaz geni	n (%)	n (%)	n (%)
OXA-48	18 (94.7)	103 (83.1)	121 (84.6)
NDM	1 (5.3)	8 (6.5)	9 (6.3)
VIM	0	4 (3.2)	4 (2.8)
IMP	0	2 (1.6)	2 (1.4)
OXA-48 + NDM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
OXA-48 + VIM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
VIM + NDM	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Toplam	19 (100)	124 (100)	143 (100)



P-90

EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli¹ , Seda Uçal¹ , Meral Biçmen² , Ayriz Tuba Gündüz³ , Burak Ekrem Çitil⁴ , Hörü Gazi⁵ , Feriha Çilli⁶ , İlhan Afşar⁷ , İlknur Kaleli⁸ , Nisel Özkalay⁹ , Recep Keşli¹⁰ , Reyhan Yiş¹¹ , Deniz Gür¹² , Zeynep Gülay¹²

EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli¹ , Seda Uçal¹ , Meral Biçmen² , Ayriz Tuba Gündüz³ , Burak Ekrem Çitil⁴ , Hörü Gazi⁵ , Feriha Çilli⁶ , İlhan Afşar⁷ , İlknur Kaleli⁸ , Nisel Özkalay⁹ , Recep Keşli¹⁰ , Reyhan Yiş¹¹ , Deniz Gür¹² , Zeynep Gülay¹²

- Ege Bölgesi'ndeki 11 hastaneden karbapeneme dirençli 164 köken (Eylül 2015 – Ocak 2016)
 - *Klebsiella pneumoniae* (n=156)
 - *Escherichia coli* (n=4)
 - *Enterobacter* spp. (n=3)
 - *Serratia marcescens* (n=1)

EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli¹, Seda Uçal¹, Meral Biçmen², Ayriz Tuba Gündüz³, Burak Ekrem Çitil⁴, Hörü Gazi⁵,
Feriha Çilli⁶, İlhan Afşar⁷, İlknur Kaleli⁸, Nisel Özkalay⁹, Recep Keşli¹⁰, Reyhan Yiş¹¹, Deniz Gür¹²,
Zeynep Gülay¹²

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Diğer	Toplam
Karbapenemaz geni	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OXA-48	3 (75.0)	69 (44.2)	3 (100)	75 (46.0)
NDM	1 (25.0)	26 (16.7)	0	27 (16.6)
KPC	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
VIM	0	0	0	0
IMP	0	0	0	0
OXA-48 + NDM	0	60 (38.5)	0	60 (36.8)
Toplam	4 (100)	156 (100)	3 (100)	163 (100)

Interhospital Spread of Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae* in the Aegean Region of Turkey

Ayşe Nur San¹, Reyhan Yiş², İlhan Afşar³, Fatma Feriha Çilli⁴, Ayriş Tuba Gündüz⁵, Nisel Yılmaz⁶, Recep Keşli⁷, Hürü Gazi⁸, Murat Telli^{9*}, Zeynep Gülay¹

¹Dokuz Eylül University, ²Bozyaka Training and Research Hospital, ³Atatürk Training and Research Hospital, ⁴Ege University, ⁵Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, ⁶Tepecik Training and Research Hospital, ⁷Afyon Kocatepe University, ⁸Celal Bayar University, ⁹Adnan Menderes University (*writer as coordinator of the study)

- Ege bölgesinde 8 hastaneden **140 adet karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatu**
- 3 (% 2,1) *E.coli*
- 137 (% 97,9) *K.pneumoniae*
- 85 izolatta tek tip (***bla*OXA-48:% 40; *bla*NDM: % 20; *bla*KPC: % 0.7)**)
- 55 izolat (**% 39.3) OXA-48+NDM**)
- *bla*IMP ve *bla*VIM genleri saptanmadı
- *E. coli* izolatları arasında 1 tanesi *bla*NDM pozitif, enzim tipi **NDM-5** , 2 tanesi *bla*OXA-48 pozitif



P-50

KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACAE* KÖKENLERİNİN KARBAPENEMAZ ENZİMLERİNİN FENOTİPİK YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

Melike Yaşar¹ , Feriha Çilli¹ , Söhret Aydemir¹ , Alper Tünger¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.



P-50

KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACAE* KÖKENLERİNİN KARBAPENEMAZ ENZİMLERİNİN FENOTİPİK YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

Melike Yaşar¹ , Feriha Çilli¹ , Söhret Aydemir¹ , Alper Tünger¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

- Ocak 2014 - 2016 tarihleri arasında soyutlanan toplam **53 izolat**
- %5,7'si *Escherichia coli*, %94,3'ü *Klebsiella spp.*
- %60,8'inde tek olarak **OXA-48**
- %37,7'sinde ise metallobetalaktamazların (MBL) OXA-48 ile birlikteliği
- %1,9'unda ise enzim tipi sınıflandırılmadı.

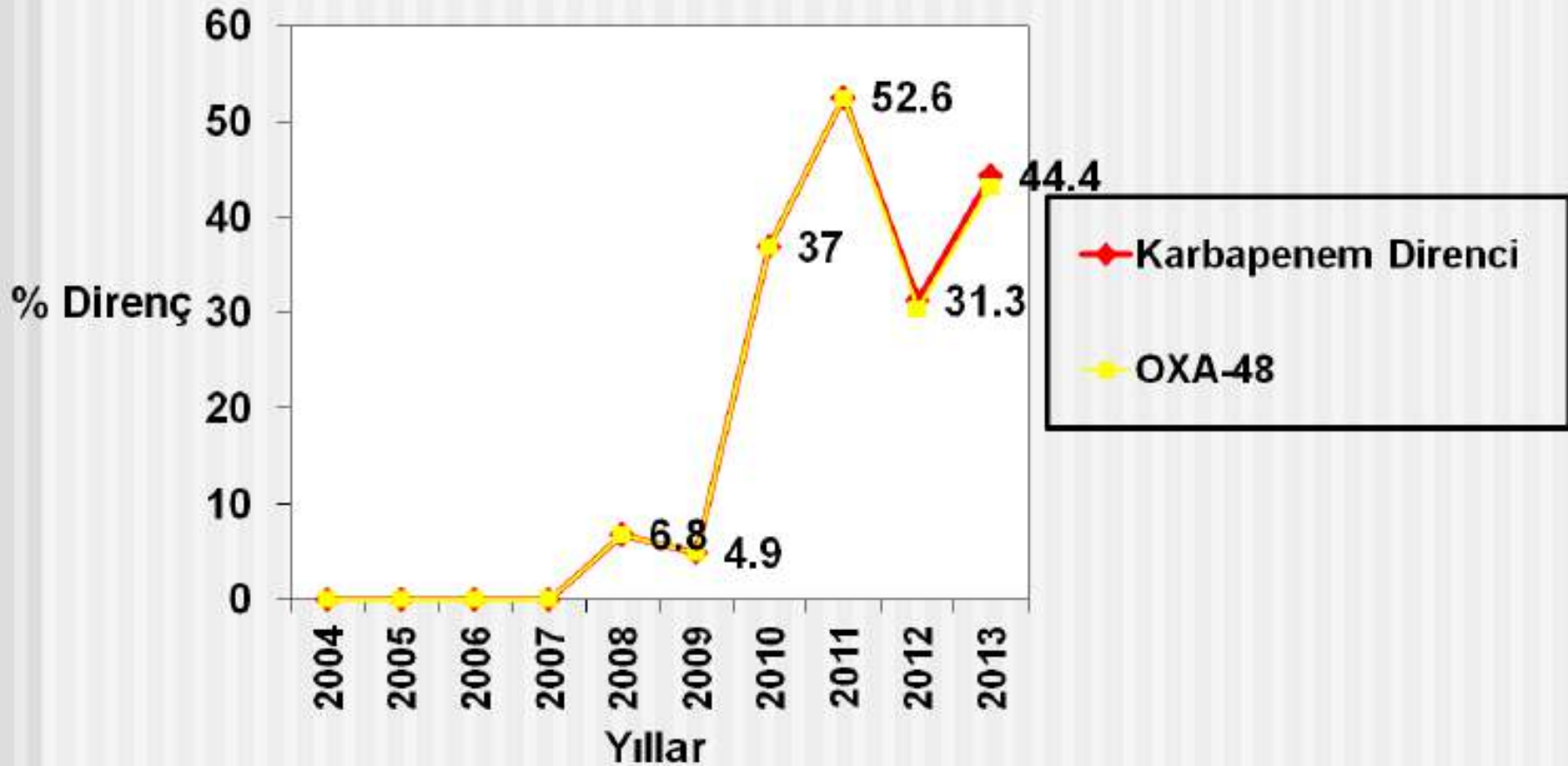
**Klinik *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında
Karbapenemaz Üretimini Saptanmasında
Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Fenotipik
Yöntemlerin Karşılaştırılması**

Comparison of Phenotypic Methods and Polymerase Chain
Reaction for the Detection of Carbapenemase Production in
Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates

Yamaç TEKİNTAŞ¹, Feriha ÇİLLİ², Bayrı ERAÇ³, Melike YAŞAR², Sabire Şöhret AYDEMİR²,
Mine HOŞGÖR LIMONCU³

- 2015-2016 yılları arasında izole edilen 54 *K.pneumoniae* izolatu
- 33 (%61,1) izolatta blaOXA-48
- 2 (%3,7) izolatta blaNDM
- 19 (%35,2) izolatta her iki gen birlikte
- İzolatların hiçbirinde blaIMP, blaVIM ve blaSIM genine rastlanmamıştır.

Kan Kùltùrlerinden üretilen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında Karbapenem Direnci ve OXA-48 Oranları (DEÜ 2004-2013)



SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- 2014 ilk izole ettiğimiz 51 Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*
- İzolatların 42 (%82,35) tanesinde blaOXA-48
- İzolatların hiçbirinde blaNDM, blaIMP, blaVIM ve blaKPC genine rastlanmamış

Dr Reyhan Yiş Yayınlanmamış veri

SB20 - 50

Karbapenemaz Üreten K. Pneumoniae İzolatlarının Hastanemizde Yayılımı: Moleküler Tiplendirme Ve Klonal İlişkinin Araştırılması

¹Reyhan Yiş, ²Ebru Demiray Gürbüz, ²Ayşe Nur Sarı Kaygısız, ²Zeynep Gülay

¹Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

MATERYAL VE METOD: Temmuz- Eylül 2014 tarihleri arasında hastanede yatarak takip edilen hastalardan soyutlanan toplam 32 adet Karbapenem dirençli K. pneumoniae izolatu çalışmaya alındı. Karbapenemaz tipleri (blaOXA-48, blaNDM, blaIMP, blaKPC, blaVIM ve blaGES) PCR ile araştırılırken, genetik ilişki PFGE yöntemi ile belirlendi.

BULGULAR: Tüm izolatlarda blaOXA48 geni pozitif olarak saptandı. Diğer karbapenemaz genleri bulunmadı. Hastanemizde Temmuz-Eylül ayları arasındaki yaklaşık 80 günlük bir sürede 32 farklı hastadan üretilen izolatların A-L olarak adlandırılan 10 farklı PFGE patemine sahip olduğu belirlendi. Bunlar arasında en fazla görülenler B (n=18) ve bununla yakın ilişkili B1 patemi (n=2) idi. Geriye kalan izolatlar, birbirinden farklı olan 11 tipe temsil edildi. Salgından sorumlu B pulsotipine sahip ilk izolatu Genel Yoğun Bakım ünitesinden kaynaklanarak yayılım göstermiş olduğu görüldü. Ömek tipine göre değerlendirildiğinde tüm trakeal aspirat ve kateter örneklerinde B pulsotipi gösterildi. Genel Yoğun Bakımdan kaynaklı dokuz izolattan yedisinde, Nöroloji Yoğun Bakım kaynaklı üç izolat ve Genel Cerrahi Servisi kaynaklı dört izolatu tamamında B pulsotipi saptandı.



Uluslararası
International
XXXVIIIth

Türk Mikrobiyoloji Kongresi
Turkish Microbiology Congress



Ulusal ve Uluslararası
Türk Mikrobiyoloji Kongresi
Ankara Mikrobiyoloji Derneği

Şişli Etfal Hastanesi Konferans Salonu, Ankara

4-8 Kasım
November 2018

SÖZEL BİLDİRİLER



International Association
of Microbiological Societies
Turkish Society of Microbiology
Türk Mikrobiyoloji Derneği



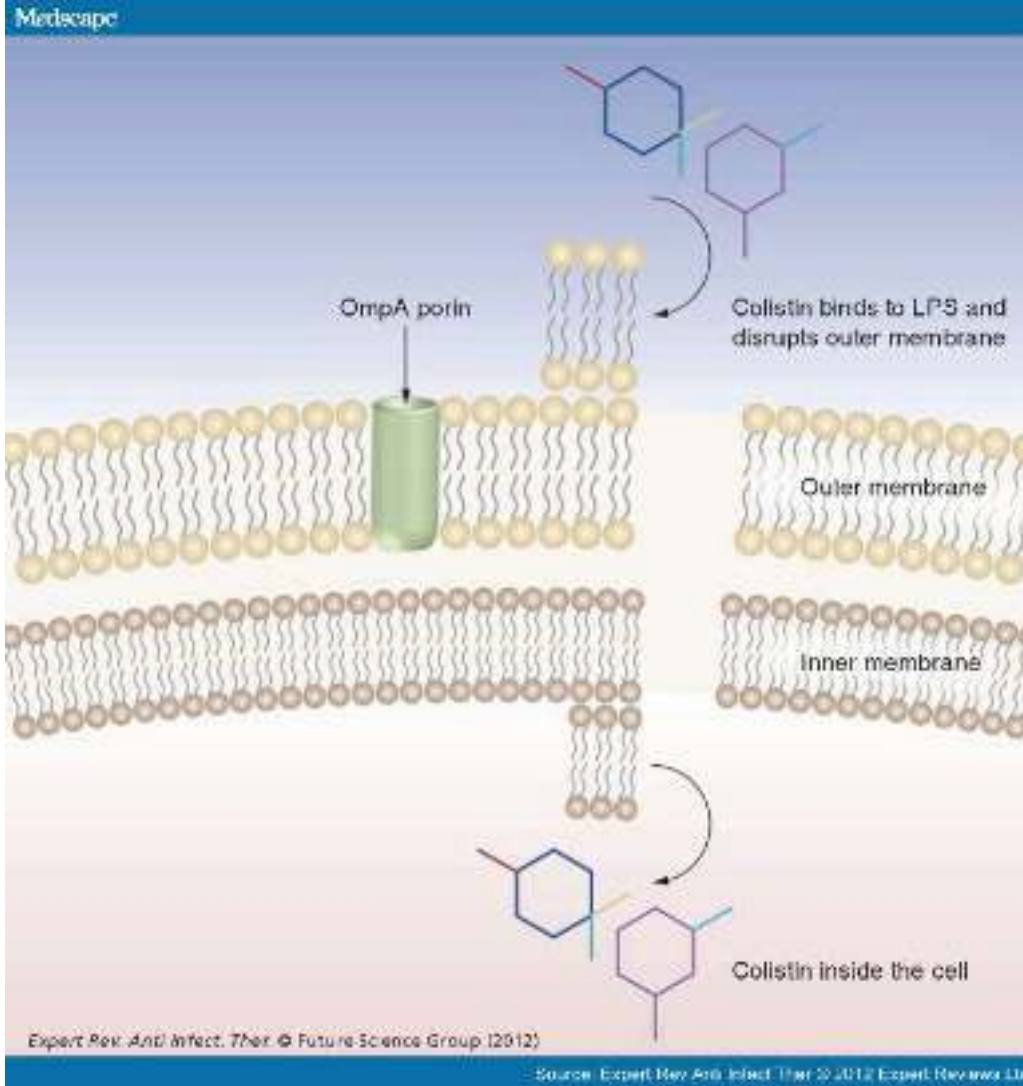
SS-215

KARBAPENEM DİRENÇLİ *K. PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA PLAZMİD ARACILI YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Reyhan Yiğit¹, Ayşe Nur Sarı Kaygısız², Zeynep Gülay²

- 2014 yılında izole edilen 32 ve 2015 yılında izole edilen 35 izolat olmak üzere toplam 67 adet Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*
- 2014 yılına ait 32 izolatın tamamında blaOXA48 geni pozitif
- 2015 yılı izolatlarının
 - 6 (%17,1) tanesinde blaNDM,
 - 10 (%28,6) tanesinde blaOXA48 geni tek başına pozitif
 - blaOXA-48, blaNDM birlikte pozitifliği 19 (%54,3) izolatta

KOLİSTİN



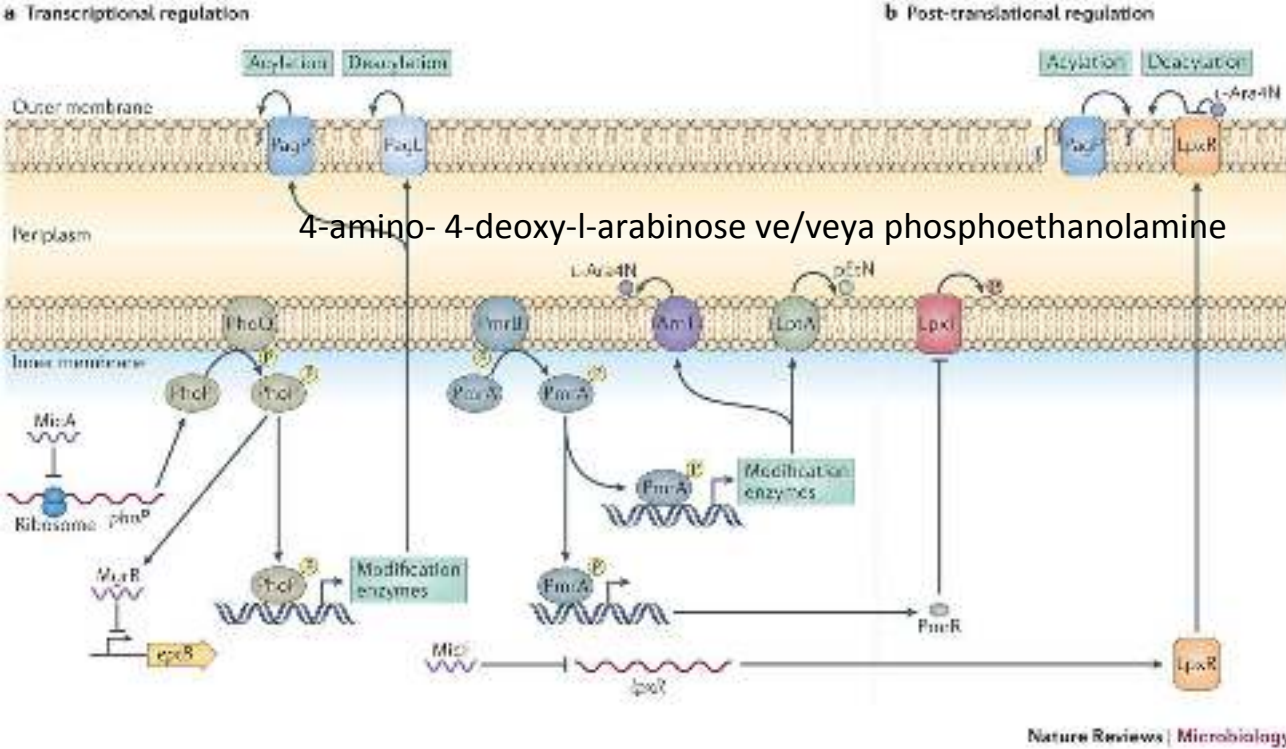
- Polimiksinler **katyonik yapıda polipeptit antibiyotikler**
- **1) Dış membranın yapısını bozar**
- Katyonik moleküller Gram-negatif organizmaların dış membranındaki LPS'leri stabilize eden Ca^{2+} ve Mg^{2+} iyonları ile yarışarak yer değiştirirler.
- Hücre duvarı lokal olarak zarar görür, Permiabilite artar, hücre ölümüne sebep olur.
- **2) anti-endotoksin etki**
- Gram negatiflerin LPS moleküllerinin Lipid A bölümüne bağlanarak endotoksin aktivitesini nötralize eder

- Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae ve çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi yüksek dirençli bakterilerin yayılmasıyla birlikte, **kolistin son çare** olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.
- Çok ilaca dirençli bakterilerde kolistin direncinin ortaya çıkması bu nedenle **önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunudur**

Int J Antimicrob Agents. 2017;49(5):526–35.

Curr Infect Dis Rep. 2017;19(11):38.

J Antimicrob Chemother. 2015;70(7):2133–43.



Kolistin Direnci

Negatif yükün pozitifleşmesi antibiyotığın hücreye bağlanmasını engeller

- En önemli mekanizma bakteri dış membranında **lipidA fosfat grupları yapısında oluşan çeşitli modifikasyonlar** negatif membran yükünün pozitive doğru değişmesi
- Bu modifikasyonda rol oynayan sistemler başlıca **PhoP/ PhoQ ve PmrA/PmrB** sistemleridir.
- Bu sistemler genellikle **çevresel bir faktör (antibiyotik kullanımı vb.) tarafından uyarılırlar**. Bu sistemlerde gelişen spesifik mutasyonlar LPS'yi modifiye eden genlerde ekspresyonun artmasına yol açarlar.

Kolistin Direnci

1. İntrensek Direnç

- *Burkholderia mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Brucella spp.*
- Tüm Gram pozitif bakteriler

2. Kazanılmış Direnç

LPS anyonik özelliğini değiştiren mutasyonlardan kaynaklanır.
En sık PmrB ve *mgrB* (düzenleyici genler) mutasyonu

- Mutasyonel kolistin direnci
- Transfer edilebilir kolistin direnci

1. Mutasyonel kolistin direnci

- LPS yapısındaki değişiklikler dahil, bakteriyel hücre yüzeyinin modifikasyonlarının bir sonucu
- *Klebsiella pneumoniae*'nin bazı izolatlarında polimiksinleri yakalayan veya bağlayan kapsüler polisakaritlerin kaybı
- **Kromozomal mutasyonlardan kaynaklanan direnç genellikle bakteriler arasında yatay olarak aktarılmaz**

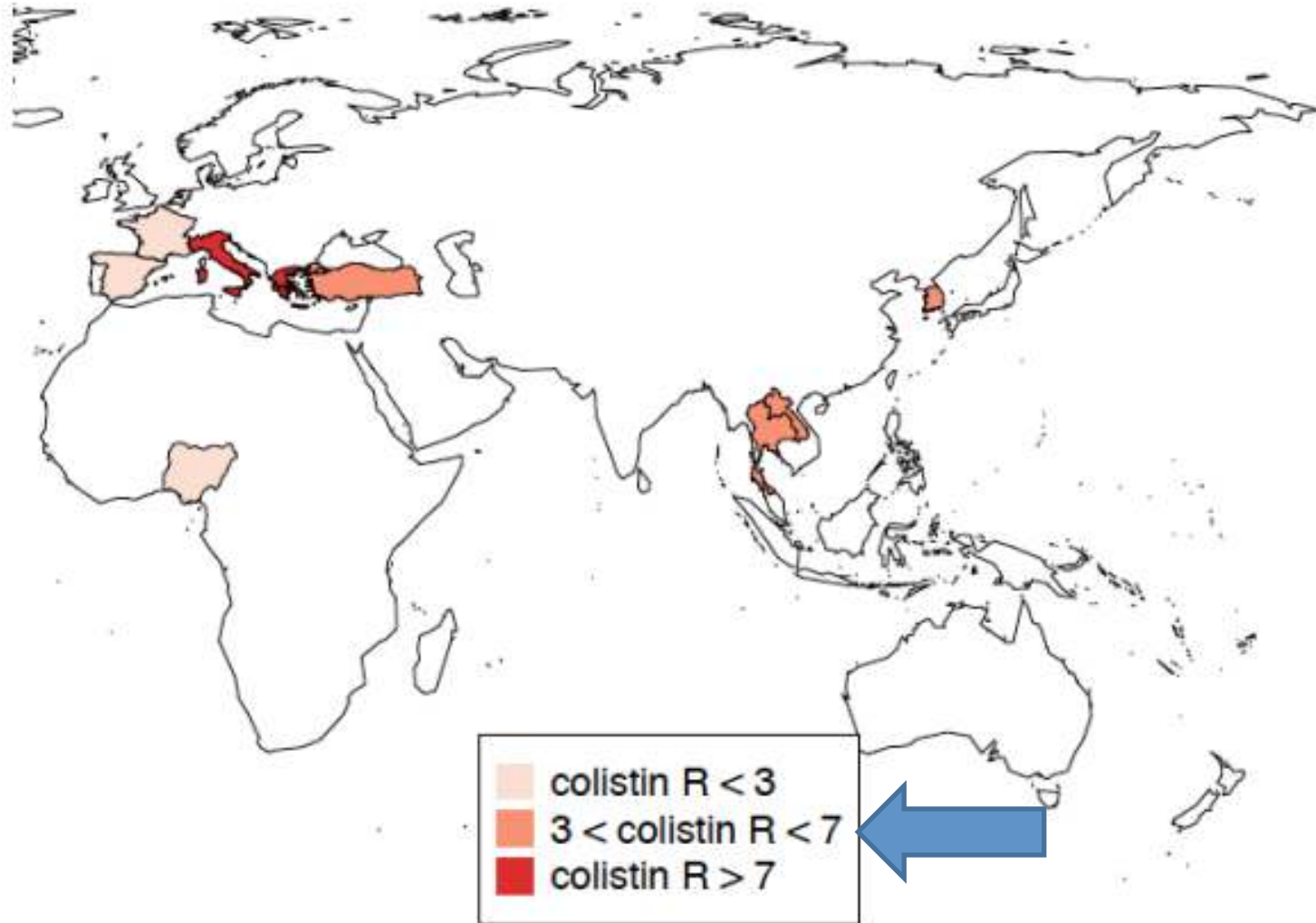
K.pneumoniae Kolistin Direnci Bildiren Ülkeler



Antibiotic susceptibility of 179 *K. pneumoniae*-KPC isolates (EuSCAPE-Italy)

ANTIBIOTIC	S		I		R	
	n°	%	n°	%	n°	%
Clprofloxacin	1	0.6	0	0	178	99.4
Amikacin	19	11.3	14	8.3	135	80.3
Ertapenem	0	0	0	0	179	100
Imipenem	0	0	6	3.4	173	96.6
Meropenem	0	0	1	0.6	178	99.4
Trimetho/Sulfa	32	17.8	0	0	147	82.2
Gentamicin	149	83.2	6	3.4	24	16.7
Colistin	103	57.0	0	0	76	43.0
Tigecycline	168	94.0	10	5.5	1	0.5

Klebsiella türlerinde Kolistin Direnci Artıyor!



HIGH RATE OF COLISTIN AND FOSFOMYCIN RESISTANCE AMONG CARBAPENEMASE- PRODUCING *ENTEROBACTERIACEAE* IN TURKEY

SERAP SÜZÜK YILDIZ^{1*}, BANU KAŞKATEPE², HÜSNIYE ŞİMŞEK¹ and
FATMA MUTLU SARIGÜZEL³

- Ocak 2017- Haziran 2018. Karbapenem dirençli 147 Enterobacteriaceae
- 134 *K. pneumoniae* (%91.16), 11 *E. coli* (%7.48), 1 *Enterobacter cloacae* (%0.68), 1 *Serratia marcescens* (%0.68).
- Kolistin direnci %76.19

Table I. Distribution of isolates according to their resistance properties

Bacteria	Number (%)	ESBL	AmpC	OXA-48	NDM-1	KPC	OXA-48 and NDM-1	OXA-48 and KPC
<i>K. pneumoniae</i>	134 (91.16)	26 (86.67)	5 (62.5)	115 (92.00)	3	1	13 (81.25)	1
<i>E. coli</i>	11 (7.48)	3 (10.00)	2 (25.00)	8 (6.4)			3 (18.75)	
<i>E. cloacae</i>	1 (0.68)	1 (3.33)	1 (12.5)	1 (0.8)				
<i>S. marcescens</i>	1 (0.68)			1 (0.8)				
Total	147	30 (20.41)	8 (5.44)	115 (78.23)	3 (2.04)	1 (0.68)	16 (10.88)	1 (0.68)

Note: ESBL: extended spectrum beta-lactamase; AmpC: ampC beta-lactamases; NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Rapid Emergence of Colistin Resistance and its Impact on Fatality among Health Care Related Infections

Mehtap Aydın¹, Önder Ergönül², Alpay Azap³, Hüseyin Bilgin⁵, Güle Aydın^{3,4}, Sema Alp Çavuş⁵, Yusuf Ziya Demiroğlu⁷, Hikmet Eda Çalışkan⁷, Osman Memikoğlu¹, Şirin Menekşe⁸, Şafak Kaya⁵, Nazlım Aktuğ Demir²⁰, İlkey Karaoğlu²¹, Seniha Başaran²², Çiğdem Hatipoğlu¹³, Şebnem Erdinç²³, Emel Yılmaz¹⁴, Ayhanım Tümtürk²⁵, Yasemin Tezer²⁵, Hamiyet Demirkaya¹⁶, Şule Eren Çakar¹⁷, Şiran Keske², Suda Tekin², Cem Yardımcı²⁸, Çağla Karakoç²⁹, Pınar Ergen³⁰, Özlem Azap¹⁶, Lutfiye Mühlazimoğlu⁵, Onur Ural³¹, Füsün Can²¹, Halis Akalın¹⁴ Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Health care related infections study group, Turkey.

- 2014-2015
- 20 merkez
- 1556 Gram-negative bloodstream infections
- *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*
- Karbapenem direnci *K. pneumoniae* (51.9%)
- Karbapenem direnci *E. coli* 10%
- Kolistin direnci *Klebsiella pneumoniae* 16.1% (2013- 6%)
- Kolistin direnci *A. baumannii* 2.1%, (2013- 6%)

Table I: Antibiotic Resistance Rates in 1556 Episodes of Healthcare-associated Gram-negative Bacteraemia

Species	No. (%) of isolates that were resistant to:				
	Carbapenems	Fluoroquinolones	Third generation Cephalosporins	Aminoglycosides	Colistin
<i>Acinetobacter baumannii</i> n=437	401 (91.8)	389 (89.0)	410 (93.8)	310 (70.9)	9 (2.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=416	216 (51.9)	266 (63.9)	320 (76.9)	200 (48.1)	67 (16.1)
<i>E.coli</i> n=339	34 (10.0)	189 (55.8)	203 (59.9)	103 (30.4)	3 (0.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=205	88 (42.9)	102 (49.8)	103 (50.2)	65 (31.7)	18 (8.8)
<i>Enterobacter cloacae</i> n=159	37 (23.3)	46 (28.9)	59 (37.1)	51 (32.1)	9 (5.7)

Multifloral outbreaks with colistin-resistant carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates responsible for bloodstream infections in Turkey

Arzu Inalçay¹, Franke Nordmann², Zeynep Gölçay³, M. Stament⁴, E. Akcaay⁵, Laurent Baudin⁶

¹University of Fribourg, Laboratory of Microbiology, Department of Microbes, Fribourg, Switzerland

²University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

³Orduya Eye University, Faculty of Medicine, Medical Microbiology, Izmir, Turkey

⁴Orduya Eye University, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

- 2008-2015.....DEUTF **317** Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (kan kültürü ve kateter örneği izolatları)
- 42 izolatta Kolistin direnci
- %64 OXA-48
- %24 NDM
- %12 OXA-48+ NDM
- Kolistin direnci: PmrB protein mutasyonu veya *mgrB* geninde değişiklikler
- Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatları arasında Kolistin direnci

2012..... 5 %

2013..... 10 %

2014..... 31%,

2015..... 68 %

ECCMID 2016



Uluslararası
International
XXXVIIIth

Türk Mikrobiyoloji Kongresi Turkish Microbiology Congress



Uluslararası 10. Moleküler ve
Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi
Ankara Mikrobiyoloji Derneği

Starlight Hotel & Convention Center, Antalya

4-8 Kasım
November 2018



International Symposium on
Migration, Travel & Infection
Turkish Society of Microbiology
Turkish Society for Parasitology



SÖZEL BİLDİRİLER

SS-039

KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERALES (KDE) İZOLATLARINDA KOLİSTİN DUYARLILIĞINI NE KADAR DOĞRU SAPTİYORUZ?

Reyhan Yiş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir

KDE izolatlarının kolistin duyarlılıklarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve otomatize sistem sonuçlarının karşılaştırılması

		Otomatize sistem		Toplam
		Duyarlı	Dirençli	
Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi	Duyarlı	62	6 (Büyük Hata)	68
Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi	Dirençli	13 (Çok Büyük Hata)	40	53
	Toplam	75	46	121

- 01.08.2017- 01.06.2018 tarihleri arasında karbapenem dirençli 108 *K. pneumoniae*, 10 *E. coli*, 2 *E. cloacae*
- BMD ile 66 (%55) kolistin duyarlı (54 *K. pneumoniae*+ 10 *E. coli*+ 2 *E. cloacae*),
- 54 tanesi (%45) kolistin dirençli (tümü *K. pneumoniae*)

2. Transfer edilebilir kolistin direnci

- Plazmid aracılı Kolistin direnç geni *mcr-1*, ilk olarak 2015 yılının sonlarında Çin'de *E. coli* izolatlarında bildirilmiştir.
- *Plasmid* kaynaklı kolistin direncinin ortaya çıkması kolistin direncinin bakteriler arasında horizontal yayılımını arttırması açısından ciddi bir durum olup, *mcr-1* geni halk sağlığı açısından potansiyel bir tehdit olmuştur.

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohel Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hanguel Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hanguel Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Li, Jianzhang Shen

mcr:
mobilized
colistin
resistance

- Kolistin direnci hızla etkisini hissettirirken , 2015 yılı sonuna kadar kolistin direncinden primer olarak kromozomal mutasyonların sorumlu olduğu rapor edilmiştir.
- 2015 yılı sonunda Çin'den yayınlanan bir çalışmada ilk kez plazmid kaynaklı kolistin direnci bildirilmiş(mcr-1 plazmid) ve direncin horizontal geçişi gündeme gelmiştir.
- mcr-1 genini taşıyan pHNHSP45 plazmidinin konjugatif, hatta yüksek sıklıkla konjugasyon yapabilen bir plazmid olduğu da bu yayında vurgulanmıştır.

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohai Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hanguel Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hanguel Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

•Kasım 2015’de Çin’den hayvansal gıdalarda ve hastalarda ilk olarak *Enterobacteriaceae*’da plasmid kaynaklı kolistin direnç geni, *mcr-1*

- 2011-2014 yılları arasında toplanmış 523 çiğ et örneğinin 78’inde (% 15), 804 hayvan izolatının 166’sında (% 21) ve 1322 insan izolatının 15’inde (% 1) *mcr-1* geni
- 2014 yılında iki hastaneden *E.coli* izolatlarında %1.4, *K. pneumoniae* izolatlarında %0.7 oranında *mcr-1* geni

İlk kez 2016 yılında Belçika’dan bildirilen *mcr-2* ise, *mcr-1* ile nükleotid dizi benzerliği %76.7 olan bir diğer plazmit aracılı direnç geni

Euro Surveill 2016; 21(27).

mcr-1 ya da *mcr-2* saptanan izolatlarda kaynak belirlenememiş olmasına rağmen, direnç genlerinin daha çok hayvanlarda görüldüğü düşünülmekte

Int J Antimicrob Agents 2016; 48(6): 760-1.
Euro Surveill 2015; 20(49).

- Muhtemelen veterinerlik uygulamalarında kolistinin geniş kullanımıyla uygulanan seçici baskının bir sonucu olarak hayvansal gıdalardan izole edilen bakteriler, mcr genlerini insanlardan izole edilen bakterilerden daha sık taşıyor gibi görünmektedir

Front Microbiol. 2014; 5:643.

- Kültür koleksiyonlarında yapılan çalışmalar mcr geninin 1980'li yıllara kadar dayandığını göstermektedir.

Lancet Infect Dis. 2016; 16(3): 293.

- mcr aracılı kolistin direnci, bakteri suşları, türler ve cinsler arasında transfer edilebilir olduğu için yayılımı sınırlamak için, kolistine dirençli, mcr kodlayan izolatların doğru tanımlanması kritik öneme sahiptir.

- Yapılan çalışmalarda **5 kıtada ve 40'dan fazla ülkeden** izole edilen birçok farklı türdeki izolatta mcr geni
- **Dokuz farklı mcr geni tipi** ve bu geni taşıdığı bildirilen **10'dan fazla plazmid türü** tespit edilmiştir.
- mcr geni taşıyan plazmidlerin ESBL ve karbapenemaz gibi diğer önemli direnç genlerini de taşıyabileceği

J Antimicrob Chemother. 2016; 71(8): 2066-70

- Ülkemizden literatüre yansımış mcr geni pozitifliği henüz bildirilmemiştir

Mikrobiyol Bul. 2017; 51(3): 299-303.

- mcr-1 geni, hayvansal, çevresel ve insan kaynaklı *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Salmonella spp.* İzolatlarında da saptanmıştır.

Int J Infect Dis. 2017; 54:77–84.

S Afr Med J. 2016;106(5):35–6.

Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):5099–100.

Lancet Infect Dis. 2017;17(4):400–10.

Lancet Infect Dis. 2016;16(3):293.

Emerg Infect Dis. 2016;22(9):1667–9.

J Antimicrob Chemother. 2016;71(8):2300–5.

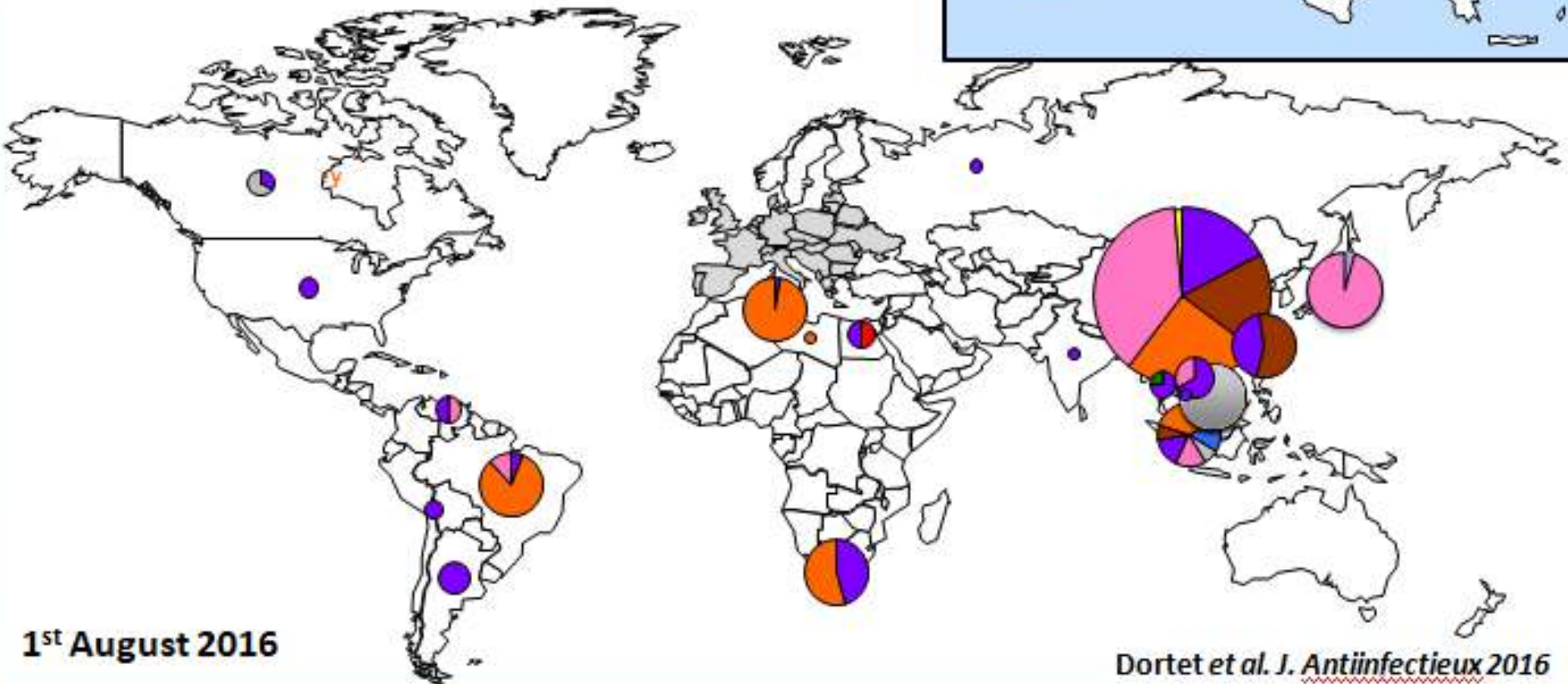
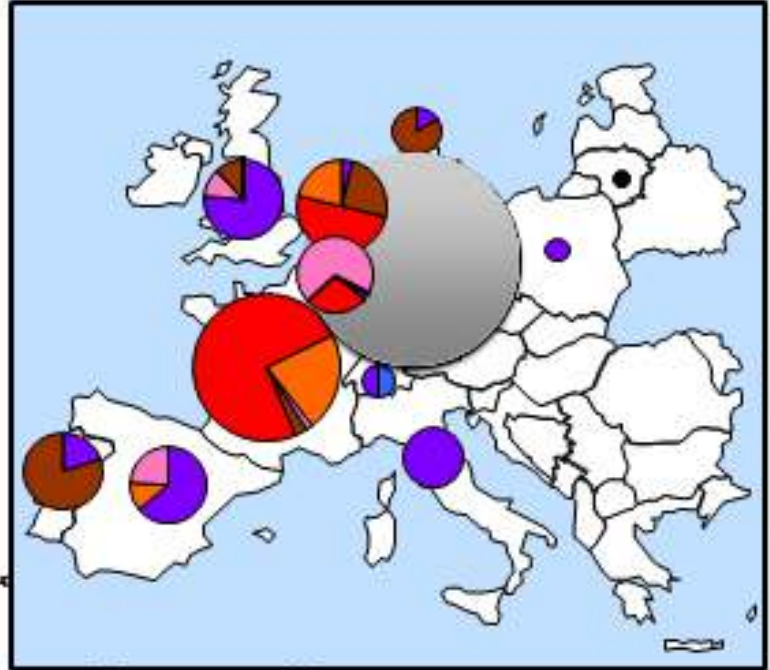
- mcr-1'in küresel yayılımının muhtemelen Güney Amerika, Asya ve Afrika gibi prevalansın yüksek olduğu ülkeleri ziyaret eden yolcular ile kolaylaştığı düşünülmektedir

EuroSurveill. 2016;21(9):30155.

Lancet Infect Dis. 2016;16(2):147–9.

Specimens :

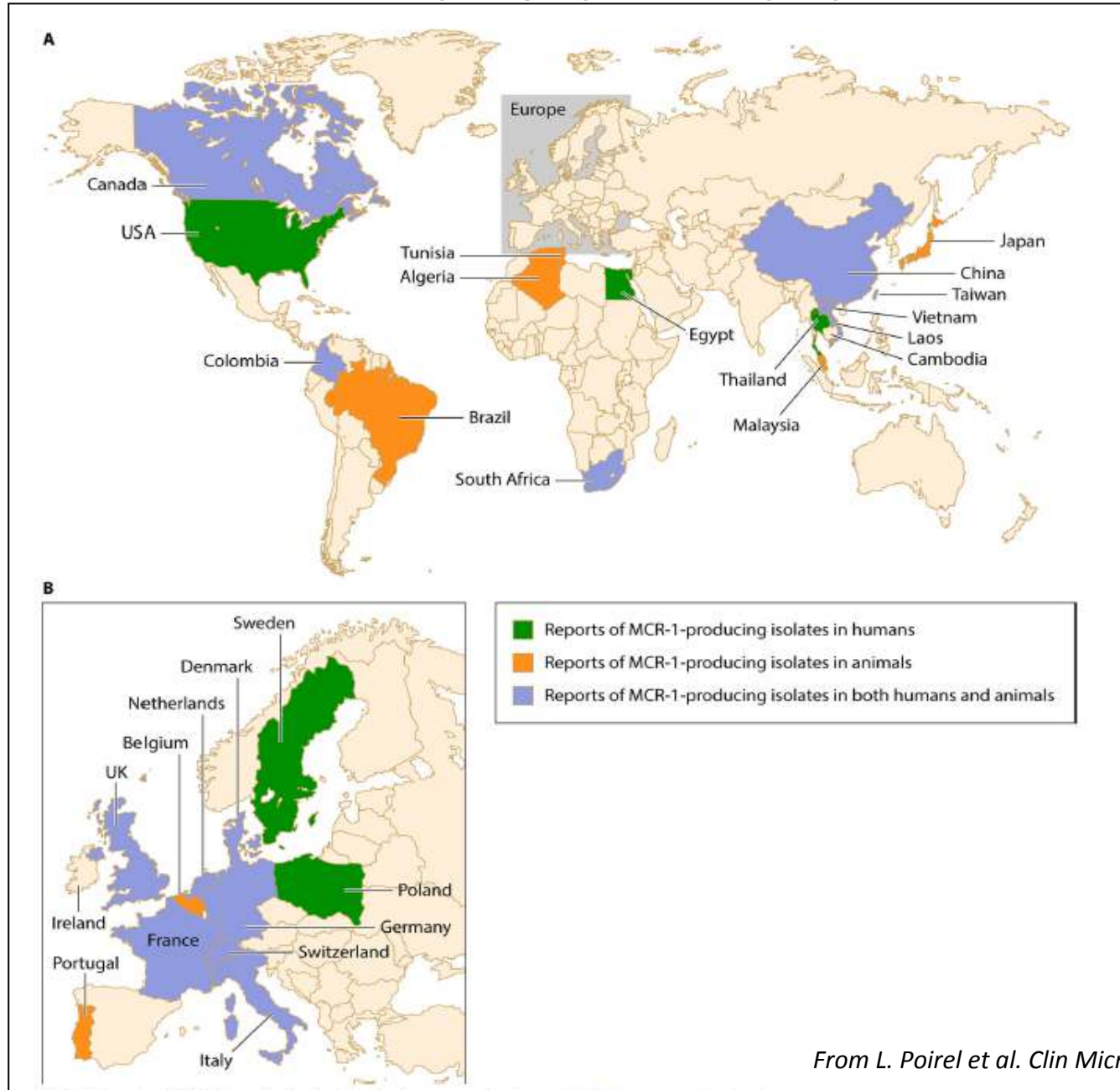
Number of isolates :



1st August 2016

Dortet et al. *J. Antiinfectieux* 2016

Mcr-1'in dünya çapında yayılımı



Mcr-1 pozitif bakteri izole edilen ülkeler



http://switchboard.nrdc.org/blogs/ccordova/were_losing_antibiotics_of_las.html

Ülkemizde Klinik *Enterobacteriaceae* İzolatlarında Plazmit Aracılı Kolistin Direnç Genlerini (*mcr-1* ve *mcr-2*) Araştıran Çok Merkezli Çalışmaya Ait Sonuçlar

**Results of a Multicenter Study Investigating Plasmid Mediated
Colistin Resistance Genes (*mcr-1* and *mcr-2*) in Clinical
Enterobacteriaceae Isolates from Turkey**

Ayşe Nur SARI^{1,2}, Serap SÜZÜK³, Onur KARATUNA⁴, Dilara ÖĞÜNÇ⁵, Ayşe Esra KARAKOÇ⁶, Zeynep ÇİZMECİ⁷, Hikmet Eda ALIŞKAN⁸, Füsün CÖMERT⁹, Mustafa Zahir BAKICI¹⁰, Nezahat AKPOLAT¹¹, Fatma Feriha ÇİLLİ¹², Yasemin ZER¹³, Aysel KARATAŞ¹⁴, Bahar AKGÜN KARAPINAR¹⁵, Gülçin BAYRAMOĞLU¹⁶, Melda ÖZDAMAR¹⁷, Fatma KALEM¹⁸, Nuran DELİALİOĞLU¹⁹, Elif AKTAŞ²⁰, Nisel YILMAZ²¹, Şaban GÜRCAN²², Zeynep GÜLAY¹

- Toplam **22 merkeze** ait **329 Enterobacteriaceae** izolatında *mcr-1* ve *mcr-2* gen varlığı
- Tüm izolatların 217 (**%66**)'si *K. pneumoniae*, 75 (**%22.8**)'i *Salmonella spp.*, 31 (**%9.4**)'i *E.coli*, 3 (**%0.9**)'ü *E. cloacae*, 2 (**%0.6**)'si *K. oxytoca* ve 1 (**%0.3**)'i *E. aerogenes*'tir.
- Çalışmaya alınan izolatların hiçbirinde ***mcr-1* veya *mcr-2* gen bölgesi** saptanmamıştır.



SS-51

***Klebsiella pneumoniae*'da Kolistin Direncinde Rol Oynayan Mekanizmalar**

F. Can¹, E. Nurtop¹, N. Ataç¹, S. Menekşe², N. Lack¹, O. Kurt Azap³, S. Şimşek Yavuz⁴, F. Yörük⁵, S. Karahan¹, T. Demir¹, D. Karaaslan¹, A. Azap⁵, Ö. Ergönül¹

- *Klebsiella pneumoniae*'da kolistin direncine neden olan moleküler mekanizmalar
- mgrB genindeki değişiklikler,
- phoQ, pmrK ve pmrCAB genleride artmış ekspresyon
- mcr-1 plasmidinin kazanılması
- Rep-PCR ve MLST sonuçlarına göre ST101'e ait 3 büyük klon saptandı.
- İzolatların %36'sında (25) vahşi tip mgrB genine;
- %49'unda insersiyon dizisi (IS) sonucu,
- %4'ünde de nokta mutasyonu sonucu modifiye olmuş mgrB genine rastlandı.
- Vahşi tip mgrB genine sahip izolatların 4'ünde pmrCAB ekspresyonunun artmış olduğu belirlendi.
- Hiçbir izolatta mcr-1'e rastlanmadı.

Mobil Kolistin Direncinin Türkiye Rezistom Ekosistemindeki İlk Sinyalleri: Besin Kaynaklı *E. coli* Suşlarında *mcr-1* Geninin Tespiti

Cemil Kürekçi¹, Muhsin Aydın², Ufuk Nalbantoğlu^{3,4}, Aycan Gündoğdu^{4,5}

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Hatay

² Adıyaman Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Adıyaman.

³ Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Kayseri

⁴ Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GenKök), Kayseri

⁵ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

- Çalışmada 3 farklı şehirdeki kasap/marketlerden **80 tavuk eti** örneği
- **4 adet kolistin dirençli *mcr-tip pozitif E. coli* suşu (A1, A5, A7 ve A9) izole edilmiştir.**
- Ülkemizde hayvansal kaynaklı ilk mcr
- Ülkemizde yapılan çalışmalarda klinik izolatlar mcr negatif



Accepted Manuscript

Title: The first report of mobile colistin resistance gene (*mcr-1*) carrying *Escherichia coli* in Turkey

Authors: Cemil KUREKCI, Muhsin AYDIN, Ozkan Ufuk NALBANTOGLU, Aycan GUNDOGDU



