

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ ÜLKEMİZDE DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ

DOÇ. DR. NİSEL YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

SUNUM PLANI

- Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) giriş
 - ÜSE nedir?
 - Sayılar ile ÜSE
 - Etkenler
- Antibiyotik direnç oranlarında değişim
 - Florokinolon/ TMP-SMX
 - TK-ÜSE GSBL
 - Karbapenem direnci
 - Kolistin direnci

Üriner sistem enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), üriner sistemde mikrobiyal patojenlerin varlığı olarak tanımlanmaktadır.



Hipokrat
(460-377 M.Ö)

" Ateşli bir kişinin idrarı yoğun, fibrinli ve az miktarda iken rengi berraklaşır ve miktarı artarsa iyiye işarettir... .."



Piyelonefrit ve iyileşme ?

Sayılar ile ÜSE

- Türkiye'de resmi veri olmamakla beraber tahmini 5 milyon sistit atak/yıl
- Yapılan bir çalışmada, birinci basamağa başvuran hastaların % 17,8'inin üriner sistem infeksiyonu tanısı aldığı, bunların % 60'ı komplike olmayan sistit bildirilmiştir

BMJ Open Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: a retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the COMBACTE-MAGNET, RESCUING study

Table 3 Mean cost per case by cost component—by country

	N		Total cost (€)	LOS (€)	DIAG (€)	TREAT (€)	ATB (€)	DISCH (€)	LOS ward (days)	LOS ICU (days)
Bulgaria	31	Mean (SD)	4807 (4130)	3843	111	288	355	200	8.28	0.00
		Median [Q1–Q3]	3680 [3187–5258]	2865	84	0	25	245	6.00	0.00
Greece	85	Mean (SD)	7038 (5788)	5670	221	251	588	311	11.88	0.00
		Median [Q1–Q3]	5581 [3176–8934]	4774	213	50	70	122	10.00	0.00
Hungary	49	Mean (SD)	5856 (5591)	4044	170	519	35	888	8.47	0.00
		Median [Q1–Q3]	3765 [2606–5805]	2865	137	0	19	122	6.00	0.00
Israel	170	Mean (SD)	4028 (2843)	3061	133	60	132	641	6.41	0.00
		Median [Q1–Q3]	3159 [2254–4666]	2387	110	50	16	0	5.00	0.00
Italy	36	Mean (SD)	7221 (8271)	6525	173	38	431	54	13.67	0.00
		Median [Q1–Q3]	5052 [3670–7735]	4536	145	0	268	0	9.50	0.00
Romania	107	Mean (SD)	5024 (3636)	4493	107	10	125	288	9.41	0.00
		Median [Q1–Q3]	4314 [3096–5849]	3619	97	0	37	0	8.00	0.00
Spain	126	Mean (SD)	6674 (6200)	4706	193	342	153	1281	9.88	0.00
		Median [Q1–Q3]	3992 [2705–8696]	3103	141	0	45	122	6.50	0.00
Turkey	60	Mean (SD)	7740 (8006)	6359	105	512	387	376	11.43	0.67
		Median [Q1–Q3]	5962 [3375–9061]	4774	105	50	101	0	9.00	0.00

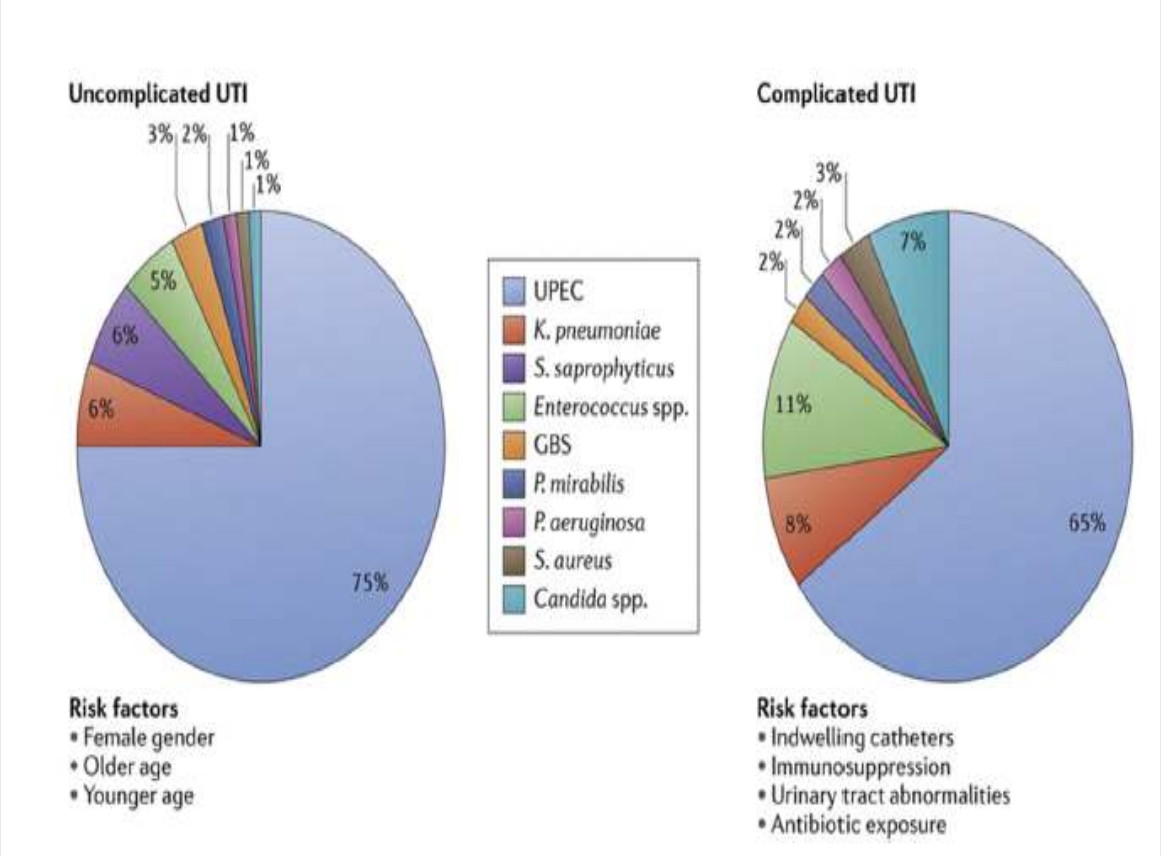
*Holding unit costs constant.

ATB, antibiotic therapy; DIAG, diagnostic test; DISCH, after discharge (readmission and outpatient visits); ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; TREAT, treatment procedures.

Results The mean cost per case was €5700, with considerable variation between countries (largest value €7740 in Turkey; lowest value €4028 in Israel), mainly due to differences in length of hospital stay. Factors associated with higher costs per patient were: type of admission, infection source, infection severity, the Charlson comorbidity index and presence of MDR.

ETKENLER

1. UPEC
2. *K. pneumoniae*
S. saprophyticus
3. *Enterococcus* spp.



1. UPEC
2. *Enterococcus* spp
3. *K. pneumoniae*
4. *Candida* spp.



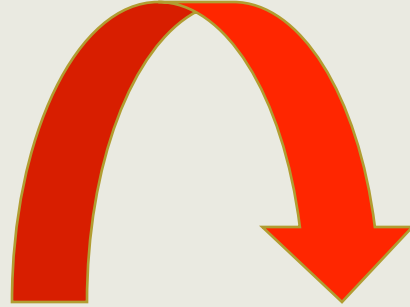
Tablo 4. Türkiye'de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2016.

	Tüm enfeksiyonlar		Pnömoni		VIP		USE		USE-KAT		KDE		SVK-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Toplam enfeksiyon	59181	100.0	3351	134.7	10722	90.6	2526	98.6	8796	93.2	8786	95.3	7988	89.0	6306	126.8
Toplam mikroorganizma	58845	100.0	3317	100.0	11829	100.0	2563	100.0	9437	100.0	9215	100.0	8980	100.0	4972	100.0
Gram pozitif kokklar	11027	18.74	218	6.6	555	4.7	330	12.9	1181	12.5	3020	32.8	2798	31.2	1507	30.3
Staphylococcus aureus	2923	4.97	6	0.2	412	3.5	14	0.5	62	0.7	691	7.5	538	6.0	607	12.2
Koagülaz negatif stafilokoklar	3587	6.10	99	3.0	62	0.5	10	0.4	59	0.6	1233	13.4	1372	15.3	424	8.5
Enterococcus spp	4062	6.90	89	2.7	46	0.4	301	11.7	1039	11.0	973	10.6	822	9.2	399	8.0
Streptococcus spp	337	0.57	22	0.7	32	0.3	5	0.2	17	0.2	81	0.9	39	0.4	55	1.1
Diğer gram pozitif kokklar	118	0.20	2	0.1	3	0.0	0	0.0	4	0.0	42	0.5	17	0.2	21	0.4
Gram negatif bakteriler	366	0.62	10	0.3	10	0.1	2	0.1	2	0.0	3	0.0	3	0.0	3	0.0
Gram pozitif bakteriler	11149	18.85	228	6.9	567	4.8	332	13.0	1185	12.5	3023	32.9	2798	31.2	1507	30.3
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2
Enterobacteriaceae	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	47.2	32	0.3	1687	65.8	6455	

Epidemiyolojik veriler neden önemli?

- Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin sıklıkla ampirik olarak başlatılması nedeniyle izole edilen bakterilerin ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarındaki değişimlerinin bilinmesi önemlidir.
- Günümüzde yüksek direnç oranları ve bunların bölgesel farklılık göstermesi nedeniyle epidemiyolojik verilerin bilinmesi geçmişe göre daha önem kazanmıştır

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYON EPİDEMİYOLOJİSİNDE NELER DEĞİŞTİ?

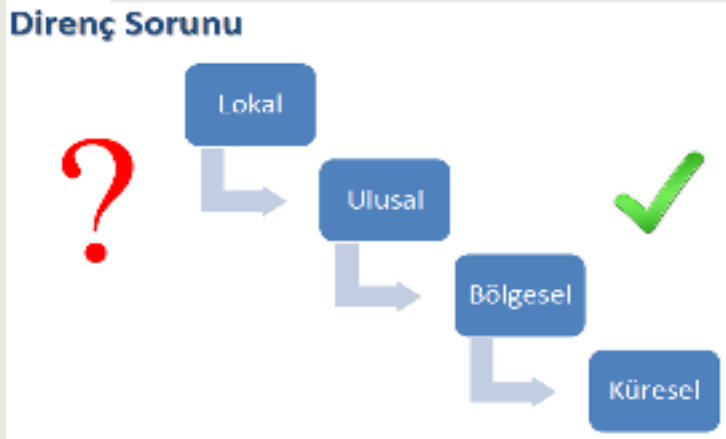


Antimikrobiyal direnç değişimi



Antimikrobiyal direnç, iki yıl önce G20 Zirvesinde Liderler Bildirgesi'ne giren sağlık ile ilgili tek konu olurken geçen yıl da G20 Hamburg Liderler Bildirgesi'nde tekrar yerini almıştır

- Bölgesel verileri kapsayan
- Çok merkezli
- Sürekli
- Standardize
- AMD yöntemleri aynı çalışmalara ihtiyaç var



Türkiye’de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz

Türkiye’de 1996-2012 yılları arasında (12 yıllık) idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç değişimlerinin meta-analitik incelenmesi

- Antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiği

Bölgeler arasındaki bu oran değişikliklerinin;

- ✓ Epidemiyolojik faktörler,
- ✓ Enfeksiyon kontrol önlemleri,
- ✓ Antibiyotiklerin kullanım sıklığı ve kullanım politikaları,
- ✓ Bakterilerin izole edildikleri hasta grubunun yaşı, cinsiyeti,
- ✓ Yatan veya ayaktan hasta olma özelliği ve
- ✓ Araştırmacı faktörü gibi farklılıkların sonucu olduğu

Tablo I. Idrar Kültüründen İzole Edilen E.coli Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotikler	Yıllara Göre Direnç Oranları* (%)			
	1996-2001 ^a	2002-2007 ^b	2008-2012 ^c	p
AMP	70.20	67.44	62.06	↓ 0.385
AMC	33.40	38.73	37.48	↑ 0.497
CZ	31.43	29.82	32.15	0.997
CXM	27.93	24.21	25.56	0.793
CRO	14.71	13.59	19.22	↑ 0.103
IMP	4.16	2.30	2.85	↓ 0.470
TMP-SMX	50.51	48.91	47.83	0.801
NIT	23.90	10.49	8.55	↓↓ 0.179
GN	14.75	17.40	17.46	↑ 0.180
CIP	12.27	23.16	30.98	↑↑ 0.003
AK	7.02	6.58	5.85	0.690
FEP	2.73	14.17	18.43	↑↑ 0.018
SXT	26.01	51.36	52.29	↑↑ 0.091
TZP	11.30	11.13	17.53	0.138
PIP	43.44	56.98	39.95	↓ 0.178
GSBL	8.09	10.61	28.17	↑ 0.027

Yıllara göre; nitrofurantoin ve piperasilin antibiyotiklerine dirençte azalma, siprofloksasin, sefepim, kotrimoksazol ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranlarında ise artma izlenmiştir. Siprofloksasin, sefepim ve GSBL oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007

Meltem IŞIKGÖZ, TAŞBAKAN, Hüsnü PULLUKÇU, Oğuz Reşat SİPAHİ, Tansu YAMAZHAN,
Bilgin ARDA, Sercan ULUSOY

Yöntem ve gereç: Yayınlanmış olan makaleler üç ulusal veri tabanı (Ulakbim Türk Medikal Literatür veritabanı, <http://www.turkishmedline.com>, <http://medline.pleksus.com.tr>) ve iki uluslar arası (Pubmed and Science Citation Index) ve tabanında taranmıştır.

Bulgular: Toplam 53 makalede (1997-2001 döneminden 28 makale, 2002-2007 döneminden 25 makale) 25577 *E. coli* kökenine ait veriye ulaşılmıştır. Bu kökenlerden 18.106'sı poliklinik hastalarından, 7471'i yatan hastalardan izo-

Table 1. The resistance rates of *E. coli* strains isolated from outpatients.

	1997-2001 % (Resistant/n)	2002-2007 % (Resistant/n)	Total % (Resistant/n)	P
Gentamicin	11.6 (822/7073)	16.6 (774/4671)	13.6 (1596/11744)	0.0001
Amikacin	8.2 (387/4736)	3 (96/3224)	6.1 (483/7960)	0.0001
Netilmicin	7.2 (127/1743)	3.8 (128/3296)	5 (255/5039)	0.0001
Ciprofloxacin	16.6 (1353/8149)	24.1 (1705/7072)	20.1 (3058/15221)	0.0001
Nitrofurantoin	20 (558/2785)	18.4 (624/3397)	19.1 (1182/6182)	0.097
Co-trimoxazole	48.5 (4631/9543)	45.4 (3626/7990)	47.1 (8257/17533)	0.0001
Ceftriaxone	9.3 (588/6325)	8.3 (279/3366)	8.9 (867/9691)	0.098
Cefuroxime	16.3 (757/4636)	20.6 (999/4843)	18.5 (1756/9479)	0.0001
Amoxicillin/clavulanate	37.7 (1192/3159)	24.4 (1321/4812)	31.5 (2513/7971)	0.0001
Piperacillin/tazobactam	12.5 (54/430)	8.2 (171/2077)	9 (225/2507)	0.004
Imipenem	2.3 (65/2822)	0.07 (3/4182)	1 (68/7004)	0.0001
ESBL	8 (36/450)	13.1 (333/2534)	12.4 (369/2984)	0.002

Poliklinik hastalarından izole edilen kökenler değerlendirildiğinde; siprofloksasin, gentamisin ve GSBL oranlarında önemli bir artış görülürken, amikasin, netilmisin ve kotrimoksazol direncinde anlamlı bir azalma görülmüştür

© Med Sci Monit, 2009; 15(11): PI61-65

PMID: 19865064

WWW.MEDSCIMONIT.COM

Product Investigation

Received: 2008.09.10

Accepted: 2009.01.13

Published: 2009.11.01

Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey

Authors' Contribution:

A Study Design

B Data Collection

C Statistical Analysis

D Data Interpretation

Nisel Yilmaz^{1ABCEDEF}, Neval Agus^{1ABCD}, Sureyya Gul Yurtsever^{2ABCD},
Husnu Pullukcu^{3ABCD}, Zeynep Gulay^{4ABCD}, Ayten Coskuner^{5AB}, Sukran Kose^{1AB},
Sohret Aydemir^{6B}, Nalan Gulenc^{5B}, Onur Ozgenc^{5B}

İzmir'de 5 merkez

4534 poliklinik kaynaklı idrar kültürü

Table 1. Antimicrobial resistance of urinary *E. coli* isolates (%).

Sex	N (%)	AMP	AMC	CXM	CTX	AK	CN	TZP*	TMP-SXT	CIP/NOR	ESBL
F	3449 (76%)	61.8	36.6	22.5	18.2	8.3	24.9	11.6	42.1	42.1	18.3
M	1085 (24%)	78.7	59.1	41.3	35.8	13.9	40.0	31.2	57.3	63.3	26.1
Total	4534	65.9	42.5	27.2	22.7	9.5	28.4	17.3	45.8	41.1	20.2

F – Female; M – Male; AMP – Ampicillin; AMC – Amoxicillin-clavulanic acid; CXM – Cefuroxime; CTX – Cefotaxime; TZP – Piperacillin-tazobactam; AK – Amikacin; CN – Gentamicin; TMP-SXT – Trimethoprim-sulfamethoxazole; CIP – Ciprofloxacin; NOR – Norfloxacin; ESBL – Extended spectrum beta-lactamase; * Data include four hospitals.



Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008–2014)

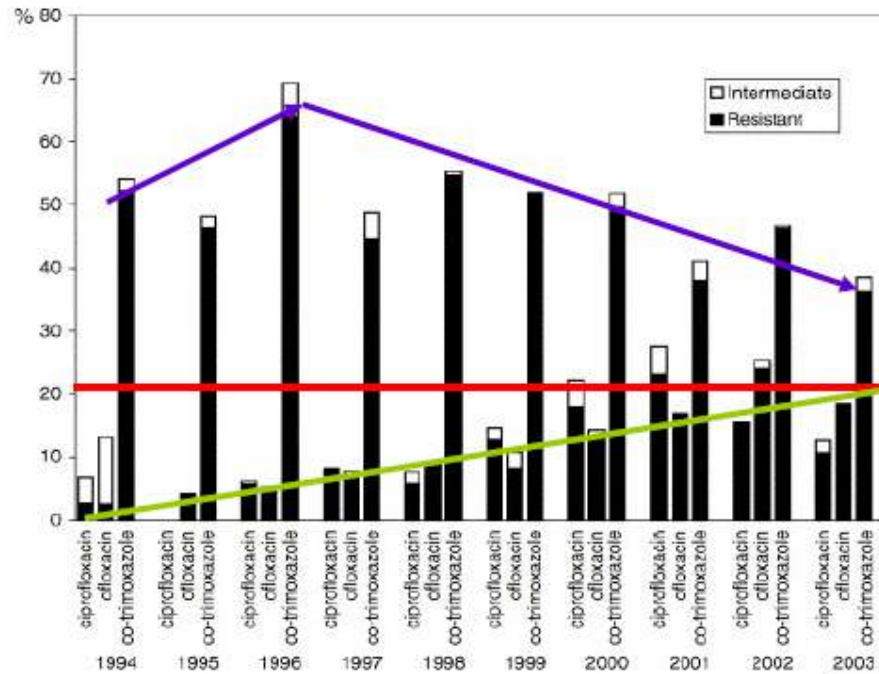
Nisel Yılmaz, Neval Ağuş, Arzu Bayram, Pınar Şamlıoğlu, M. Cem Şirin, Yeşer Karaca Derici, Sevgi Yılmaz Hancı

Tablo 1. 8975 *E. coli* suşunun direnç oranları (%)

Antibiyotikler	Amipisilin	Sefazolin	Sefaklor	Sefazidim	Seftriksom	Sefepim	Amoksisilin-klavulanat	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Amikasin	Gentamisin	Nitrofurantoin	Fosfomisin	Imipenem	Meropenem	GSBL
R (%)	67	43	31	15	28	12	37	49.9	20	0,3	24	0,9	4,3	0	0	24

Yıllar içinde TMP-SXT direncinin azaldığı,
siprofloksasin direncinin arttığı görülmektedir ($p < 0,0001$).

Son 10 yılda Üropatojen E.coli'lerde saptanan TMP-SMZ ve kinolon direnci



Karaca Y, IJAA, 2005

TMP-SXT direncinde azalma

- TMP-SXT, 1980'lerin başından itibaren özellikle ÜSE tedavisinde sık kullanılmakta
 - Yıllar içinde direncin artması ve kinolonların piyasaya çıkmasıyla beraber kullanımını azalmaya başlamıştır.
 - Direnç oranlarındaki azalma kullanımın azalmasına bağlı olabilir.
 - Arman ve ark.nın yaptığı çalışmada, birinci basamak sağlık kuruluşlarına ÜSE şikayetleri ile başvuran hastalara ampirik tedavide ilk sıralarda kinolonların reçete edildiği, nitrofurantoin ve TMP-SXT'nin en az reçete edilen antibiyotikler olduğu görülmüştür.
- Arman D ve ark, Mediterr J Infect Microb Antimicrob, 2012
- Dirençte azalma olmakla beraber halen yüksek düzeyde!

Florokinolon direncinde artış

- Kinolonların ÜSE tedavisinde sıklıkla ve ilk sıralarda kullanılmasıyla beraber **kinolon dirençli *E. coli*** günümüzde ciddi bir sorun
- **Kinolon direnci**; DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerini kodlayan genlerde meydana gelen kromozomal mutasyonlar ve atım pompaları veya dış zar geçirgenliğinde azalma nedeniyle hücre içinde ilaç birikiminin azalmasına bağlı
- Plazmid aracılı kinolon direnci; ***Qnr*** olarak adlandırılan bu direnç genleri tek başlarına kinolon direncine neden olmasa da kinolon duyarlılığında azalma ve MİK değerlerinde artmaya
- Bu plazmidlerde aminoglikozid, beta laktam gibi diğer antibiyotiklerde dirence neden olan direnç genleri de taşınabilmektedir.

Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey

Hande Arslan¹, Özlem Kurt Azap^{1*}, Önder Ergönül² and Funda Timurkaynak¹ on behalf of the Urinary Tract Infection Study Group†

¹Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Baskent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; ²Infectious Disease Clinics, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Received 21 April 2005; returned 11 June 2005; revised 1 August 2005; accepted 30 August 2005

- ✓TK-ÜSE *E. coli* siprofloksasin direnci risk faktörleri
- ✓Türkiye'nin altı farklı coğrafik bölgesinden 15 merkez

A case-control study with multivariate analysis was performed to determine risk factors for resistance to quinolones more than once within the last year, living in a rural area, having a urinary catheter, age >50 and complicated infections were included in the model as variables and logistic regression was performed.

Results: A total of 611 Gram-negative isolates were studied: 321 were isolated from uncomplicated UTI and 290 were isolated from complicated UTI. *E. coli* was the causative agent in 90% of the uncomplicated UTIs and in 78% of the complicated UTIs ($P < 0.001$). Seventeen percent of *E. coli* strains isolated from uncomplicated cases and 38% of *E. coli* strains isolated from complicated UTI were found to be resistant to ciprofloxacin. In multivariate analysis, age over 50 [odds ratio (OR): 1.6; confidence interval (CI): 1.08–2.47; $P = 0.020$], ciprofloxacin use more than once in the last year (OR: 2.8; CI: 1.38–5.47; $P = 0.004$) and the presence of complicated UTI (OR: 2.4; CI: 1.54–3.61; $P < 0.001$) were found to be associated with ciprofloxacin resistance. Detection of strains of *E. coli* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) enzymes was two times more common in the patients who received ciprofloxacin than those who did not (15% versus 7.4%).

Conclusions: The increasing prevalence of infections caused by antibiotic-resistant bacteria makes the empirical treatment of UTIs more difficult. One of the important factors contributing to these high resistance rates might be high antibiotic use. Urine culture and antimicrobial susceptibility testing are essential in Turkey for patients with UTI who have risk factors for resistance, such as previous ciprofloxacin use. Fluoroquinolone-sparing agents such as nitrofurantoin and fosfomycin should be evaluated as alternative therapies by further clinical efficacy and safety studies.

TK-ÜSE *E. coli* siprofloksasin Direnci Risk Faktörleri

- Siprofloksasin direnci için bağımsız risk faktörleri
 - >50 yaş
 - Son 1 yıl içinde siprofloksasin kullanımı
 - Komplike ÜSE
- GSBL, siprofloksasin kullananlarda 2 kat yüksek (%15-%7.4)

Arslan H et al. J Antimicrob Chemother 2005

- Son 6 ay içinde kinolon kullanımı (üç günden uzun süren kullanımda) fekal florada kinolon dirençli *E. coli* izolasyonu açısından bir risk olarak tespit edilmiştir.

Diğer ülkelerde durum

Infect Dis Ther (2015) 4:417–423
DOI 10.1007/s40121-015-0095-5



ORIGINAL RESEARCH

Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* Causing Uncomplicated Urinary Tract Infections: A European Update for 2014 and Comparison with 2000 and 2008

Gunnar Kahlmeter · Jenny Åhman · Erika Matuschek

- Fransa, Almanya, İspanya, İsveç ve İngiltere
- Mesillinam, AMC, sefadroksil, nitrofurantoin, fosfomisin, siprofloksasin ve trimetoprim duyarlılıkları
- 2000 ve 2008 yıllarındaki ECO.SENS I and II surveyans sonuçlarıyla kıyaslama
- Siprofloksasin ve trimetoprim dirençlerinde artış
- Mesillinam, nitrofurantoin ve fosfomisin önerilmekte

TOPLUM KÖKENLİ SUŞLARDA GSBL

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten bakteriler sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan toplum kaynaklı enfeksiyonlara da rastlanmaktadır



GSBL

- GSBL enzimleri klinik izolatlardan ilk olarak 1980 yıllarında tanımlanmıştır. Önceleri TEM ve SHV tipi görülürken daha sonraki yıllarda ise CTX-M ve OXA tipindeki GSBL'lerin sıklığında artış görülmüştür.
- Toplum kökenli GSBL üreten ÜSE en önemli nedeni CTX-M tipi beta laktamaz üreten *E. coli* olduğu görülmüştür
- CTX-M-GSBL'ler TEM ve SHV den farklı olarak diğer bakterilerden plazmid veya transpozon aracılı horizontal gen transferi ile oluşmaktadır.

Lancet Infect Dis 2008;8:159–166.

Leisenring JM, Carlson R, Smadjevalic H, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother. 2007; 59: 105–124.

Short Communication

CTX-M Type Extended Spectrum β -Lactamases in *Escherichia coli* Isolates From Community Acquired Upper Urinary Tract Infections at a University in the European Part of Turkey

Aygul Dogan Celik^{a*}, Zerrin Yulugkural^a, Figen Kuloglu^a, Cafer Eroglu^b, Sinem Torol^c, Haluk Vahaboğlu^c, Filiz Akata^a

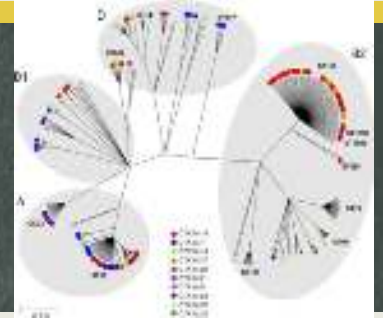
^aTrakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Edirne, Türkiye.

^bOndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Samsun, Türkiye.

^cKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli, Türkiye.

Extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* has been an emerging etiologic agent in the community acquired infections. We investigated the occurrence of ESBL producing *E. coli* isolated from patients admitted with community acquired urinary tract infection (UTI) to the hospital of the Trakya University, Turkey during 2006. Eleven single patient isolates of *E. coli* harboring ESBL were identified among 30 *E. coli* isolated from patients admitted with symptoms corresponding to upper UTI. CTX-M type ESBLs were detected in all 11 ESBL-producers by isoelectric focusing and polymerase chain reaction screening. Sequence analysis revealed CTX-M-1 in one isolate, CTX-M-3 in three isolates and CTX-M-15 in seven isolates. ESBL-producing *E. coli* isolated from community acquired UTIs are widespread in the European part of Turkey.

E. coli- ST 131 (Yüksek riskli klon)



- Son yıllarda üriner sistem enfeksiyonlarından GSBL salgılayan ST 131 klonuna ait *E. coli* izolasyonu dünya çapında giderek artmıştır. *E. coli* ST131, 2000'li yılların başında nadir görülürken on yıl içinde bla_{CTX-M-15} yapımı ile birlikte arttığı görülmekte
- Florokinolon ve sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu *E. coli*'nin popülasyon yapısında ortaya çıktığı düşünülmekte
- Özellikle florokinolon direnci ve CTX-M tipi GSBL ile yakın ilgisi bulunmaktadır. Sıklıkla beraberinde aminoglikozid ve TMP-SMX direnci

E. coli- ST 131

- Yüksek riskli klon, hızlı global yayılım ve virülansı nedeni ile önemli !
 - Uzun zaman konakta kolonize olabilme,
 - Konaklar arası etkin şekilde bulaş,
 - Yüksek patojenite ve uyum,
 - Ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açma yeteneğine sahiptir

Emerging *Escherichia coli* O25b/ST131 Clone Predicts Treatment Failure in Urinary Tract Infections

Fusun Can,¹ Ozlem Kurt Azap,² Ceren Serel,¹ Pelin Ispir,¹ Hande Arslan,² and Onder Ergonul³

¹Department of Medical Microbiology, Koç University, School of Medicine, Istanbul, ²Department of Infectious Diseases, Baskent University, School of Medicine, Ankara, and ³Department of Infectious Diseases, Koç University, School of Medicine, Istanbul, Turkey

Background: Akut sistitte tedavi başarısızlığındaki risk faktörlerinin tanımlanması ve *E. coli* ST131 ve diğer potansiyel parametrelerin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır

Methods: phylogroup typing and using PCR with primers for O25b *rfb* and allele 3 of the *pabB* gene.

Results: ESBL ve CTX-M-15 pozitifliği; ST131 klonu pozitif olanlarda olmayanlara göre daha fazla (%60 vs %19 P=0.001) bulunmuş
were positive for ESBL and CTX-M-15. The resistance rate was 57% against ciprofloxacin, 44% against TMP-SMX, and 25% against cefuroxime. Thirty-five of 294 (12%) isolates were typed under the O25/ST131 clone. The clinical cure rate was 85% after the treatment. In multivariate analysis, detection of the O25/ST131 clone (odds ratio [OR], 4; 95% confidence interval [CI], 1.27-13.12) were found to be associated with treatment failure in patients with *E. coli* ST131 klonu ile infekte olan hastalarda tedavi başarısızlığı ST131 dışı olan grupla kıyaslandığında 4 kat daha fazla bulunmuş

Conclusions: In urinary tract infections, the *E. coli* ST131 clone seems to be a consistent predictor of treatment failure.

Keywords: *E. coli*; ST131; treatment failure; urinary.

Risk Faktörleri-1

- İleri yaş (> 65 y)
- Kadın cinsiyet
- DM
- Tekrarlayan ÜSE
- Üriner girişim geçirmiş olmak
- Sağlıklı kişilerde fekal taşıyıcılık

Risk Faktörleri-2

- Daha önceki ab kullanımı (sefalosporin, penisilin, kinolon)
- Kinolon kullanımı GSBL üreten suşların seleksiyonuna katkı sağlayabilir. Çünkü kinolon direnç genleri GSBL genleri ile aynı mobil genetik elemanlar üzerinde taşınmaktadır.
- Enfeksiyon kontrolünde uygun ab tedavisinin seçimi anahtar rol oynamaktadır. Özellikle 3. kuşak sefalosporin kullanımının kısıtlanması ile GSBL üreten organizmaların prevalansı azalacaktır

KARBAPENEM DİRENCİ

GSBL üreten ve diğer antibiyotiklere de dirençli olan *Enterobacteriaceae*'nin prevalansındaki artış, bu enfeksiyonlarda karbapenemlerin ampirik kullanımını tetiklemiş ve karbapenem direncine yol açmıştır.



ULUSAL
SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR
SÜRVEYANS AĞI
ETKEN DAĞILIMI ve ANTİBİYOTİK DİRENC RAPORU
2016



Bu rapor Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı'na dahil olan kurumların enfeksiyon kontrol komiteleri tarafından bildirilen veriler kullanılarak hazırlanmıştır.

Tablo 6. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2016.

Antibiyotik adı	Aseptomatik bakteriyüri			Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu			Üriner sistemin diğer enfeksiyonları			Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	8	16	50.00	43	57	75.44	8	9	88.89	443	611	72.50	502	693	72.44
Gentamisin	11	14	78.57	48	61	78.69	8	9	88.89	517	650	79.54	584	734	79.56
İmipenem	13	13	100.00	53	55	96.36	8	8	100.00	556	578	96.19	630	783	96.33
Kolistin	0	11	0.00	0	52	0.00	1	6	16.67	18	572	3.15	19	641	2.96
Levofloksasin	3	3	100.00	21	21	100.00	2	3	66.67	213	217	98.16	239	244	97.95
Meropenem	14	14	100.00	49	50	98.00	8	8	100.00	492	504	97.62	563	576	97.74
Netilmisin	3	3	100.00	11	13	84.62	1	1	50.00	139	203	68.47	154	220	70.00
Siprofloksasin	14	14	100.00	55	58	94.83	7	7	100.00	583	596	97.82	659	675	97.63
Tigesiklin	2	3	66.67	3	17	17.65	1	3	33.33	75	259	28.96	81	282	28.72

Tablo 10. *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2016.

Antibiyotik adı	Aseptomatik bakteriyüri			Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu			Üriner sistemin diğer enfeksiyonları			Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	7	16	43.75	24	137	17.52	6	16	37.50	174	677	25.70	211	846	24.94
Gentamisin	9	19	47.37	41	168	24.40	9	24	37.50	244	811	30.09	303	1022	29.65
İmipenem	7	12	58.33	53	132	40.15	11	13	84.62	298	662	45.02	369	819	45.05
Kolistin	1	12	8.33	3	101	2.97	1	8	12.50	35	493	7.10	40	614	6.51
Levofloksasin	4	5	80.00	16	46	34.78	1	3	33.33	121	264	45.83	142	318	44.65
Meropenem	10	12	83.33	37	108	34.26	7	10	70.00	267	533	50.09	321	663	48.42
Piperasilin-tazobaktam	9	15	60.00	63	147	42.86	10	19	52.63	356	726	49.04	438	907	48.29
Sefepim	5	7	71.43	48	131	36.64	6	13	46.15	278	626	44.41	337	777	43.37
Seftazidim	11	16	68.75	49	153	32.03	10	22	45.45	324	760	42.63	394	951	41.43
Siprofloksasin	12	16	75.00	46	149	30.87	10	17	58.82	301	732	41.12	369	914	40.37
Tobramisin	1	3	33.33	3	42	7.14	1	4	25.00	54	187	28.88	59	236	25.00

Tablo 14. *Klebsiella pneumoniae*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2016.

Antibiyotik adı	Asemptomatik bakteriyuri			Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu			Üriner sistemin diğer enfeksiyonları			Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	14	32	43.75	80	325	24.62	13	48	27.08	472	1228	38.44	579	1633	35.46
Amoksisilin-klavulanat	18	24	75.00	190	256	74.22	25	34	73.53	788	930	84.73	1021	1244	82.07
Ampisilin	30	30	100.00	203	205	99.32	44	45	97.78	1021	1032	98.93	1388	1402	99.00
Ampisilin-sulbaktam	4	4	100.00	57	70	81.43	12	14	85.71	120	134	89.55	193	222	86.94
Gentamisin	18	34	52.94	167	373	44.77	28	54	51.85	690	1361	50.70	903	1822	49.56
İmipenem	4	23	17.39	44	290	15.17	10	43	23.26	496	1023	48.48	554	1379	40.17
Kolistin	2	10	10.53	11	115	9.57	2	20	10.00	133	608	19.06	148	852	17.37
Levofloksasin	6	8	75.00	14	41	34.15	5	6	83.33	159	223	71.30	184	278	66.19
Meropenem	9	19	47.37	54	256	21.09	12	36	33.33	491	948	51.79	566	1259	44.96
Netilmisin	3	7	42.86	21	47	44.68	3	3	100.00	111	154	72.08	138	211	65.40
Piperasilin-tazobaktam	26	34	76.47	285	371	63.34	31	55	56.36	1013	1291	78.47	1305	1751	74.53
Sefepim	22	26	84.62	159	227	70.04	22	30	73.33	723	888	81.42	926	1171	79.08
Sefoksitin	4	7	57.14	27	77	35.06	4	14	28.57	204	317	64.35	239	415	57.59
Sefotaksim	5	8	62.50	77	139	55.40	5	11	45.45	240	361	66.48	327	519	63.01
Seftazidim	20	25	80.00	242	297	81.48	38	45	84.44	937	1094	85.65	1237	1461	84.67
Seftriksion	26	31	83.87	259	307	84.36	34	39	87.18	913	1064	85.81	1232	1441	85.50
Siprofloksasin	18	30	60.00	177	323	54.80	23	45	51.11	872	1228	71.01	1090	1626	67.04
Tobramisin	4	5	80.00	33	54	61.11	4	5	80.00	87	122	71.31	128	186	68.82

Tablo 15. *E. coli*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2016.

Antibiyotik adı	Asemptomatik bakteriyuri			Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu			Üriner sistemin diğer enfeksiyonları			Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	5	55	9.09	64	499	12.83	17	105	16.19	296	1561	18.96	382	2220	17.21
Amoksisilin-klavulanat	36	49	73.47	297	406	73.15	56	87	64.37	894	1217	73.46	1283	1759	72.94
Ampisilin	46	55	83.64	418	475	88.00	84	96	87.50	1145	1310	87.40	1693	1936	87.45
Ampisilin-sulbaktam	3	7	42.86	78	98	74.49	24	35	68.57	188	272	69.12	288	412	69.90
Gentamisin	32	73	43.84	202	578	34.95	44	134	32.84	598	1778	33.63	876	2563	34.18
İmipenem	1	53	1.89	13	422	3.08	7	88	7.95	92	1292	7.12	113	1855	6.09
Meropenem	2	43	4.65	6	341	1.76	8	71	11.27	113	1005	11.24	129	1460	8.84
Netilmisin	0	6	0.00	11	46	23.91	5	11	45.45	95	122	78.69	51	185	27.57
Piperasilin-tazobaktam	28	58	48.28	220	534	41.20	44	105	41.90	854	1700	50.24	1146	2397	47.81
Sefepim	27	37	72.97	244	389	62.72	33	48	68.75	633	988	64.07	937	1462	64.09
Sefoksitin	11	17	64.71	28	122	22.95	8	21	38.10	144	485	29.69	191	645	29.61
Sefotaksim	10	20	50.00	102	217	47.00	31	46	67.39	309	637	48.51	452	920	49.13
Seftazidim	36	57	63.16	305	454	67.18	49	79	62.03	940	1339	70.20	1330	1929	68.95
Seftriksion	57	50	74.00	315	465	67.74	73	100	73.00	1010	1386	72.87	1435	2001	71.71
Tobramisin	4	8	50.00	38	70	54.29	6	16	37.50	77	159	48.43	125	253	49.41

Enterobacteriaceae'da karbapenem direnci dünyada hızla artmakta

Resistance trends in the largest US and European studies of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

Scope and period	Denominator ^a	Numerator(s)	Measurement	Result	Reference
266 US hospitals (inc. Alaska, Hawaii, and Germany) 2005; 2008–2012	1,969,315	667,004 Enterobacteriaceae	Proportion and rate	Increase in proportion stable rates	This study
2039 US hospitals 2009–2010 versus 2007–2008	81,131	19,642 Enterobacteriaceae	Proportion	Stable	Sievert et al., 2013
14 hospitals in Europe 1998–2007	36,679	10,241 Enterobacteriaceae	Rate	Increase	Ammerlaan et al., 2013
12 US medical centers 1998–2008	27,289	13,001 Enterobacteriaceae	Rate	Stable	Rhomberg and Jones, 2009
287 clinical laboratories in the United States 999–2010	500,000 <i>K. pneumoniae</i> isolates	5558 carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i>	Proportion	Increase	Braykov et al., 2013
200 US hospitals 1998–2010	187,359 <i>Klebsiella</i> spp.	8056 carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i>	Proportion	Increase	Sanchez et al., 2013
28 countries in Europe 2008–2011	14,549 <i>K. pneumoniae</i> 59,326 <i>E. coli</i>	1323 carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i> 24 carbapenem-resistant <i>E. coli</i>	Proportion	Increase for <i>K. pneumoniae</i> in 3 countries Increase for <i>E. coli</i> in 13 countries	EARSNET, 2012
69 laboratories in LA, CA 2010–2011	814 case reports of suspected carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i> infections	675 confirmed cases of carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i> infections	Rate	Emerging and high in long-term acute care settings	Marquez et al., 2013
83 medical centers in United States, Europe, and Latin America 2007–2009	15,948 <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella</i> spp.	Carbapenem-resistant and carbapenemase-producing <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella</i> spp.	Rate	Increase	Castanheira et al., 2011

^a Total number of isolates examined for the study.

CAESAR'a gönderilen Türkiye verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2015)

Antibiyotik sınıfı	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Aminopenisilinler (R)	%57	%76	%78	UD	UD	UD
3. kuşak sefalosporinler (R)	%44	%29	%28	%56	%45	%44
3. kuşak sefalosporinler (I+R)	%45	%47	%48	%59	%42	%48
Aminoglikozitler (R)	%22	%48	%49	%30	%48	%52
Florokinolonlar (R)	%41	%36	%51	%34	%52	%68
Florokinolonlar (I+R)	%42	%39	%53	%39	%61	%70
Karbapenemler (R)	%4	%1	%2	%11	%28	%30
Karbapenemler (I+R)	%5	%2	%5	%15	%31	%35
Çok ilaca direnç (R)	-	%14	%16	-	%20	%32

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

AMBLER SINIF	ENZİM	AKTİF BÖLGE	HİDROLİTİK PROFİL			İNHİBİTÖR
			3 KUŞAK SS	MONOBAKTAMLAR	KARBAPENEMLER	
SINIF A	KPC,GES	SERİN	+	+	+	APBA,PBA
SINIF B (MBL)	IMP, VIM, NDM	ÇİNKO	+	-	+	EDTA,DPA
SINIF D (Oksasilinaz)	OXA-48	SERİN	-	±	±	YOK

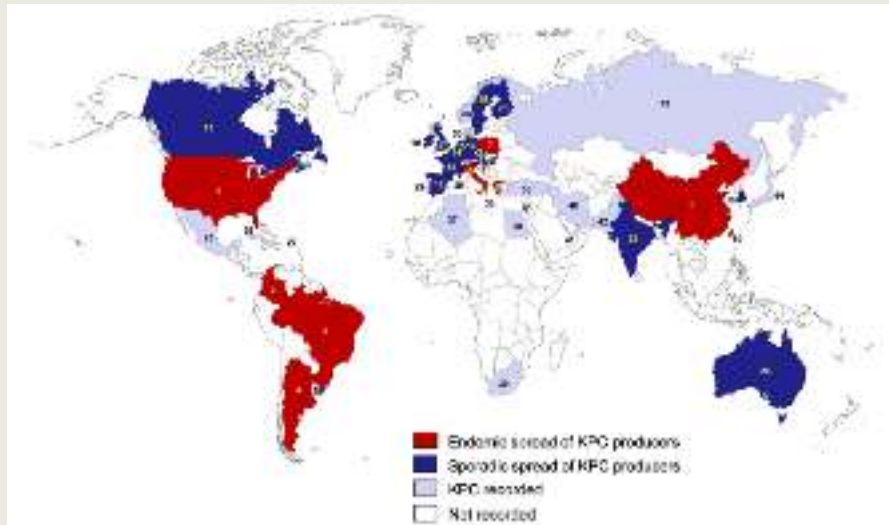
Karbapenemaz dışı direnç mekanizmaları:

- B-laktamazların aşırı üretimi (GSBL veya AmpC) +effluks pompası
- Porin kaybı
- Geçirgenlik azalması

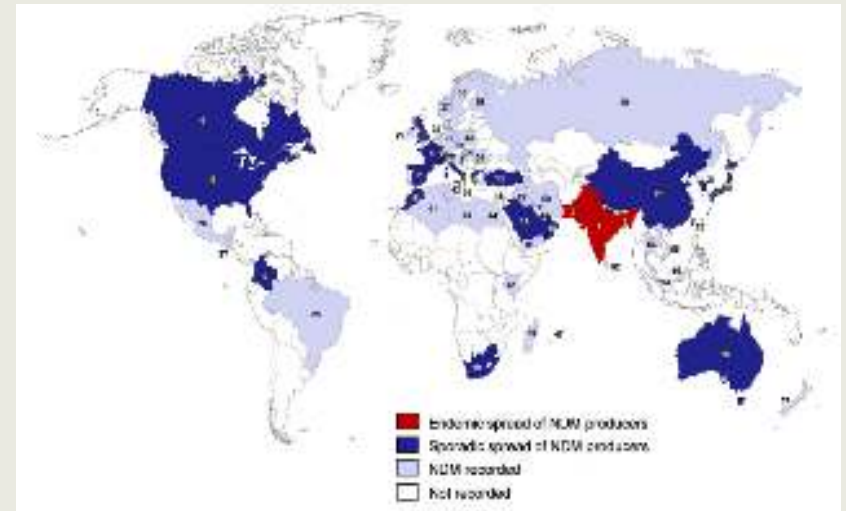
Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

- Karbapenemazlar neredeyse bütün beta-laktamlara dirence neden olabildikleri ve plazmidlerle transfer olabilmeleri nedeniyle büyük öneme sahiptir.
- Karbapenemaz üreten suşlar genellikle diğer direnç mekanizmalarını da taşıdıkları için çoklu dirençlidirler
- Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile ilişkilidir

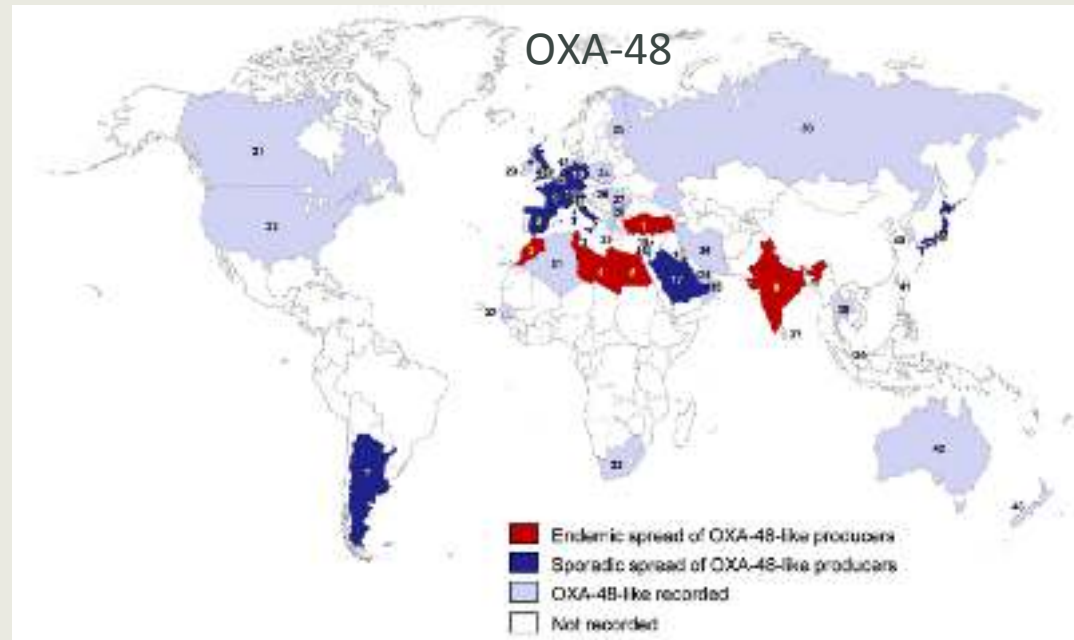
KPC



NDM



OXA-48





AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology®

***In Vitro* Activity of Imipenem against
Carbapenemase-Positive
Enterobacteriaceae Isolates Collected by
the SMART Global Surveillance Program
from 2008 to 2014**

SMART

- Global sürveyans programı
- 2008-2014 yılları arası 55 lkeden 217 laboratuvarın katıldığı intraabdominal ve SE'lerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin AMD
- 103960 izolat, 35307 SE
- %60 *E. coli*, %18 *K. pneumoniae*

TABLE 4 Distribution of carbapenemase genes in characterized *Enterobacteriaceae* isolates by country, 2006 to 2014^a

Country (total no. of isolates collected per country; years of study participation)	No. of sites per country	No. of carbapenemase-positive isolates (% of isolates collected)	No. of isolates carrying specified carbapenemase genes ^b (% of carbapenemase-positive isolates)					No. of imipenem-susceptible isolates (% of carbapenemase-positive isolates)
			KPC	OXA-48-like	NDM	IMP	VM	
Africa								
Egypt (304; 3)	2	32 (10.5)	0 (0.0)	15 (46.9)	19 (59.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (6.3)
Kenya (58; 2)	1	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Morocco (838; 5)	2	22 (2.6)	1 (4.5)	21 (95.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (63.6)
South Africa (2 708; 7)	6	7 (0.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
Tunisia (1020; 4)	2	33 (3.2)	0 (0.0)	32 (97.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	8 (24.2)
Asia								
Hong Kong (1,482; 7)	2	0 (0.0)						
India (1,110; 2)^d	9	76 (6.8)	0 (0.0)	7 (9.2)	69 (90.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
Japan (553; 3)	4	7 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	0 (0.0)	2 (28.6)
Kazakhstan (2 79; 3)	1	0 (0.0)						
Korea, South (1,382; 7)	4	0 (0.0)						
Malaysia (1,220; 7)	2	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Singapore (1,659; 7)	2	0 (0.0)						
Taiwan (5 929; 7)	9	9 (0.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	2 (22.2)	2 (22.2)
Thailand (1,050; 7)	2	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vietnam (2,602; 7)	4	71 (2.7)	7 (9.9)	11 (15.5)	55 (77.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)
Europe								
Croatia (461; 4)	1	7 (1.5)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	0 (0.0)
Czech Republic (372; 3)	1	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)
Estonia (701; 6)	2	0 (0.0)						
France (3252; 7)	7	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)
Germany (3,521; 7)	7	8 (0.2)	5 (62.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
Greece (1,324; 7)	3	132 (10.0)	103 (78.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	31 (23.5)	1 (0.8)
Hungary (1,270; 5)	2	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)
Italy (2,687; 7)	4	85 (3.2)	67 (77.9)	5 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (17.4)	1 (1.2)
Latvia (854; 7)	1	0 (0.0)						
Lithuania (967; 7)	2	0 (0.0)						
Portugal (2,412; 7)	3	2 (0.1)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Romania (1,181; 6)	2	17 (1.4)	0 (0.0)	9 (52.9)	6 (35.3)	0 (0.0)	3 (17.6)	3 (17.6)
Serbia (894; 4)	2	65 (7.3)	1 (1.5)	12 (18.5)	56 (86.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
Slovenia (532; 4)	1	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spain (9,295; 7)	12	30 (0.3)	3 (10.0)	8 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (63.3)	4 (13.3)
Switzerland (149; 2)	2	0 (0.0)						
Turkey (2,295; 7)	6	100 (4.4)	0 (0.0)	94 (94.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	39 (39.0)
United Kingdom (1,587; 7)	5	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)



Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study

Lancet Infect Dis 2016

	Hospitals submitting carbapenem non-susceptible <i>K pneumoniae</i> isolates (n)	Number of submitted carbapenem non-susceptible <i>K pneumoniae</i> isolates	Confirmed carbapenemase-producing <i>K pneumoniae</i> isolates					Other (n, %)*
			KPC (n, %)	NDM (n, %)	OXA-48-like (n, %)	VIM (n, %)	Total (n, %)	
Turkey	17	124	0 (0)	9 (7.3)	98 (79.0)	5 (4.0)	112 (90.3)	12 (9.7)
UK-England and Northern Ireland	15	47	14 (29.8)	3 (6.4)	7 (14.9)	1 (2.1)	25 (53.2)	22 (46.8)
UK-Scotland	4	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)
Total	251	1203	379 (31.5)	93 (7.7)	310 (25.8)	68 (5.7)	850 (70.7)	353 (29.3)

	Hospitals submitting carbapenem non-susceptible <i>E coli</i> isolates (n)	Number of submitted carbapenem non-susceptible <i>E coli</i> isolates (n)	Confirmed carbapenemase-producing <i>E coli</i> isolates				Other (n, %)*	
			KPC (n, %)	NDM (n, %)	OXA-48-like (n, %)	VIM (n, %)		Total (n, %)
Turkey	11	22	0 (0)	1 (4.5)	19 (86.4)	0 (0)	20 (90.9)	2 (9.1)
UK-England and Northern Ireland	11	29	0 (0)	1 (3.4)	5 (17.2)	0 (0)	6 (20.7)	23 (79.3)
UK-Scotland	5	17	0 (0)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	1 (5.9)	16 (94.1)
Total	105	194	14 (7.2)	20 (10.3)	43 (22.2)	0	77 (39.7)	117 (60.3)

Ülkemizde Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Üyelerinde Dirençten Sorumlu Enzim Tiplerinin Araştırılması: Çok Merkezli Çalışma

Ayşe Nur Sarı¹, Zeynep Gülay², Murat Telli³, Serap Süzük⁴, Deniz Gür⁵, Klimud Adsİ Kolistin Direnci Ve Karbapenemazların Epidemiyolojisi Alt Çalışma Grubu⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir ve SANKO Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Gaziantep

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Aydın

⁴Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara

⁶KLİMUD ADSİ Kolistin Direnci ve Karbapenemazların Epidemiyolojisi Alt Çalışma Grubu (Bkz Notlar)

2015 yılı- 19 şehir- 30 merkez- En geniş ve çok merkezli çalışma

Özet

Son y

yayın

diren

karba

Bu ça

GERE

karba

enzin

pneu

oxytc

BULG

(n=67

izole

genle

SONU

şekilc

bölge

Daha

266 *K. pneumoniae*, 5 *E. coli*
(Toplam 278 Karbapenem R Enterobacteriaceae)

171 (% 61.5)	OXA-48
64 (%24.1)	OXA-48 + NDM
39 (%14)	NDM
1	KPC

- OXA-48 en yaygın
- NDM giderek artmakta
- Diğer direnç genleri de izlenmeli

arttığı görülmektedir. Ayrıca KPC pozitif bir izolatin da bulunması, OXA-48 ve NDM dışında diğer karbapenemaz direnç genlerinin de izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey

**J. Labarca^{1,2}, L. Poirel^{1,3}, M. Özdamar⁴, S. Turkoglu⁴,
E. Hakko⁵ and P. Nordmann^{1,3}**

New Microbe New Infect 2014; 2: 50–51

Romanya'dan gelen bir hastada saptanan ve KPC-2 ürettiği belirlenen izolat kolistin ve meropenem tedavisi sonrasında kolistine direnç kazanmıştır

K. pneumoniae'da karbapenem direnci KPC ST258 (Yüksek riskli klon)

- KPC-2 üreten *K.pneumoniae* izolatı uluslararası ST258 klonunun bir üyesidir
- *K. pneumoniae* ST258 yüksek riskli klonun prototipi
- *K. pneumoniae* ST258, aminoglikozid, beta-laktam, florokinolon, MLS-B, kloromfenikol ve TMP-SMX gibi çoklu antimikrobiyal direnç determinantlarına da sahiptir.
- *K. pneumoniae* ST258 klonu içinde en korkulan bulgu, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarında son çare olarak kullanılmakta olan **kolistine** karşı direncin ortaya çıkışıdır.

Karbapenem veya florokinolon kullanımı ile karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* arasında bağlantı?

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and fluoroquinolone usage and resistance in the US military health system [☆]

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 81 (2015) 119–125

Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılmış olan bir çalışmada toplam 266 hastanenin verileri incelendiğinde florokinolon kullanımının CRE enfeksiyonları açısından anlamlı bir risk faktörü ($p=0.0007$) olduğu bildirilmiş olmasına rağmen karbapenem kullanımı açısından anlamlılık saptanmamış

Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -Lactamase/*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* among Intensive Care Unit Patients in Greece: Risk Factors for Infection and Impact of Type of Resistance on Outcomes

Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:1250–6.

Antibiyotik tüketimi ile bağlantı bulunmamış

Diğer Risk Faktörleri

- İmmun supresyon
- İleri yaş
- Yoğun bakım ünitesinde yatış
- Daha önceden antibiyotik kullanımı
- Hastanın kolonize olması

➤ Antimikrobiyal ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan seçici baskı, yüksek riskli klonların intestinal kolonizasyonuna ve ardından enfeksiyonlara yol açmaktadır.

➤ Klinik olarak risk altında bulunan hastalara yüksek riskli klonları hızlı/erken tanımaya yönelik tanı testlerinin gelişimi ve uygun tedavi, bu klonların yayılımını durduracaktır

KOLİSTİN DİRENCİ

Yıllar içinde karbapeneme dirençli suşların artması yeni tedavi arayışlarını getirmiştir. Eski bir antibiyotik olan kolistin tekrar kullanılmaya başlamıştır



Kolistin Dirençli *Enterobacteriaceae*

- Kolistin 1962'de klinik kullanıma girmiştir.
- 1980'lerde kullanımın engellenmiştir (Ciddi nefrotoksik ve nörotoksik)
- 2010'da Türkiye'de ruhsat aldı (IV form)
- Son 50 yıldır kullanımda
- Özellikle tavuk ve domuzların ishalleri hastalıklarının tedavisinde kullanılıyor
- 2012 yılında AB'ne üye 19 ülkede kolistin hayvanlarda insanlardan 600 kat daha fazla tüketilmiş (ECDC ve EFSA)



Kolistin Direnci-Mutasyona Bağlı/Adaptif

1. Bakteri (-) yüklü yüzey LPS'lerinin ve Lipid A yapısının değişimi
 - PmrA-PmrBregulatörsistem PmrEve PmrFIJKLM gen ekspresyonunu sağlar
 - LPS 'in fosfat gruplarına etanolaminekler ve lipidA'ya aminoarabinoziliştirir, böylece kationikpolimiksinlerinbağlanma affinitesiazalır
 - PmrA-PmrBregulatuarsistem PmrEve PmrHFIJKLMgen ekspresyonunu uyaran çevresel faktörler; Düşük pH, Düşük magnezyum konsantrasyonu, –Yüksek demir konsantrasyonu

2. Bakterilerin dış membran proteininin OprH aşırı sentezlenmesi ve membrandaki Mg+2 yerlerine geçmesi
 - PhoP-PhoQregulatuarsistem OprHgen ekspresyonunu sağlar. OprHproteinleri sentezlenir, ekzojenpoliaminlerle düşük magnezyum konsantrasyonu regelatörsistemi uyarır ve kolistinlerinbağlanmasını engeller

Plazmid aracılı kolistin direnci

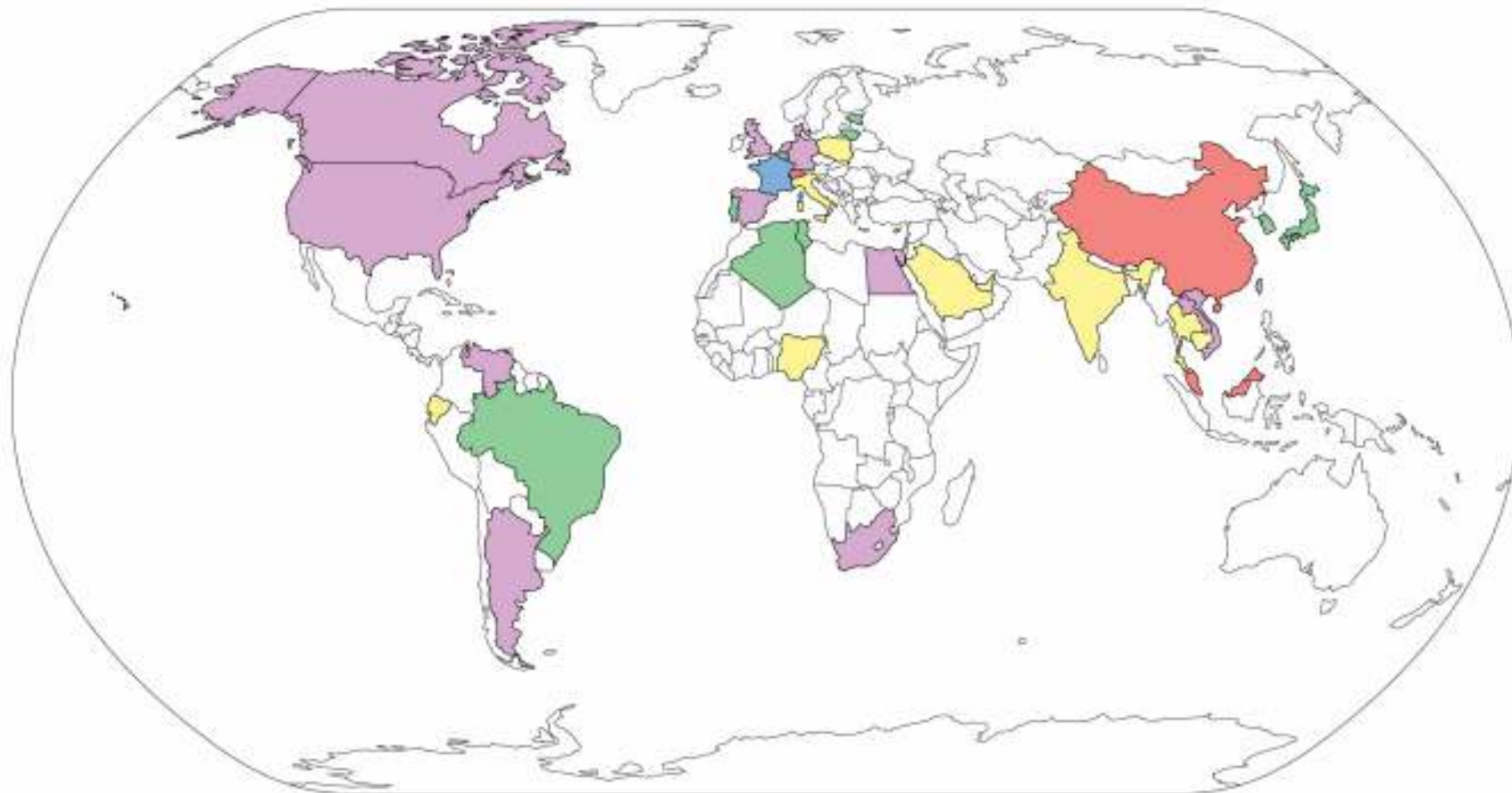
- Kasım 2015
- *Enterobacteriaceae*'de, plazmid aracılı kolistin direnç geni (mcr-1 geni) bildirilmiştir.
- Perakende olarak satılan etlerde ve hastanede yatan hastalarda bulunmuştur

Liu Y-Y, 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: 161–68*

- mcr-1 geni kıtaların çoğuna yayılmış olup,
- Gıda hayvanlarından, çevresel örneklerden, enfekte hastalar & uluslararası seyahat eden asemptomatik kişilerden üretilen bakterilerde gösterilmiştir

RL Skov, DL Monnet. *Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, story unfolds Euro Surveill. 2016*

Countries reporting plasmid-mediated colistin resistance encoded by *mcr-1*



Isolate source(s):

- Animals
- Humans
- Animals and humans
- Animals and environment
- Animals, humans and environment

Data source: Al-Tawfiq, J. A., Laxminarayan, R. & Mendelson, M. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? *Int. J. Infect. Dis.* [2016]. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.415

Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016

BB Xavier ^{1,2,3}, C Lammens ^{1,2,3}, R Ruhhal ^{1,2,3}, S Kumar-Singh ^{1,2,4}, P Butaye ^{1,4,7}, H Goossens ^{1,2,3}, S Malhotra-Kumar ^{1,2,3}

Euro Surveill. 2016;21(27):pii=30280.

Diğer
direnc
genleriyle
birlikte!!

Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*

Wenjuan Yin,^a Hui Li,^a Yingbo Shen,^a Zhihai Liu,^a Shaolin Wang,^a Zhangqi Shen,^a Rong Zhang,^b Timothy R. Walsh,^c Jianzhong Shen,^a Yang Wang^a

May/June 2017 Volume 8 Issue 3 e00543-17

Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016

A Carattoli ¹, L Villa ², C Feudi ^{2,2}, L Curcio ², S Orsini ¹, A Luppi ², G Pezzotti ², CF Magistrali ²

Euro Surveill. 2017;22(31):pii=30589.

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):

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
DELİALIOĞLU¹⁹, Elif AKTAŞ²⁰, Nisel YILMAZ²¹, Şaban GÜRCAN²², Zeynep GÜLAY¹

- 22 merkez, 329 *Enterobacteriaceae* izolatu,
- **mcr-1 ve mcr-2 saptanmadı**

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}

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

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

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

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

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

Amaç: Plazmid-aracılı-kolistin-direnci geninin (*mcr-1*) bulunmasının ardından, kolistin direncinin potansiyel bir hızla yayılması endişesi artmıştır. İlk bildirimden ardından, dünyanın birçok ülkesinde klinikten, hayvan/gıda kaynaklarından ve su numunelerinden örneklenen *Enterobacteriaceae* suşlarında *mcr-tip* geninin varlığı raporlanmıştır. Fakat Türkiye'den *mcr-tip* gen pozitifliği yönünde her hangi bir rapor yayımlanmamıştır. Bu çalışma ile, tavuk etinden kültürlenen *E. coli* suşlarında *mcr-tip* kolistin direnç geninin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 3 farklı şehirdeki kasap/marketlerden temin edilen 80 tavuk eti örneği dahil edilmiştir. Kolistin dirençli *E. coli*'ler >1 µg/mL kolistin ilaveli MacConcey agardan izole edilmiştir. *mcr-1* ve *mcr-2* varlığı PZR ile test edilmiştir. PFGE ile PZR pozitif *E. coli* suşlarının pulsotipleri belirlenmiştir. Farklı pulsotipteki *E. coli* suşları ve plasmidleri ticari kit ile izole edilmiş ve Illumina-NextSeq500 platformunda tüm genom sekanslanmıştır. Genom birleştirmenin ardından, her bir suşun MLST tipleri, direnç gen içerikleri ve *mcr*-tipleri biyoinformatik analizler ile ortaya konulmuştur.

Bulgular: 80 tavuk etinden 4 adet kolistin dirençli *mcr-tip* pozitif *E. coli* suşu (A1, A5, A7 ve A9) izole edilmiştir. PFGE analizine göre A1 ve A7 aynı pulsotip bulunurken, A5 ve A9 özgün pulsotip olarak raporlanmıştır. A1, A5 ve A9 suşları ve plasmidleri için dizileme yapılmıştır. Tüm genom sekans analizine göre tüm suşlardaki kolistin direnç genleri *mcr-1* ile %100 aminoasit benzerliği göstermiştir. A1 ve A5 suşları aynı MLST profiline (ST-83) sahipken A9suşunun ST-21 olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ülkemizde yapılan çalışmalarda klinik izolatların negatif olduğu, ekibimiz tarafından yürütülen çalışmalarda ise klinik izolatlara ek olarak insan metagenomu ve atık su metagenomunda *mcr-tip* genler için negatif raporlanmıştır. Bu çalışma ile, bilimiz dahilinde, ülkemizde ilk defa *mcr-1* gen varlığı gösterilmiştir.

Kolistin Direnci-Türkiye (UMADSS)

Bakteri Adı	İzolat Sayısı (%)	Kolisitin Çalışılan İzolat Sayısı	Kolisitin Dirençli İzolat Sayısı	Kolisitin Direnç Oranı	Yöntem
<i>E. coli</i>	4342 (% 23,8)	2742	83	% 3 (1,2)	DD, GS, OT
<i>K. pneumoniae</i>	3218 (% 17,6)	2262	395	% 17,5 (11,3)	DD, GS, OT
<i>P. aeruginosa</i>	1466 (% 8)	1038	56	% 5,2	DD, GS, OT
<i>A. baumannii</i>	2751 (% 15,5)	2322	155	% 6,7 (2,87)	DD, GS, OT

SB, HSGM UAMDSS 2016 yılı verileri

Kolistin Direnci-INFLINE, Sağlık hizmetleri ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu

Bakteriler	Aseptomatik bakteriüri	Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu	Üriner sistemin diğer enfeksiyonları	Katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonu	Toplam
<i>A. baumannii</i>	0,00	0,00	16,67	3,15	2,69
<i>P. aeruginosa</i>	8,33	2,97	12,50	7,10	6,51
<i>K. pneumoniae</i>	10,53	9,57	10,00	19,05	17,37

KLİMUD 2017

- Öcalan ve ark., Ankara EAH
İdrar örnekleri

E. coli % 3, *Klebsiella* spp. % 10, *Pseudomonas* spp. % 7, *Acinetobacter* spp. % 3, *Proteus* spp. % 5

AMK-2018

- Karataş ve ark, İstanbul EAH
İdrar örnekleri

E. coli % 2, *Klebsiella* spp. % 32, *Pseudomonas* spp. % 3, *Acinetobacter* spp. % 3, *Proteus* spp. % 34

ANKEM-2018

- Güner ve ark, EÜTF, izmir
Kan kültür

E. coli % 10.5, *Klebsiella* spp. % 26.3, *Pseudomonas* spp. % 5.3, *Acinetobacter* spp. % 0

Kolistin-ADT

3. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - problems detected with several commercially available products.

This warning was issued July 2016 and modified and extended 26 August and 28 November, 2016. The current text is from **20 June 2017** and is a summary of the previous warnings and includes the results following further testing of more broth microdilution tests and more organisms. Warnings will be modified or removed when issues have been resolved.

Antimicrobial susceptibility testing of colistin has been fraught with difficulties. A joint EUCAST and CLSI subcommittee recently issued recommendations confirming that broth microdilution (BMD) is so far the only valid method and that disk diffusion does not work because of the poor diffusion of the large colistin molecule. The report did not evaluate gradient tests of colistin, but reports in the literature have questioned the validity of MICs obtained with gradient tests:

We used a collection of clinical isolates (n=75) obtained from international contacts (acknowledge: SENTRY collection (P. Rhomberg, JMI Laboratories, USA), S. Gatermann, Bochum, Germany, R. Henriksen, DTU, Copenhagen, Denmark, Ö. Samuelsen, Tromsø, Norway, J. Vila, Barcelona and L. Martinez-Martinez, Santander, Spain) of *Escherichia coli* (n= 14), *Klebsiella pneumoniae*, (n=18) *Pseudomonas aeruginosa* (n=21) and *Acinetobacter* spp (n=22) without and with various resistance mechanisms and with different levels of resistance to colistin. Several Enterobacteriaceae had the mcr-1 gene. Broth microdilution MIC values of the four species were 0.25 – 128 mg/L.



Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group

Colistin (polymyxin E) MIC determination is associated by several methodological issues. The issues have been extensively investigated by the CLSI-EUCAST joint Polymyxin Breakpoints Working Group and the following method for determination of colistin MIC was agreed:

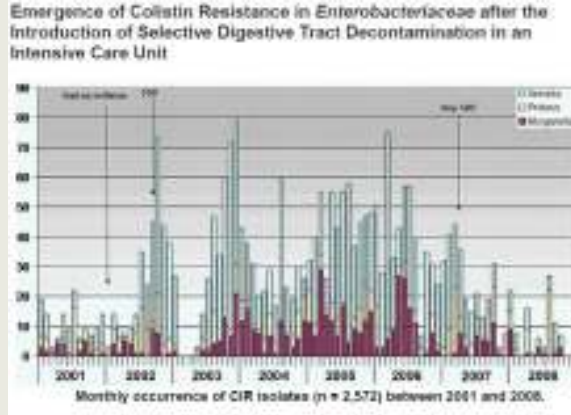
1. Reference testing of Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. is by the ISO-standard broth microdilution method (20776-1). Note:
 - a. Cation-adjusted Mueller-Hinton Broth is used
 - b. No additives may be included in any part of the testing process (in particular, no polysorbate-80 or other surfactants)
 - c. Trays must be made of plain polystyrene and not treated in any way before use
 - d. Sulphate salts of polymyxins must be used (the methanesulfonate derivative of colistin must not be used - it is an inactive pro-drug that breaks down slowly in solution)
2. Susceptibility testing by other methods, including agar dilution, disk diffusion and gradient diffusion, cannot be recommended until historical data have been reviewed or new study data have been generated. Work on these methods is ongoing.

Published on www.eucast.org 22 March 2016

Kolistin dirençli *Enterobacteriaceae*'de Risk Faktörleri-1

- Sub-optimal doz veya uzamış monoterapi tedavi
- Sindirim sisteminin selektif dekontaminasyonu

Poudyal A ve ark., JAC 2008



Bağırsaklardaki anaerobik floraya zarar vermeden sindirim sistemindeki gram-negatif bakterilerin ve mantarların elimine edilmesi

Direnç oranları % 0-6'dan % 55-69'a çıkmış

Teysir Halaby et al., Antimicrob. Agents Chemother 2013

Kolistin dirençli *Enterobacteriaceae*'de Risk Faktörleri-2

- Kolistin ve kinolon kullanımı

Kontopidou F. ve ark., Clin Microbiol Infec 2009
Matthaiou DK ve ark. , Crit Care Med 2000

Kolistine İntrensek Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarında Artış Ve Kolistin Kullanımı İle İlişkisi

¹İpek Mumcuoğlu, ²Gülşen Hazırolan, ¹Ayşegül Altuğ, ³Dilek Atabey, ⁴Dilek Kanyılmaz

Kolistine intrensek dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon sayısının son sekiz yılda anlamlı şekilde arttığı izlenmiştir

Sonuç olarak;

- Çoklu direnci olan Gram negatif bakterilerde kolistin duyarlılığını mutlaka çalışılmalı
- AMD yöntemi standardize olmalı
- Bağırsak dekontaminasyon protokolünü tekrar gözden geçirilmeli
- Temel enfeksiyon kontrol önlemlerini mutlaka dikkat edilmeli
- Akılcı antibiyotik kullanımı ve sürveyans çalışmaları



**İnsan Sağlığı- Hayvan Sağlığı- Ekosistem (çevre) Sağlığı
TEK DÜNYA için zorunlu işbirliği**



Teşekkür ederim