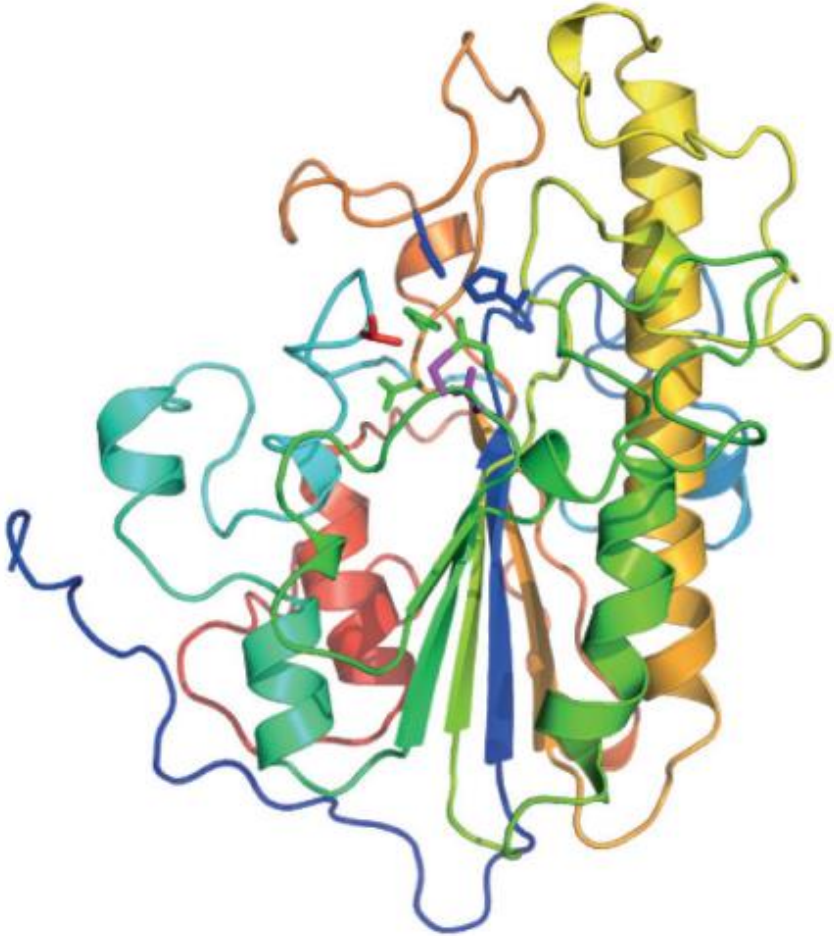




T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE KOLİSTİN DİRENCİ: DÜN-BUGÜN-YARIN



Doç. Dr. Serap SÜZÜK YILDIZ

SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Anahtar kelimeler: Gram negatif bakteriler, kolistin, antibiyotik direnci

Kültürü yapılabilen
bakteriler
tanımlanabiliyordu

Kolistin tedavi amacıyla
kullanılmıyordu

Antibiyotik direnci ciddi
bir halk sorunu değildi



Gram negatif bakteri
virölans faktörleri ???

Aşı, peptidler, fajlar ???

Rutin ADT'de tüm
genom analizi

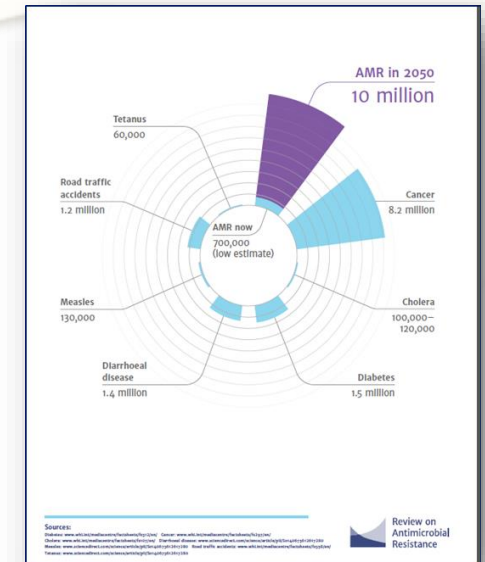
MALDI-TOF ve 16SrRNA ile bakteri türleri tanımlanabiliyor

Kolistin tedavide kullanılıyor

Antibiyotik direnci küresel bir sorun (PANDEMi!)

“Enfeksiyon hastalıklarını mağlup ettik ve enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatabiliriz”

William H. Stewart, ABD Kongresi 1969



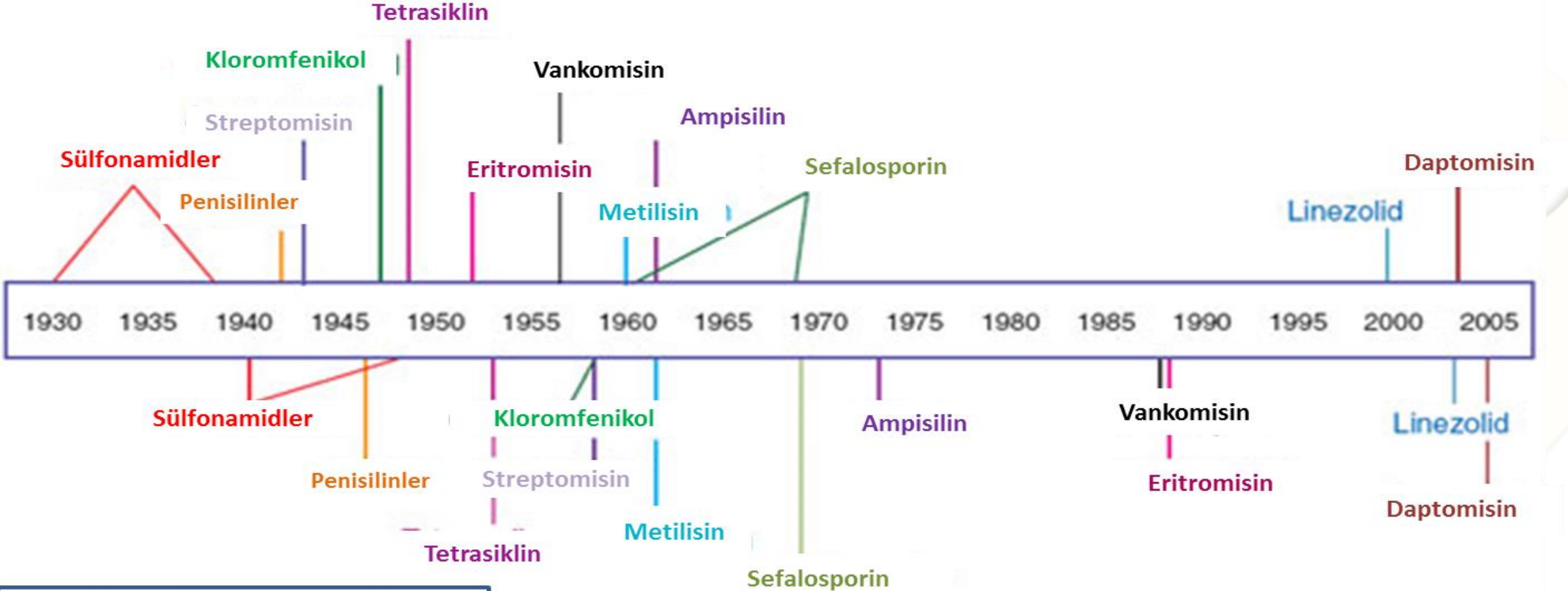
2050 yılında ise AMD'in 10 milyon ölüme sebep olabileceği tahmin edilmektedir.



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Antibiyotik Gelişimi



Antibiyotik Direnç Gelişimi



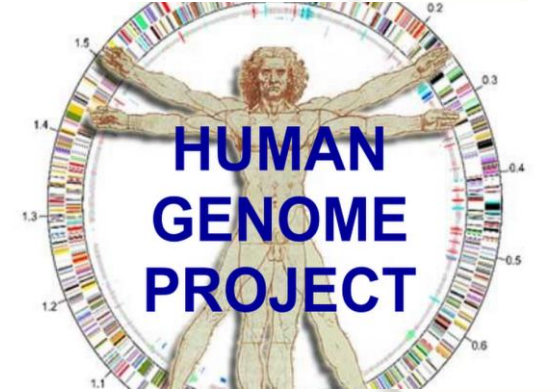
Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi

- Hastanede direnç oranları daha yüksek
- Antibiyotik kullanımında değişim-direnç prevalans değişimi
- Önceden antibiyotik alımı
- Yüksek direnç oranına sahip klinikler: yoğun bakım üniteleri
- Antibiyotik kullanım süresinde artış ile dirençli kökenlerle kolonizasyon ve enfeksiyon riskinde artış



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü





Antibiyotik direnç genleri neden var?

Producer hypothesis

Antibiyotik üreten
mikroorganizmalar
kendilerini korumak için
direnç geliştirir

“Klinik kullanıma bağımlı evrimsel bir
mekanizma”

? ? ?



HAYIR aksine antik bir sinyalleşme ve savunma faktörü

- Serin β -laktamazlar 2 milyar yıldan uzun süredir var olması
- OXA β -laktamazlar plazmitler üzerinde milyonlarca yıldır taşınıyor olması
- 4 milyon yıllık izole bir mağara ekosisteminde klinikte kullanılan antibiyotiklere direnç genlerine rastlanması
- Modern medeniyetle herhangi bir temas geçmişi olmayan Kızılderili kabilelerinin bağırsak florasında günümüzde kullanılan antibiyotiklere dirençli suşların bulunması
- Bering buzullarındaki 30.000 yıllık antik DNA'da VanA direnç geninin bulunması

Drug Resist Updates 2004; 7: 111-123

Nature 2011;477: 457-466

J. Mol. Evol. 2002; 55, 314–321

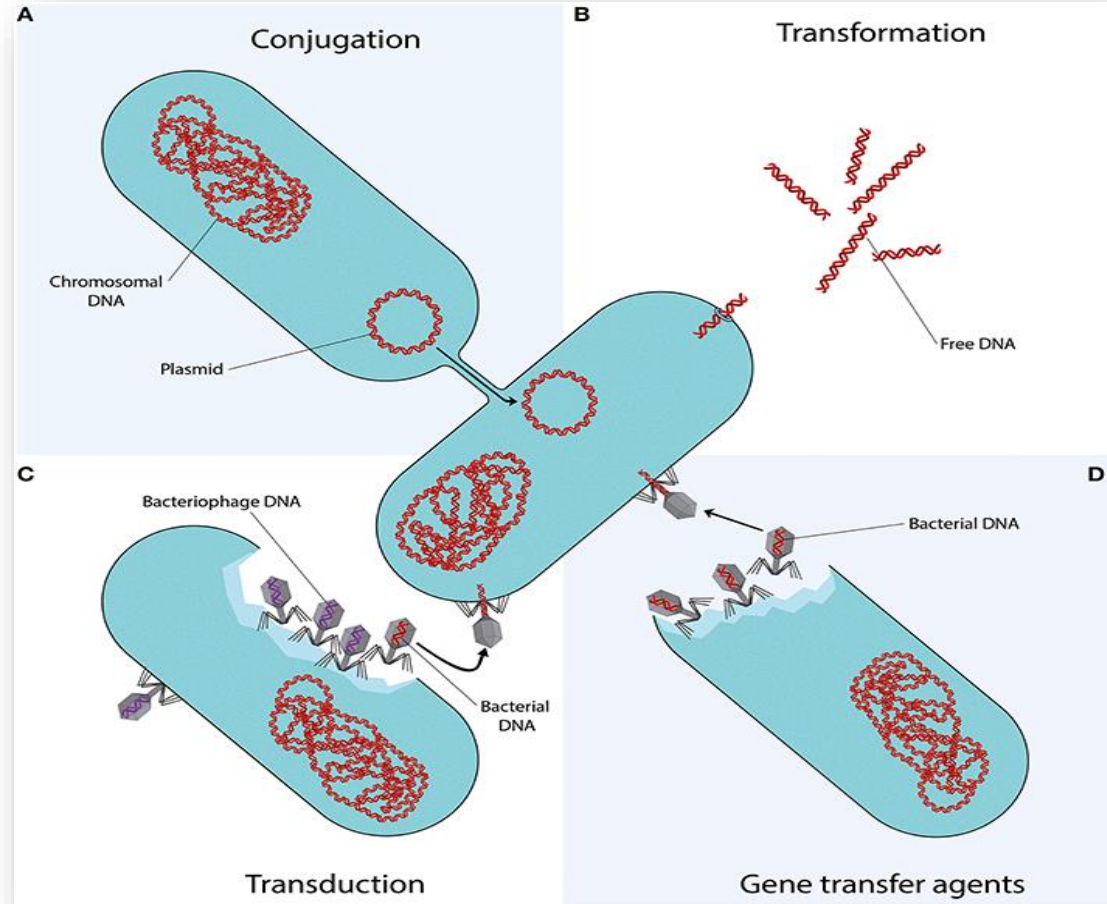
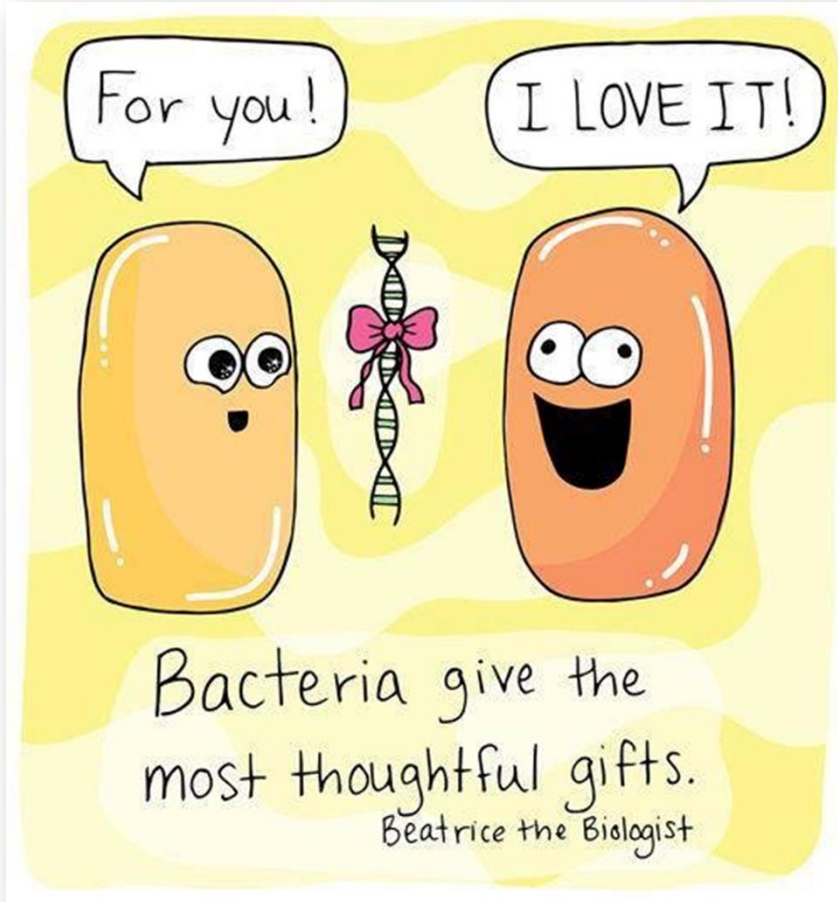


HAYATTA KALMA STRATEJİSİ

Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin %80'ni toprak bakterileri tarafından üretilmektedir.



Gen aktarımı

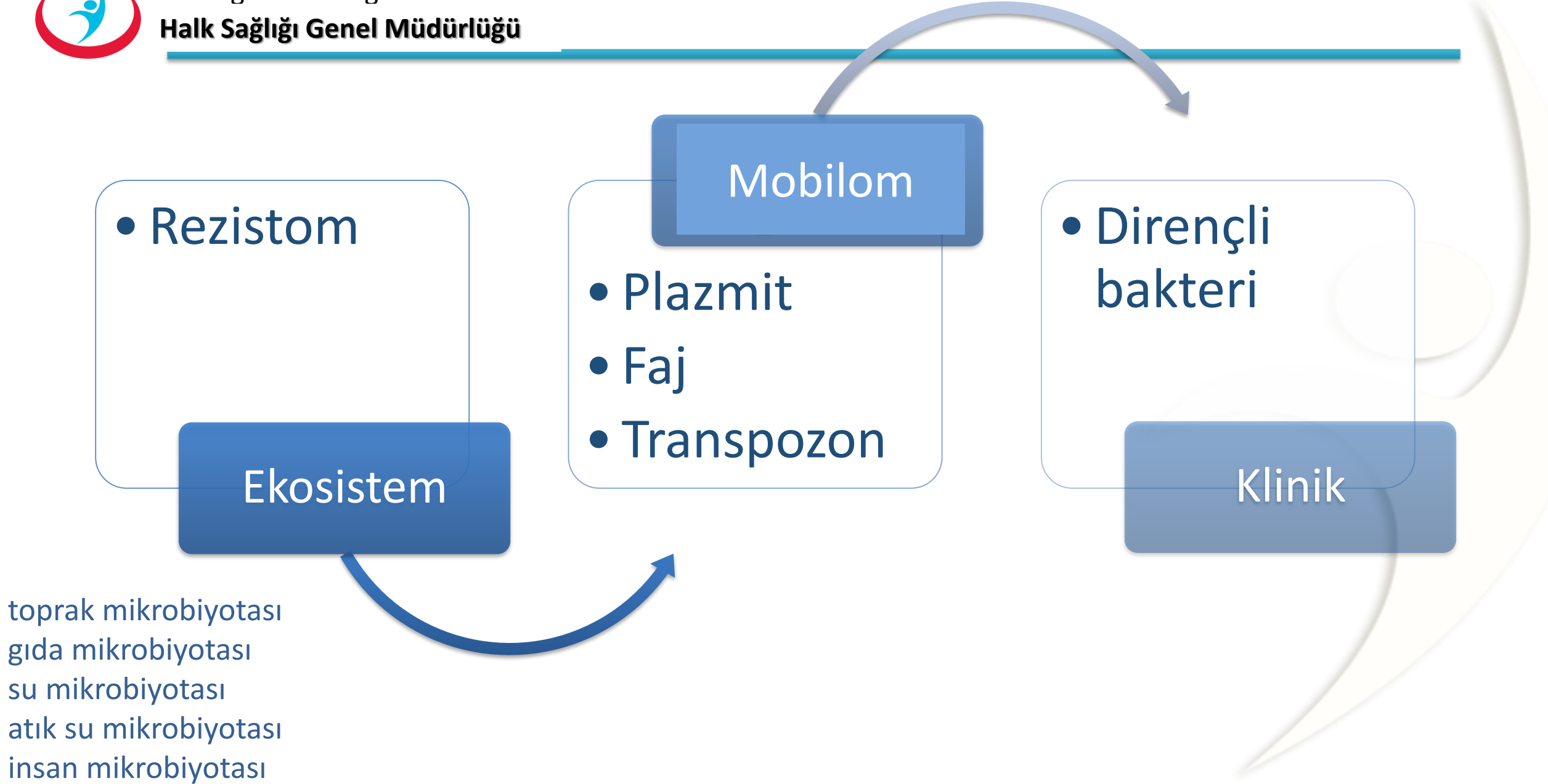




T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

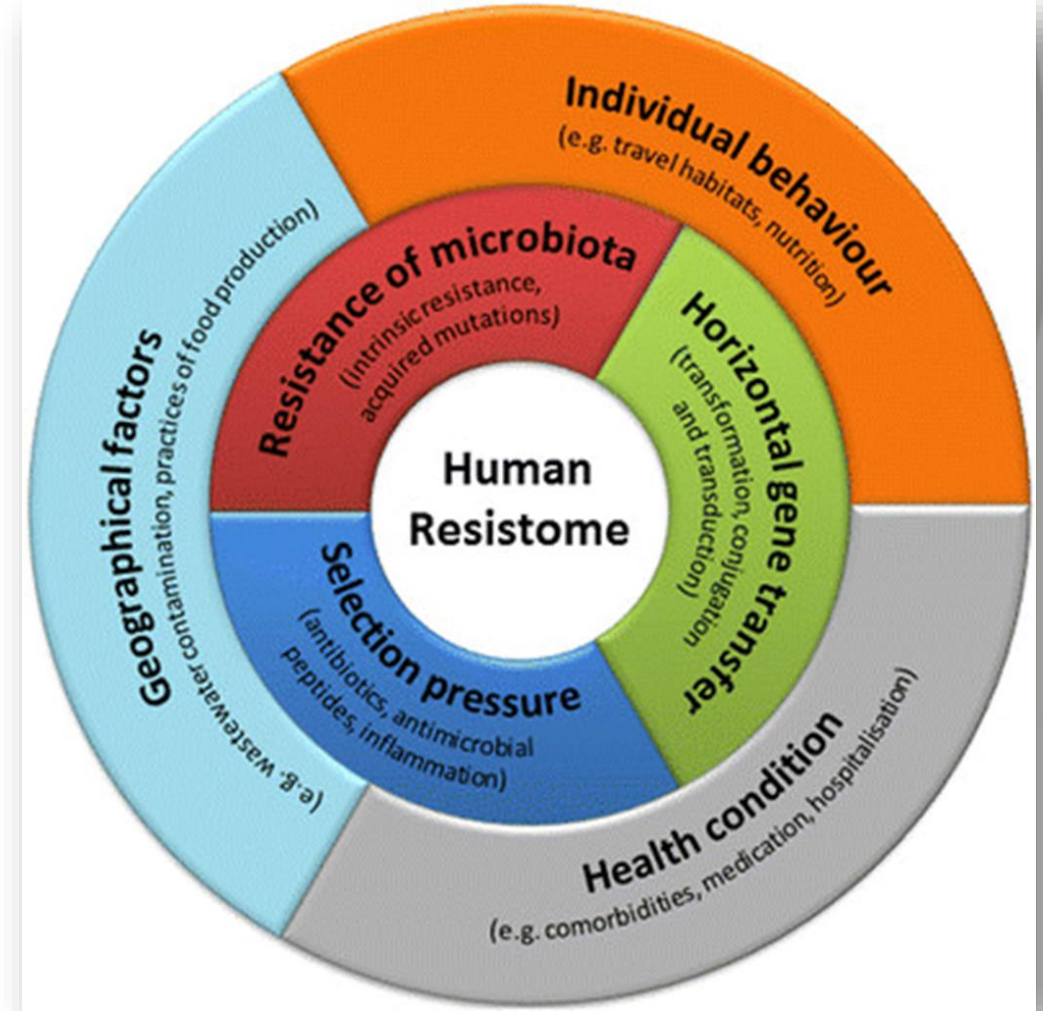






Rezistom-Mobilom

- Çoklu direnç potansiyelini artırabilir
- Pozitif geri beslemeye neden olabilir
- Antibiyotik direnç sorununu artırabilir



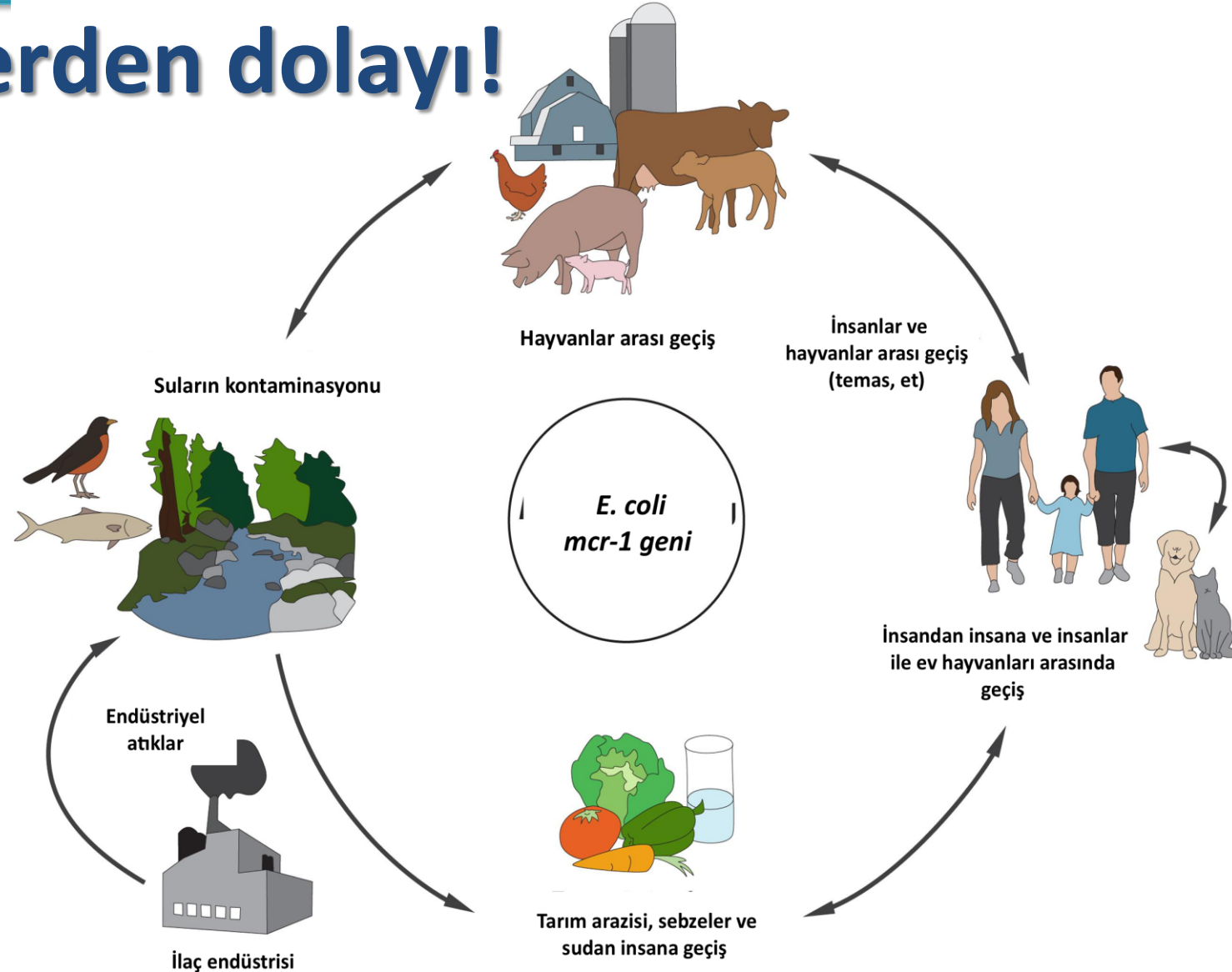


T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

İşte tüm bu nedenlerden dolayı!

- klinik/halk sağlığı önlemleri ve korunma yolları yanında
 - küresel ölçekte hayvancılık, çevre ve su politikalarında alınacak tedbirler AMD gelişiminin önlenmesinde oldukça önemlidir





Kolistin

- 1962’de klinik kullanıma girdi
- Parenteral, oral, topikal, damla formu
- 1980’lerde kullanımın engellendi
 - 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

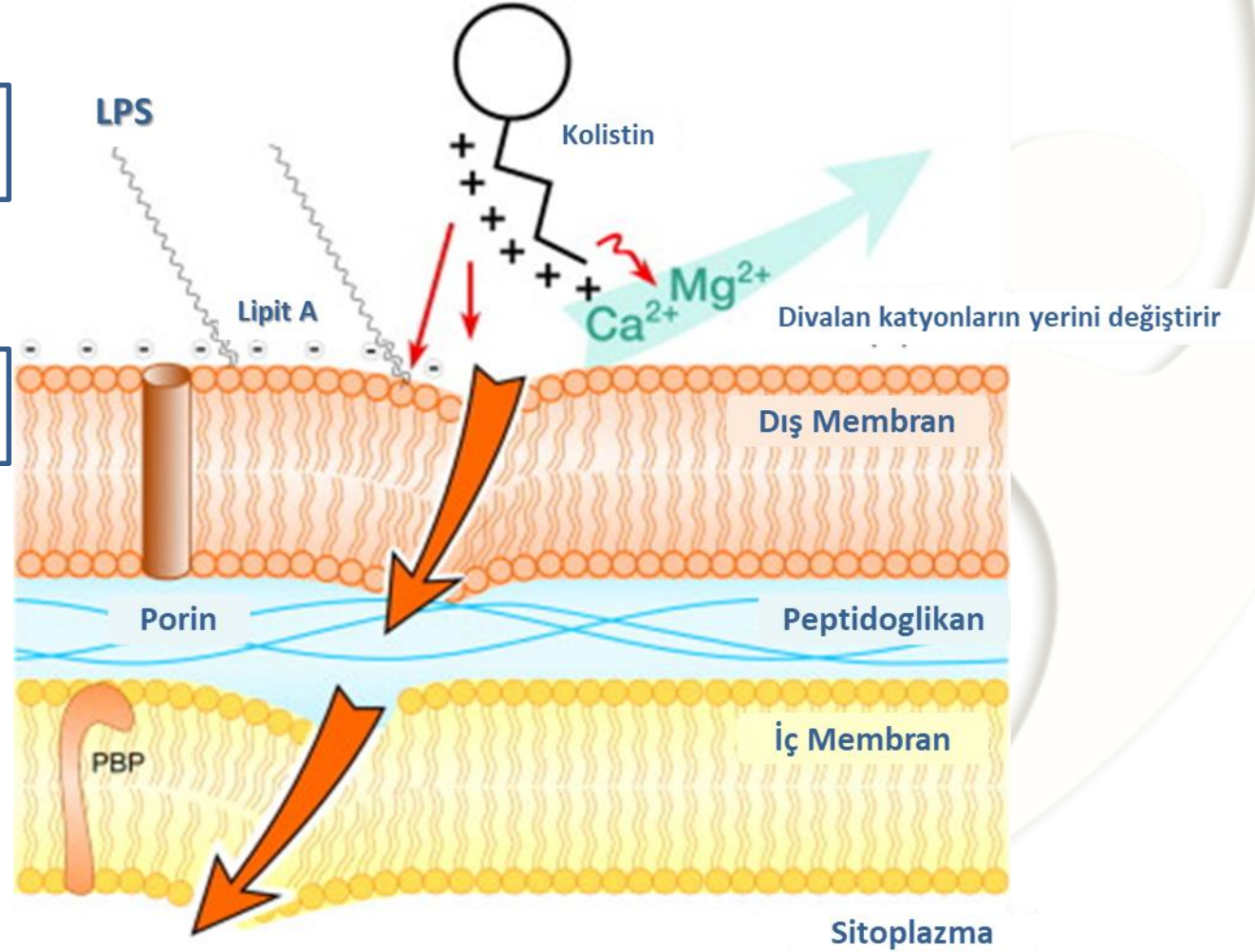
- Polimiksinler *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus* tarafından ribozom dışı sentez edilen ürünlerdir (polimiksin A-**B**-C-D-**E**)
- Klinik formlar
 - kolistin sülfat
 - Oral, topikal, inhaler form, intratekal ve intraventriküler formlar dirençli gram negatif bakteriler
 - katyonik ve stabil bir molekül
 - **kolistimetat sodyum** (kolistin metan sülfat, pentasodyum kolistimetansülfat, kolistin sülfonil metat)
 - IV, IM, inhaler form,
 - Stabil olmayan bir moleküldür
 - vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür
 - Hidroliz işlemi vücut ısısında veya in vitro olarak test sistemlerinde gerçekleştirilebilir
 - **Hidroliz antibakteriyel aktivite açısından önemli bir işlemdir**



Kolistin-Etki Mekanizması

Dış membranda bozulma, permeabilite artışı

Endotoksin etkisinde blokaj



NOT: Bakterilerin kolistine duyarlılığı, hücre zarının içerdiği fosfolipid miktarı ve ortamda bulunan divalan katyonların düzeyi ile ilişkilidir



Kolistin Farmakokinetik/Farmakodinamik

- Kolistinin moleküler ağırlığının yüksek ve polaritesinin fazla olması nedeniyle doku dağılımı iyi değildir
- Kolistin, konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal aktivite gösteren bir antibiyotiktir



Kolistin-Etki spektrumu

- Aerop gram negatif bakteriler
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Klebsiella spp.*
 - *Escherichia coli*
 - *Enterobacter spp*
 - *Salmonella spp*
 - *Shigella spp*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Bordetella pertussis*
 - *Legionella pneumophila*
 - Bazı Mikobakteri türleri
- Doğal direnç
 - Mustasyona bağlı direnç
 - Heterorezistan direnç
 - Plazmid aracılı direnç
- Doğal Direnç
 - gram-pozitif
 - anaerop bakteriler
 - *Burkholderia cepacia*
 - *Burkholderia pseudomallei*
 - *Serratia marcescens*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Providencia spp.*
 - *Morganella morganii*
 - *Neisseria spp.*
 - *Brucella spp.*
 - *Moraxella catarrhalis*



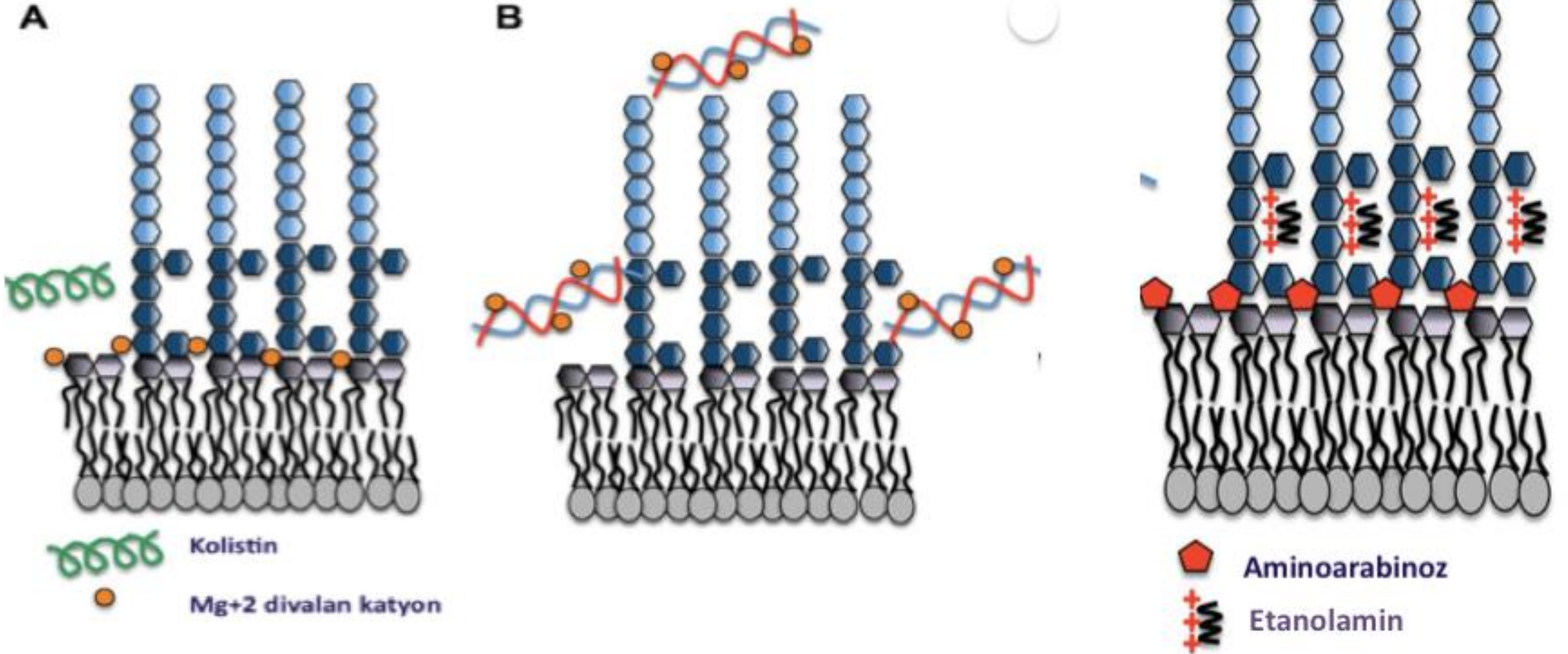
Kolistin Direnci-Mustasyona Bağlı/Adaptif

- Bakteri (-) yüklü yüzey LPS'lerinin ve Lipid A yapısının değişimi
- *PmrA-PmrB* regülâtör sistem *PmrE* ve *Pmr* FIJKLM gen ekspresyonunu sağlar
- LPS 'in fosfat gruplarına etanolamin ekler ve lipid A'ya aminoarabinoz ilîştirir, böylece katyonik polimiksinlerin bağlanma affinitesi azalır
- *PmrA-PmrB* regülâtuar sistem *PmrE* ve *PmrHFIJKLM* gen ekspresyonunu uyaran çevresel faktörler;
 - Düşük pH
 - Düşük magnezyum konsantrasyonu
 - Yüksek demir konsantrasyonu
- Bakterilerin dış membran proteininin OprH aşırı sentezlenmesi ve membrandaki Mg^{+2} yerlerine geçmesi
- *PhoP-PhoQ* regülâtuar sistem OprH gen ekspresyonunu sağlar. OprH proteinleri sentezlenir, ekzojen poliaminler ile düşük magnezyum konsantrasyonu regülâtör sistemi uyarır ve kolistinlerin bağlanmasını engeller



T.C. Sağlık Bakanlığı

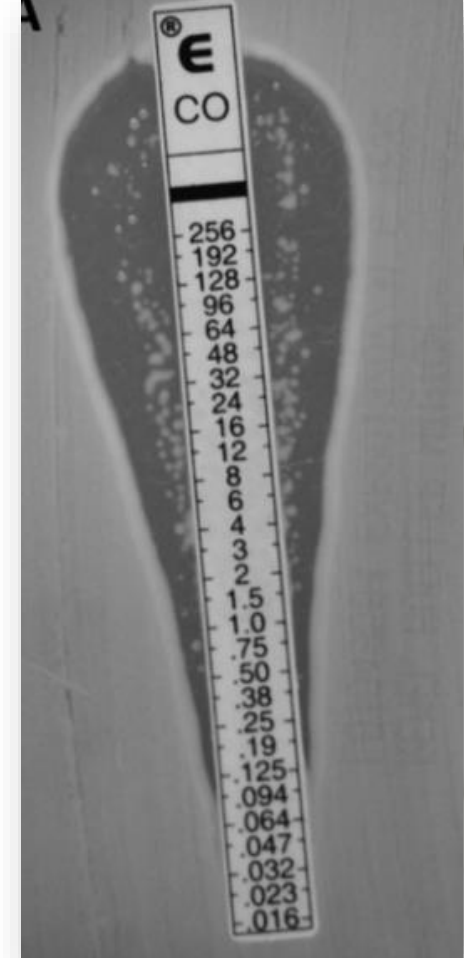
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü





Kolistin Heterorezistan Direnç

- Kolistin duyarlı izolatta (MİK 2 mg/L) kolistin kullanımı devam ederse suppopulasyonlar gelişebilir
- Duyarlı popülasyonda 10^{-7} ve 10^{-8} sıklıkta görülebilir
- Geleneksel MİK yöntemiyle atlanabilen isolatlar için Populasyon Analiz Profili (PAP) gerekmektedir



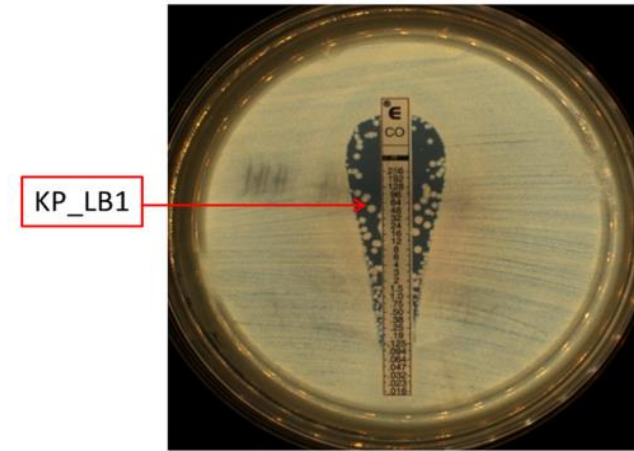


KP'de Kolistin Heterorezistan Direnç

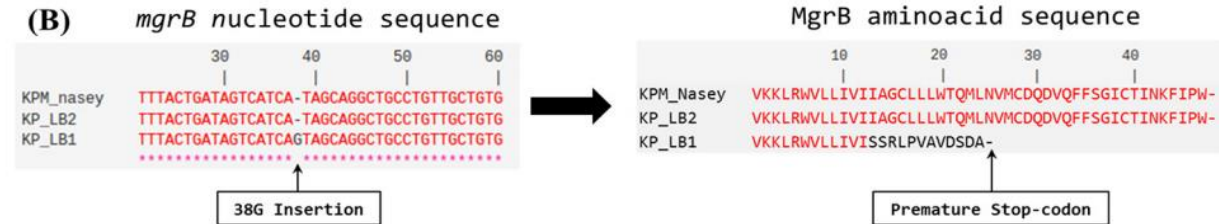
TABLE 1 Antibiotic susceptibility testing of LB1 and LB2 isogenic isolates by the disk diffusion method^a

Antibiotic disk content (µg)	Breakpoint(s) from CA-SFM, ^b 2013 (mm)	Inhibition diam (mm)		Susceptibility
		LB1	LB2	
AMX (25)	16–21	6	6	R
AMC (30)	16–21	14	14	R
TIC (75)	22–24	6	6	R
TIM (85)	22–24	20	20	R
TZP (85)	17–21	25	25	S
FEP (30)	21–24	33	33	S
CRO (30)	23–26	32	32	S
CTX (30)	23–26	36	36	S
FOX (30)	15–22	26	26	S
IPM (10)	17–24	32	32	S
ETP (10)	26–28	31	31	S
ATM (30)	21–27	35	35	S
NAL (30)	15–20	21	21	S
CIP (5)	22–25	28	28	S
OFL (5)	22–25	36	36	S
AMK (30)	15–17	20	20	S
GEN (15)	16–18	20	20	S
TOB (10)	16–18	23	23	S
FOF (50)	14	19	19	S
SXT (25)	13–16	6	6	R
NIT (300)	15	12	12	R
CST (50)	15	9	17	R (LB1)/S (LB2)

(A)



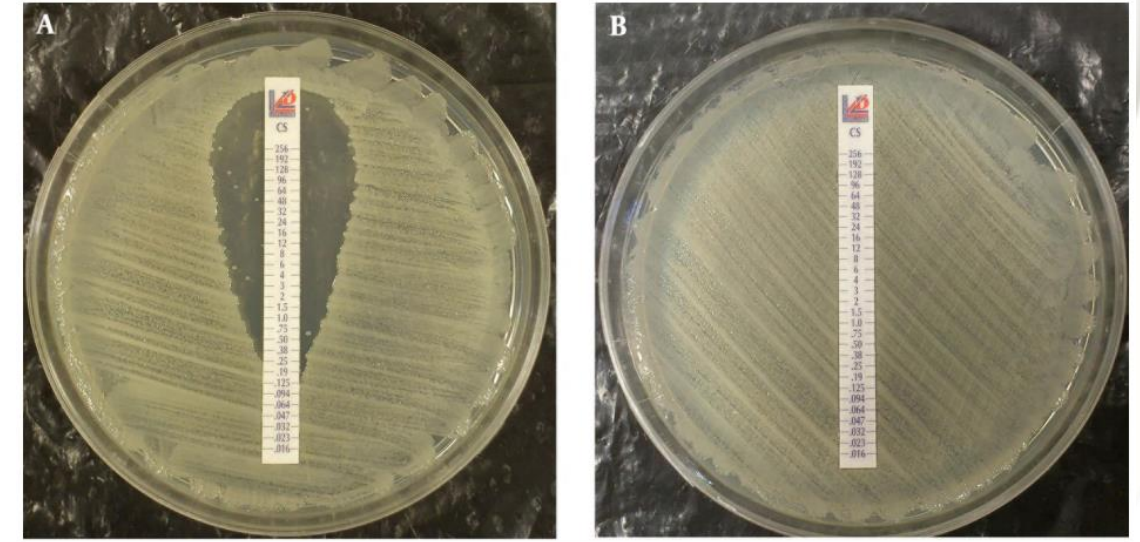
(B)



AB'de Kolistin Heterorezistan Direnç

- Silahla yaralanma
- 20 Yaşında erkek hasta
- Beyin cerrahisi YB
- İkinci günde heterorazistan izolat
- 5 gün içinde kolistin MİK >256 mg/L
- En önemli risk faktörü: Kolistin kullanımı

Figure 1. Result of Colistin E-test for Two Isolates of *A. baumannii*



A, Result of colistin E-test on the first isolate of *A. baumannii*; Eight colonies grew within the zone of inhibition. B, Result of colistin E-test on second isolate of *A. baumannii* recovered after colistin therapy.



Kolistin heterorezistan direncini engellemek

- Sinerjistik etkili antibiyotik kullanılmalı

- Rifampisin
- Karbapenem
- Sulbaktam
- Amikasin
- Trimetoprim/SXT
- Tigesiklin

Post antibiyotik etki uzar



Kolistin Direnci

- Bakterinin morfolojisi değişir
- Kok şeklinde bir morfoloji kazanır
- Pili sayısı ve pili uzunluğu azalır
- Biyofilm oluşturamazlar





T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

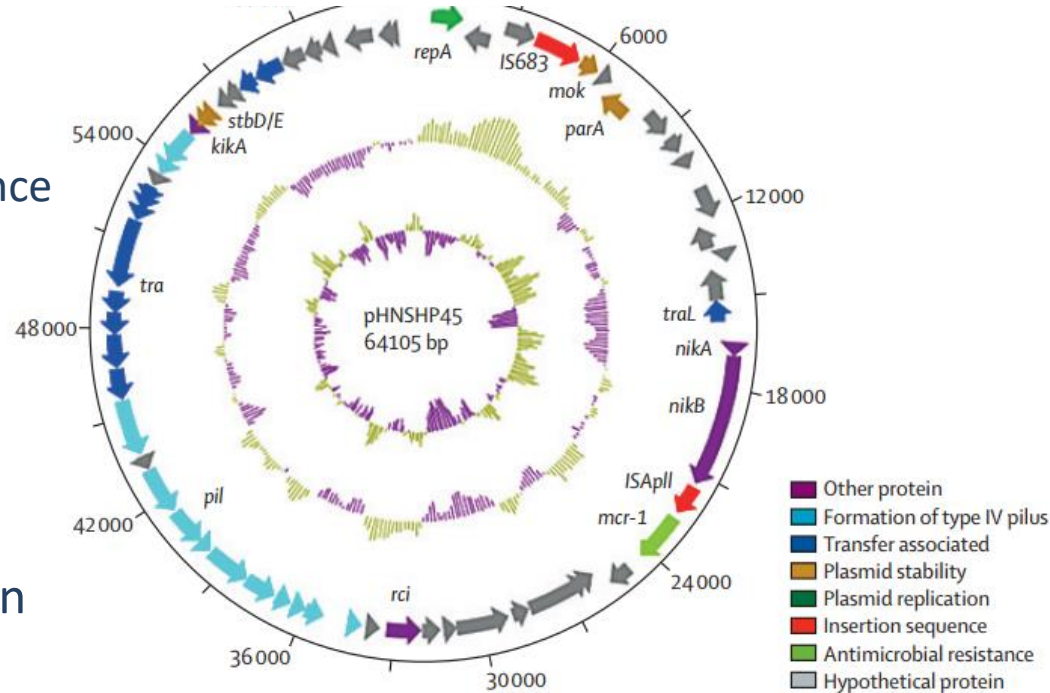
Plazmit aracılı kolistin direnci

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, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen



- MCR: Mobilizable Colistin Resistance /
MCR: Modern Colistin Resistance
- Fosfoetanolamin transferaz,
- Lipid A'ya fosfoetanolamin eklenmesi
- Plazmidin *E.coli*'ye geçme oranı 10^{-1} - 10^{-3}
- MİK 0,5 mg/L olan *E.coli*'nin kolistin MİK'ini 16 kat arttırmaktadır (MİK=8mg/L)



	Year	Positive isolates (%) / number of isolates
<i>Escherichia coli</i>		
Pigs at slaughter	All	166 (20.6%)/804
Pigs at slaughter	2012	31 (14.4%)/216
Pigs at slaughter	2013	68 (25.4%)/268
Pigs at slaughter	2014	67 (20.9%)/320
Retail meat	All	78 (14.9%)/523
Chicken	2011	10 (4.9%)/206
Pork	2011	3 (6.3%)/48
Chicken	2013	4 (25.0%)/16
Pork	2013	11 (22.9%)/48
Chicken	2014	21 (28.0%)/75
Pork	2014	29 (22.3%)/130
Inpatient	2014	13 (1.4%)/902
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Inpatient	2014	3 (0.7%)/420

Table 2: Prevalence of colistin resistance gene mcr-1 by origin



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

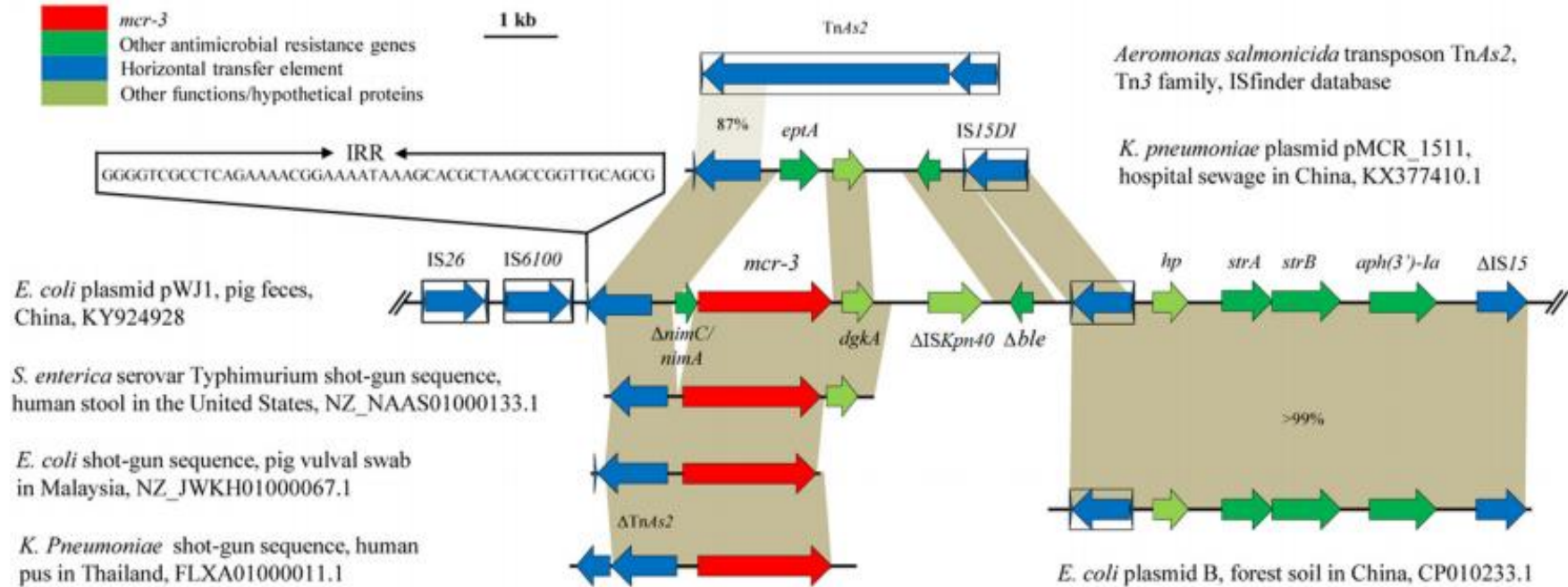
Plazmit aracılı kolistin direnci

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

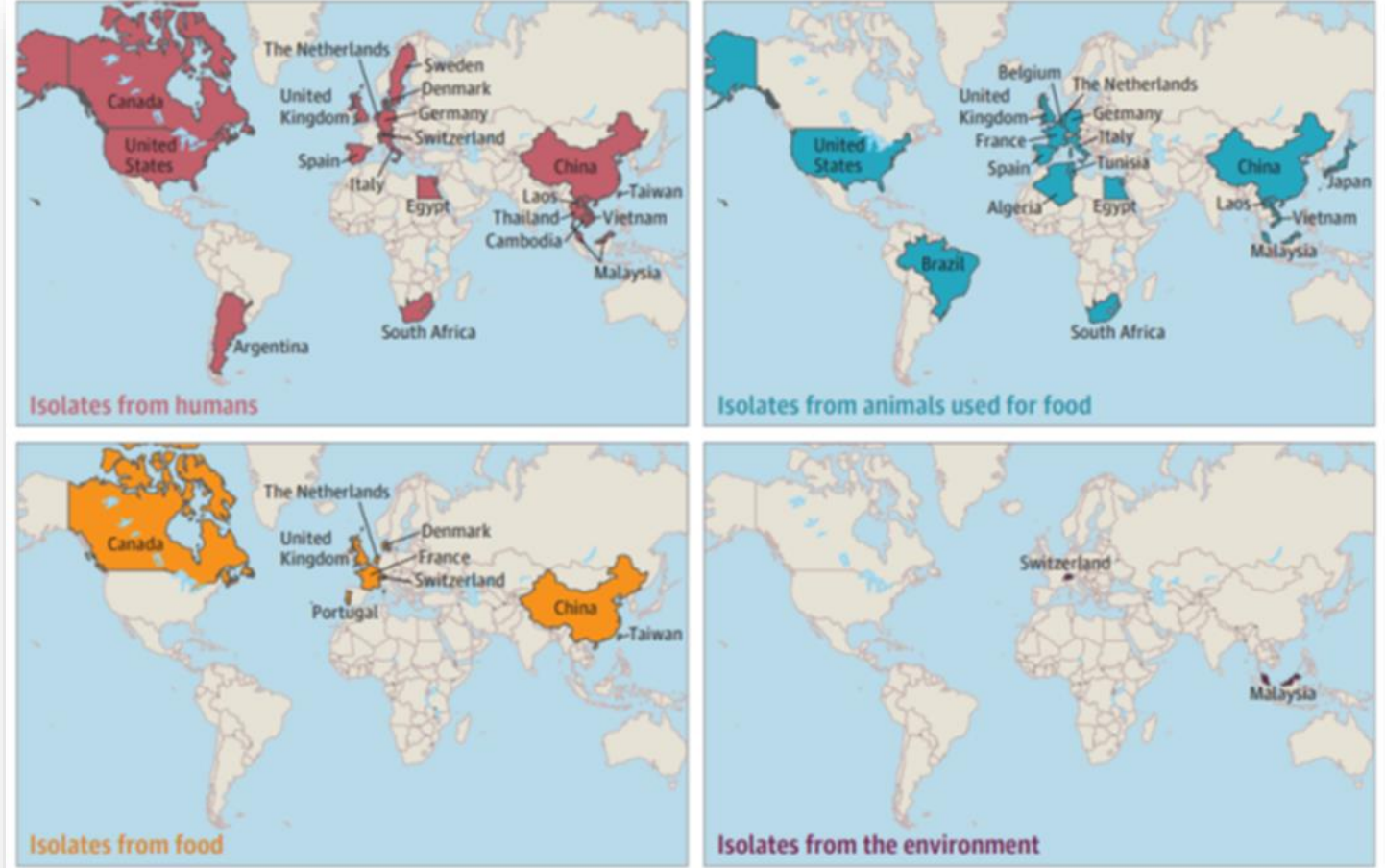
Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing, China^a; The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Zhejiang University, Hangzhou, China^b; Department of Medical Microbiology and Infectious Disease, Institute of Infection and Immunity, Heath Park Hospital, Cardiff, United Kingdom^c

- *E. coli* mcr-3, sırasıyla mcr-1 ve mcr-2'ye % 45 ve % 47 özdeş
- MCR-3'ün aa dizisinde, fosfoetanolamin transferaz ise % 99.8-100 ve % 75.6-94.8 özdeşliğe sahip



Plazmit aracılı kolistin direnci

- *mcr-1* geni; kıtaların hepsine yayılmıştır
 - Gıda hayvanlarından, çevresel örneklerden, enfekte hastalar ve uluslararası seyahat eden asemptomatik kişilerden üretilen bakterilerde gösterilmiştir.



The figure depicts the identification of *mcr-1*-expressing isolates from various specimen types (human, animals used for food, food, environment) by country. Data from the European Centre for Disease Prevention and Control,⁵⁷ updated

from Skov and Monnet⁵⁸ and the US Department of Health and Human Services⁵⁹ and adapted under a Creative Commons Attribution (CC BY) license.



Ülkemizde mcr-1 ve mcr-2 tespit edilemedi

Editöre Mektup/Letter to Editor

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

doi: 10.5578/mb.57515

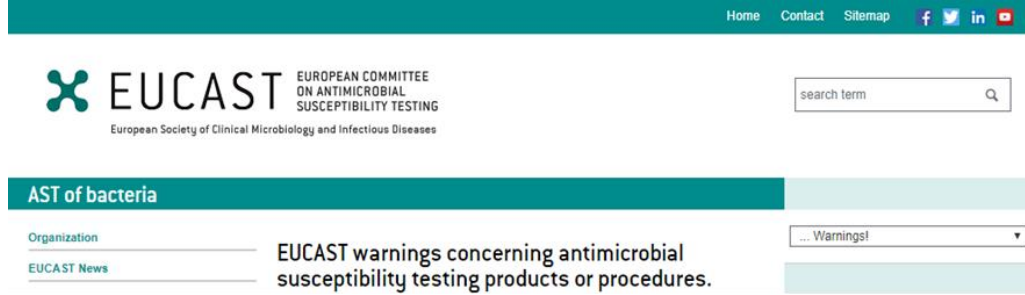
Ülkemizde Klinik *Enterobacteriaceae* İzolatlarında Plazmit Aracılı Kolistin Direnç Genlerini (*mcr-1* ve *mcr-2*) Araştıran Çok Merkezli Çalışmaya Ait Sonuçlar

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



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.



EUCAST Referans Laboratuvarı Kolistin Duyarlılık Çalışma Sonucu

- Disk difüzyon testi duyarlı ve dirençli izolatlar arasında ayırım yapamaz, tekrarlanabilirlik düşük düzeydedir
- Kalite kontrol test sonuçları gradiyent strip testinde uygun olsa bile kolisitinin duyarlılığının belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir
- Otomatize sistemler laboratuvar tarafından kontrol edilme şansı olmamış ancak ciddi bir kalite kontrol çalışması ile sonuç verilebilir
- Kalite kontrol suşları olarak
 - Kolisitine duyarlı: *E. coli* ATCC 25922 veya *P. aeruginosa* ATCC 27853
 - Kolistin dirençli: *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 pozitif)
 - Hedef MİK **4 mg/L (nadiren 2 veya 8 mg/L'de olabilir)**

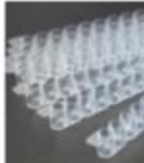


T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

MICRONAUT MIC-Strip

Susceptibility Testing of Bacteria by the Broth Dilution Method
Determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

- Color-coded MIC-Strips
- Easy visual reading
- Micro dilution method
- Packing unit
5 plates with 8 strips each, 11 concentrations per strip (40 tests)



MIC-Strip

NEW According to the CLSI-EUCAST recommendations of March 2016

MIC-Strip Colistin
Reference method for susceptibility testing of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. related to Colistin according to EN ISO 20776-1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GC	COL	COL	COL	COL	COL	COL	COL	COL	COL
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16

Date of rev

Liofilchem® SensiTest™ Col 0.25-16 µg/mL

A compact panel containing the antibiotic in 7 two-fold dilutions for four samples to be tested with the broth microdilution antimicrobial susceptibility testing of colistin (polymyxin E) international standards (i.e. EUCAST, CLSI).



Packaging 16 tests
Catalog Ref. no. 75001



Zona Industriale, 64026 Roseto degli Abruzzi (Te) Italy
www.liofilchem.net

CMI par microdilution en milieu MIC by broth microdilution



Selon la méthode de référence (recommandations EUCAST)
According to the reference method (EUCAST recommendations)

Suivant la norme ISO 20776
In accordance with ISO 20776

1 ou 2 antibiotiques par barrette
1 or 2 antibiotics per strip

De 5 à 11 concentrations
From 5 to 11 concentrations

Contrôle de croissance intégré
Integrated growth control

Lecture visuelle
Visual reading

Contrôle de croissance
Growth control

11 puits dédiés à la CN
11 wells with A

UNITAIRE SIMPLE



SENSITITRE CUSTOM PLATE FORMAT

0801161148

Plate Code:	FRCOL				Date:	13-Jan-16							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
B	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
C	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
D	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
E	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
F	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
G	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	
H	COL 0.12	COL 0.25	COL 0.5	COL 1	COL 2	COL 4	COL 8	COL 16	COL 32	COL 64	COL 128	POS CON	

ANTIMICROBICS

COL Colistin

POS Positive Control

READ METHOD:	MANUAL
ORGANISMS TO BE TESTED IN THE PLATE:	GRAM NEGATIVE
SUBSTRATE IN WELLS:	NOT REQUIRED
RECONSTITUTION VOLUME:	50µl
INOCULUM CONCENTRATION:	1 x 10 ⁸ cfu/ml
PRODUCT LABELLING:	IN-VITRO DIAGNOSTIC USE ONLY
LABEL COLOUR:	RED
PLATE EXPIRY:	24 Months
PACK INSERT:	To be assigned

ALL SUSCEPTIBILITY PLATES HAVE A MINIMUM ORDER OF 500 PLATES.
CUSTOM COMBO PLATES (ID & SUSCEPTIBILITY) HAVE A MINIMUM ORDER OF 2000 PLATES.
A NON-CANCELLABLE PURCHASE ORDER MUST BE SUPPLIED AT THE TIME OF ORDERING. CUSTOM PLATE ORDERS WILL BE SHIPPED IN THEIR ENTIRETY TO THE ORDERING CUSTOMER IMMEDIATELY AFTER MANUFACTURE AND QC IS COMPLETED. PRODUCTION YIELD MAY VARY 10%. DELIVERY QUANTITY IS SUBJECT TO THE SAME VARIATION AND WILL BE INVOICED PRO-RATA. PAYMENT IN FULL IS DUE UPON RECEIPT OF THE PLATES.

TELEPHONE NUMBER:

CONTACT NAME:

DATE ORDERED

CUSTOMER SIGNATURE:



ADT Karşılaştırması

Firma Adı	Marka Adı	Yöntem	Test Sayısı	Dilüsyon sayısı
Thermo Scientific	Sensititre EURGNCOL	EN ISO 20776/SMD	Plakta 8 Test	0,25-8 (11)
Thermo Scientific	Sensititre FRCOL	EN ISO 20776/SMD	Plakta 3 Test	0,125-128 (6)
Merlin	Micronaut MIC	EN ISO 20776/SMD	Plakta 8 Test	0,0625-64 (11)
Liofilchem	SensiTest Colistin	EN ISO 20776/SMD	Plakta 4 Test	0,25-16 (7)
Biocentric	Umic	EN ISO 20776/SMD	Plakta 8 Test	0,125-64 (11)
HSGM	In house	EN ISO 20776/SMD	Plakta 8 Test	0,0625-32



EUCAST Referans Laboratuvarı Kolistin Duyarlılık Çalışma Sonucu

Marka	Duyarlılık (Referans MİK ile ± 1 dilüsyon MİK)	Büyük Hata (Yanlış Dirençli)	Çok Büyük Hata (Yanlış Duyarlı)
Sensititre (Thermo Fisher Scientific)	% 96	4/75	0/75
MICRONAUT-S (Merlin Diagnostika)	% 96	6/75	2/75
MICRONAUT MIC-Strip (Merlin Diagnostika)	% 99	5/75	2/75
SensiTest (Liofilchem)	% 88	7/75	1/75
UMIC (Biocentric)	% 82	3/75	3/75



UAMDS Laboratuvarı deneyimi

- 47 Enterobacteriaceae izolatu
 - 42 KP, 5 EC
- Gradyent strip
 - 30 (68,83) Kolistin duyarlı
 - 17 (36,17) Kolistin dirençli
- Sıvı mikrodilüsyon
 - 28 (59,57) Kolistin duyarlı
 - 19 (40,43) Kolistin dirençli
- Gradyent strip test yöntemi ile duyarlı bulunan 6 izolat sıvı mikrodilüsyonla dirençli tespit edilmiştir



PS-154

KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERIACEAE İZOLATLARINDA KOLİSTİN DİRENCİNİN SAPTANMASINDA SIVI MİKRODİLÜSYON VE GRADİYENT STRİP YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hüsnüye Şimşek¹, Serap Süzük Yıldız¹, Selçuk Kılıç²

¹Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara

²Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara, SBÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Amaç: Günümüzde karbapenemlere dirençli Enterobacteriaceae izolatlarıyla oluşan infeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar nedeniyle, kolistin kullanımı giderek artmaktadır. Bununla birlikte, kolistin antimikrobiyal duyarlılık testlerinde birtakım sorunlar yaşanmaktadır. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ve CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Standartları tarafından kolistin duyarlılığını saptamak için sadece MİK (Minimum inhibitör konsantrasyon) saptanması önerilmekte ve son yayınlanan öneride doğru sonuç veren tek testin dilüsyon testleri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada; karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarında kolistin direncinin saptanmasında sıvı mikrodilüsyon ve gradiyent strip yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Laboratuvarımıza gelen, meropenem/imipenem MİK değerleri gradiyent strip yöntemi ile klinik sınır değer üzerinde (>2mg/L) saptanan 42 adet Klebsiella pneumoniae ve 5 adet E.coli olmak üzere toplam 47 adet Enterobacteriaceae izolatu dahil edilmiştir. İzolatların kolistin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve gradiyent strip yöntemi ile ayrı ayrı belirlenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile konsantrasyonları 0,0625-64 mg/L arasında olacak şekilde hazırlanan kolistin sulfate salt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) çözeltisi ile 10 kez iki kat artan seri dilüsyonlar hazırlanmış ve hazırlanmış olan inokulum kuyucuklara eklenerek mikropiklar 35°C'de 16-20 saat inkübe edilmiş ve inkübasyon sonrası bakterinin üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir. Gradyent strip yöntemi ile de kolistin gradient strip'leri (bio Merieux, Fransa) inokulum yayılmış olan Mueller-Hinton Agar plakları üzerine yerleştirilmiş ve 35°C'de 16-20 saat inkübasyon sonrası değerlendirilerek inhibisyon zonunun (elipsin) şeritle kesiştiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları EUCAST önerileri doğrultusunda değerlendirilmiş ve kalite kontrolü için E. coli ATCC 25922 izolatu kullanılmıştır. EUCAST Standartlarına göre kolistin MİK değeri ≤ 2 mg/L olanlar duyarlı, >2 mg/L olanlar dirençli olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Gradyent strip yöntemiyle izolatların 30'u (%63,82) kolistin duyarlı, 17'si (%36,17) dirençli olarak saptanmış, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle ise izolatların 28'i (%59,57) kolistin duyarlı, 19'u (%40,42) dirençli olarak saptanmıştır. Gradyent strip yöntemi ile duyarlı olarak bulunan 6 izolat, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile dirençli bulunmuştur. Bu 6 izolattan 4'ünde sıvı mikrodilüsyonla saptanan MİK sonuçlarının gradiyent strip yöntemiyle saptanan MİK sonuçlarından farkının iki kat dilüsyondan fazla olduğu gözlemlenmiştir.

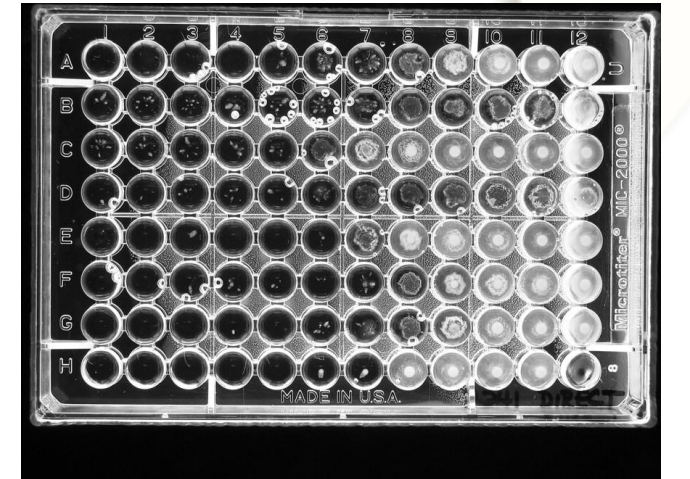
Sonuç: Çalışmanın sonucunda kolistin duyarlılığının saptanmasında sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle alınan sonuçların daha doğru olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, Kolistin, Sıvı mikrodilüsyon, Gradyent Strip Yöntemi



UAMDS Laboratuvarı deneyimi

- Ekim 2017-Aralık 2017
 - 107 izolat
 - 44 AB, 23 PA, 40 E
 - 64 Dirençli (%59,81)
 - 43 Duyarlı (%40,19)
 - Otomatize sistemlerde 15 duyarlı bulunan izolat Dirençli (Çok Büyük HATA)
 - Otomatize sistemlerde 9 dirençli bulunan izolat Duyarlı (Büyük HATA)





SuperPolymyxin

- Fenotipik olarak KR belirlenmesinde kullanılabilir
- Limit of Detection: 10^3 cfu/mL
- Rektal sürüntü örneklerinden çalışılabilir
- Hayvancılıkta süveyans çalışmaları için kullanılabilir

TABLE 1 Preparation of the SuperPolymyxin medium

Compound	Stock solution (mg/ml)	Quantity or vol to add ^a	Final concn ^b
EMB agar powder		15 g	3.75%
Distilled water		400 ml	
Colistin sulfate	20 In water in glass tubes	70 µl	3.5
Daptomycin	20 In water	200 µl	10
Amphotericin B	20 In D-(+)-glucose 10%	100 µl	5

^a The volume of 400 ml of SuperPolymyxin medium was for, i.e., 20 plates.

^b Concentrations are in micrograms per milliliter unless noted otherwise.

MICROBIOLOGY



SUPERPOLYMYXIN™ MEDIUM



E. coli colonies on Superpolymyxin

Detection and isolation of colistin resistant Gram-negative bacteria

- Screening medium that detects any Polymyxin-Resistant bacteria regardless of the mechanism and level of resistance
- Specially formulated to avoid swarming of *Proteus* spp. and to prevent contamination by Gram-positive bacteria and fungi
- Critical in human medicine for detecting carriers of colistin-resistant bacteria and containing clinical outbreaks
- Useful in veterinary medicine for surveillance surveys
- Easy to perform and highly sensitive

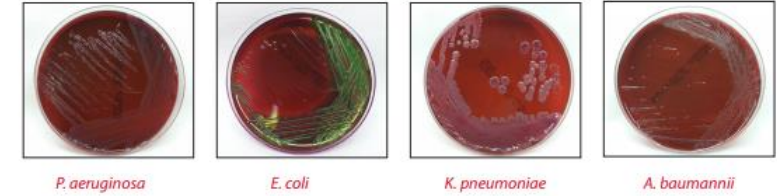
PRINCIPLE

This optimal screening medium is based on the eosin methylene blue (EMB) medium, which is selective for Gram-negative bacteria. It contributes to a presumption of species identification by differentiating lactose fermenters (dark blue-brown colonies) from non fermenters (colorless or light lavender). Moreover, differentiation of lactose fermenters is possible with *Escherichia coli* colonies displaying a characteristic metallic green sheen and *Enterobacter* spp. and *Klebsiella* spp. with brown, dark-centered, and mucoid colonies. The optimal colistin concentration detects all polymyxin-resistant strains. Daptomycin is used as an inhibitor of *Enterococcus* and *Staphylococcus* strains. Amphotericin B is used as an antifungal molecule.

METHODOLOGY

Samples: Bacterial colonies, rectal swabs

Procedure: Direct streaking from rectal swab transport medium, preparation of a 0.5 McFarland suspension broth needed for colonies / Incubation 24-48h at 37°C / Aerobic conditions



PRODUCT SPECIFICATIONS

- 2.5 months shelf life in ready-to-use format
- No need for a selective pre-enrichment medium
- Incubation 24-48h
- No equipment required

PRODUCT RANGE

REFERENCE	NAME	QUANTITY	SENSITIVITY	SPECIFICITY
23005	SUPERPOLYMYXIN	20 plates	Colonies / Rectal swabs 94% / 100%	Colonies / Rectal swabs 95.3% / 87.1%
23000	Rapid Polymyxin NP (Enterobacteriaceae)	10 tests	99.3%	94.9%
23001	Rapid Polymyxin Pseudomonas	10 tests	Pending evaluations	
23002	Rapid Polymyxin Acinetobacter	10 tests	100%	93.1%

DISTRIBUTOR CONTACT INFORMATION

Product not available in the US.
Please contact your sales representative for product availability in your country

WORLDWIDE OFFICES

Headquarters	T: +33 1 41 45 07 10	Serbia	T: +381 11 3467 119
Australia	T: +61 8 815 008	Switzerland	T: +41 26 663 86 60
Belgium & Luxembourg	T: +32 92 820 531	The Netherlands	T: +31 313 430 500
Brazil	T: +55 27 3025 1415	UK	T: +44 1442 869320
France	T: +33 4 83 36 10 82	United States	T: +1 435 0752 6011
Italy	T: +39 02 48 40 35 42		
New Zealand	T: +64 9 488 4111		





CHROMagar COL-APSE

- Acinetobacter, Pseudomonas, Stenotrophomonas ve Enterobacteriaceae
- Dışkı, rektal sürüntü, idrar, hayvancılık ve çevresel örnekler için uygun
- Limit of Detection: 10 cfu/ml

Clinical Microbiology

www.CHROMagar.com

CHROMagar™ COL-APSE



For detection of Colistin resistant
gram-negative bacteria

CHROMagar
The Chromogenic Media Pioneer

CHROMagar™ COL-APSE

www.CHROMagar.com

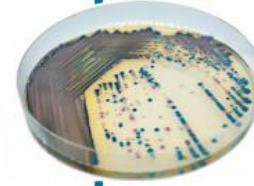


Plate Reading

• COL-R *E.coli*
→ Dark pink to reddish

• COL-R *Klebsiella*, *Enterobacter*,
Citrobacter
→ Metallic blue

• COL-R *Pseudomonas*
→ Translucent cream to green

• COL-R *Acinetobacter*
→ Cream, opaque

For detection of Colistin resistant gram-negative bacteria

Background

Polymyxin E (colistin) and B are increasingly used as antimicrobials in the treatment of multi-drug resistant bacterial infections. Polymyxin resistance, although intrinsic in Gram-positive and some Gram-negative species (*Proteus*, *Morganella*, *Serratia*), is now a problem in a number of other pathogens (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*).¹

Resistance arises due to mutations / insertions in genes involved in LPS biosynthesis (*lpx*, *prfA*, *mgtB*, *mgtC*, *phoPQ*) and / or the acquisition of phosphotransferase transferases (*PER*). Of great concern is the recently described plasmid-encoded *PER*, *MCR-1*, now found worldwide in a range of animal, human and environmental bacterial isolates.¹

CHROMagar™ COL-APSE is a sensitive and specific medium for the growth of Colistin resistant bacterial pathogens with a lower limit of detection of 10 CFU/ml. This new chromogenic medium may be useful as a primary isolation medium in the surveillance and recovery of Colistin resistant bacteria from complex human, veterinary and environmental samples especially those with plasmid mediated *MCR-1* or novel mechanisms of polymyxin resistance.¹

¹- Novel Chromogenic Culture Media (CHROMagar™ COL-APSE) for the Isolation and Differentiation of Colistin Resistant Gram-negative Pathogens. Mubt Huziq F Abdul Moneim, David W Wombers, SCCMED 2017.

Medium Performance

1 COLOURFUL DIFFERENTIATION OF COLONIES WITH ACQUIRED COLISTIN RESISTANCE
Distinguishing between *E.coli*, *Coliforms*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*.

2 IMPRESSIVE LIMIT OF DETECTION
10cfu/ml

Medium Description

Powder Base	Total	42.5 g/L
	Agar	15.0
	Peptones	20.0
	Salt	5.0
	Chromogenic and selective mix	0.8
	Growth factors	1.7
	Storage at 15/30 °C - pH: 7.2 ±0.2	
	Shelf Life	2 years
+		
Supplement (included in the pack)	Liquid form	2 mL
	Storage at 15/30°C	
	Shelf Life	3 years
CHROMagar Anti-Swarming Supplement (Order separately)	Powder form	0.2 g/L
	Storage at 28 °C	
	Shelf Life	2 years

Usual Samples	stools, urine, rectal swabs, veterinary, environmental samples
Procedure	Direct streaking. Incubation 18-24h at 37°C Aerobic conditions.

Order References

Available soon

Manufacturer: CHROMagar
4 place du 18 juin 1940 75006 Paris - France
Email: CHROMagar@CHROMagar.com
Website: www.CHROMagar.com
Find your nearest distributor on
www.CHROMagar.com/contact



Polymyxin NP

- 2 - 3 saatte
Enterobacteriaceae,
Pseudomonas aeruginosa,
ve *Acinetobacter baumannii*
- Koloniden ve kan
kültüründen*
- Yüksek duyarlılık ve
özgüllük
- Glukoz metabolizmasına
dayalı bir testtir
- Test 24 saat içinde sıvı
mikrodilüsyon yöntemi ile
doğrulanmalıdır



RAPID POLYMYXIN™ TESTS

RAPID DETECTION OF POLYMYXIN RESISTANCE

ANTIBIOTIC RESISTANCE

The fastest and simplest solutions are critical to face growing threats!

- Fast results in 2 - 3 hours from *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* species
- Detection from colonies, or directly from positive blood cultures*
- Reliable approach, regardless of the molecular mechanism of resistance (MCR1 and others)
- Easy to perform, highly specific and sensitive
- Excellent correlation with the reference broth microdilution method in 24h

* Only for *Enterobacteriaceae*

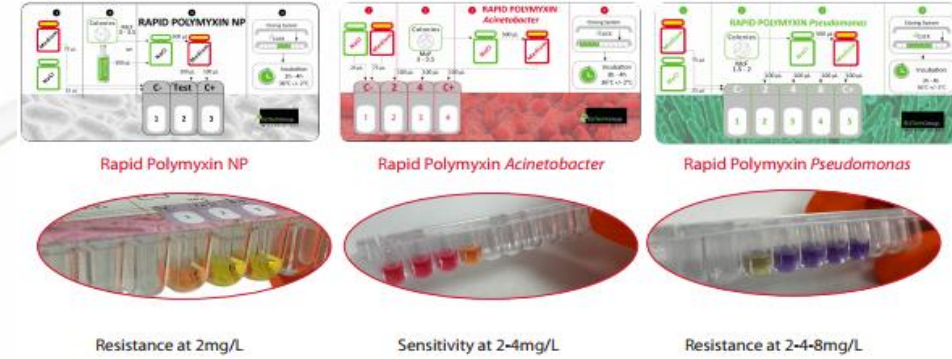


PRINCIPLE

The **RAPID POLYMYXIN NP**, **RAPID POLYMYXIN *Pseudomonas*** and **RAPID POLYMYXIN *Acinetobacter*** tests have been designed for detecting Polymyxin resistance and susceptibility of *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, respectively, from colonies grown on agar plates. For enterobacterial species, the test can even be performed directly from positive blood cultures. This liquid method relies on the rapid and easy visualization of colorimetric reactions.

METHODOLOGY

An easy and visual protocol printed on each test:



PRODUCT SPECIFICATIONS

- Long shelf life > 12 months
- Fast and cost-effective resistance detection
- Complete kits
- No equipment required

PRODUCT RANGE

REFERENCE	NAME	QUANTITY	SENSITIVITY	SPECIFICITY
23000	Rapid Polymyxin NP (<i>Enterobacteriaceae</i>)	10 tests	99.3%	94.9%
23001	Rapid Polymyxin <i>Pseudomonas</i>	10 tests	Pending evaluations	
23002	Rapid Polymyxin <i>Acinetobacter</i>	10 tests	100%	93.1%

DISTRIBUTOR CONTACT INFORMATION
Product not available in the US.
Please contact your sales representative for product availability in your country

WORLDWIDE OFFICES

Headquarters	T: +33 1 41 45 07 10	Serbia	T: +381 11 2467119
Australia	T: 1800 815 098	Switzerland	T: +41 26 563 96 60
Belgium & Luxembourg	T: +32 92 820 531	The Netherlands	T: +31 313 430 500
Brazil	T: +55 27 3025 1415	UK	T: +44 1442 869320
France	T: +33 4 83 36 10 82	United States	T: +1 435 0752 6011
Italy	T: +39 02 48 40 35 42		
New Zealand	T: 0800 555 611		

ELITech Microbio (France)

ELITechGroup
SOLUTIONS
tailored to your needs
www.elitechgroup.com
info@elitechgroup.com



Otomatize sistemler

- Becman Coulter MicroScan
 - 2-4 mg/L MİK
- Becton Dickinson Phoenix
 - 1-4 mg/L MİK
 - Araştırma Panelinde 0,5-4 mg/L MİK
- Biomerieux Vitek2
 - 2-4 mg/L MİK



- Otomatize sistemleriniz için mutlaka kalite kontrol çalışması yapılmalı/günlük
 - Kolisit duyarlı: *E. coli* ATCC 25922 veya *P. aeruginosa* ATCC 27853
 - Kolistin dirençli: *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 pozitif)
- Dirençli sonuçlar raporlanabilir (Mutlaka açıklama yazılmalı)
- Tüm izolatlar SMD ile doğrulanmalı
 - UAMDS Laboratuvarına gönderilebilir



Örnekler nasıl gönderilecek?

- <http://www.hsgm.saglik.gov.tr/tr/>
- Güncel analiz listesi
- Sürveyans kapsamında olduğu belirtilecek
 - Ücretsiz çalışılabilmesi için
- İl Sağlık Müdürlüğü'ne gönderilecek

230	Tüberküloz L.		906.200	Mikobakteri /Tüberküloz Dışı Mikobakteriler için İlaç Duyarlılık Testi (Mikrotüp dilüsyonuyla antibiyotik duyarlılık testi) (her bir ilaç)	En fazla 5 haftalık tanımlanmış Kültür İzolatı	21	11,10*
231	Enterik Patojenler L.	30.430	130.154	Mikroorganizma identifikasyon paneli	Uygun taşıma besiyerinde izolat (İnsan, Gıda, Su, Hayvan, Çevresel izolat vb)	5	118
232	Enterik Patojenler L.	130.155	130.155	Mikroorganizma tanımlaması-Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI TOF-MS)	Uygun taşıma besiyerinde izolat	3	10
233	Antimikrobiyal Direnç Sürvey. L.	130.155	130.155	Mikroorganizma tanımlaması-Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI TOF-MS)	Uygun taşıma besiyerinde izolat	3	10
234	Antimikrobiyal Direnç Sürvey. L.	30.435	906.200	Mikrotüp dilüsyonuyla antibiyotik duyarlılık testi	Uygun taşıma besiyerinde izolat	LD	11,10*
235	Antimikrobiyal Direnç Sürvey. L.	30.019	906.220	Minimal inhibitör konsantrasyonu (her biri) (E testi ile)	Uygun taşıma besiyerinde izolat	5	19,50*
236	Enterik Patojenler L.	30.445	906.220	Minimal inhibitör konsantrasyonu (her strip için)	Uygun taşıma besiyerinde izolat	5	19,50*
237	Moleküler Mikrobiyoloji L.	34.051	150.413	Mycobacterium tuberculosis - Spoligotiplendirme	100 ng/50 µL Ekstraksiyon ürünü, Saf kültür	5	110
238	Moleküler Mikrobiyoloji L.		908.712	Mycobacterium tuberculosis Rifampisin Direncinin DNA Dizi Analizi Yöntemiyle Saptanması	100 ng/50 µL Ekstraksiyon ürünü veya Amplifikasyon ürünü	5	70*
239	Aşı ile Önlen. Ve Cinsel Yolla Bul. Hast. L.	31.058 30.609	906.190 905.720	Mycoplasma hominis TANI PAKETİ Mycoplasma hominis kültürü Bakteri tanımlanması ve duyarlılık testi	5-10 mL İdrar, Servikal sürüntü, Üretral akıntı, Vajinal sürüntü	2	0
240	Paraziter Hast. L.	32.096	908.727	Naegleria spp. PCR	500 µL BOS	3	0
241	Aşı ile Önlen. Ve Cinsel Yolla Bul. Hast. L.	31.056	905.970	Neisseria gonorrhoeae (Gonokok) kültürü	Servikal sürüntü, Üretral akıntı, Vajinal sürüntü	10	0
242	Solunum Yolu Patojenleri L.	30.455	912.200	Neisseria- Hemophilus (NH) ileri identifikasyon testi	Uygun taşıma besiyerinde izolat	5	0

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

ANASAYFA KURUMSAL BİRLİKLER MEVZUAT HABERLER DUYURULAR İLETİŞİM

Eğitimi 04 - 08 Aralık 2017

Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırmasının Sonuçlarını Açıkladı

ZIKA VIRUS

Zika Virus Hastalığı Türkiye Risk Değerlendirmesi Raporu

ALO 171

ALO 184

ALO 191

HSYS

E-POSTA

Aile Hekimini Bul

Aile Hekiminizi Bilmiyorsanız Bulmak için tıklayınız

Havayı Korum

Sevdiklerinizin Temiz Hava Hakkına Sahip Çıkın

Sağlık Sizin Elinizde

Halk Sağlığına Yönelik Bilgiler

Mevsimsel Grip

Soğuk Algınlığı Belirtileri Nelerdir?

Beslenme ve Hareket

Hergün 10 Bin Adım Atın Sağlıklı Kalın

Videolarımız

Kamu spotları ve Eğitim videoları

AC Enerji Üniteli Laboratuvar Masası

Salı, 09 Ocak 2018

PCR System Cihazı Yedek Parça Değişimi ve Bakım Onarım

Pazartesi, 08 Ocak 2018

Trafo ve Yüksek Gerilim Tesisleri Bir Yıllık Periyodik Bakım ve Onarım İş Hakkında

Cuma, 05 Ocak 2018

Tehlikeli Atık Bertaraf Hizmet Alımı

Cuma, 05 Ocak 2018

Kurumsal

İhale İlanları

2014-2017 Stratejik Plan

Faaliyet Raporu 2016

2017 Performans Programı

2018 Fiyat Tarifeleri Rehberi

Güncel Analiz Listesi

Numune Alma El Kitabı

İnfluenza Raporu

Yüzme Suyu Takip Sistemi

Web Sitemiz

Web Uygulamalarımız

Bakanlık Uygulamaları

Merkez Personel Yemek Listesi

HSGM Personel Rehberi

Merkez Personel Portalı

Ölüm Bildirim Sistemi



Ülkemizde Kolistin ADT-Yöntem

Çevrim adı	2016 UAMDSS DKD	2016 UAMDSS DKD	2017 UMDKD
Katılımcı sayısı	120	120	103
Bakteri Adı	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Kolisitin ADT Sonucu (MİK)	Dirençli (4 mg/L)	Duyarlı (0,5 mg/L)	Duyarlı (1 mg/L)
Cevap veren katılımcı sayısı	103	110	84
Disk Difüzyon	1	-	13
Gradyent strip	19	13	4
Otomatize Sistem	83	94	67
Doğru sonuç	103	107	77



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



Kolistin Direnci-INFLINE, Sağlık hizmetleri ile ilişkili pnömoni enfeksiyonları

Bakteriler	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada pnömoni	Klinik olarak tanımlanmış pnömoni	Spesifik laboratuvar bulguları olan pnömoni	Ventilatör ilişkili pnömoni	Toplam
<i>A. baumannii</i>	12,50	2,78	1,75	4,19	3,81
<i>P. aeruginosa</i>	0,00	6,25	1,84	2,90	2,96
<i>K. pneumoniae</i>	0,00	13,89	12,58	20,02	18,75



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

Bakteriler	Asemptomatik 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



Kolistin Direnci-INFLINE, Sağlık hizmetleri ile ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu

Bakteriler	Laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşım enfeksiyonu	Mukozal bariyer hasarlı ve laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşım enfeksiyonu	Santral venöz katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu	Umbilikal katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu	Toplam
<i>A. baumannii</i>	3,78	0,00	2,02	0,00	2,81
<i>P. aeruginosa</i>	3,41	0,00	3,33	0,00	3,32
<i>K. pneumoniae</i>	14,06	28,57	22,71	11,11	18,05



Kolistin Direnci-INFLINE, Sağlık hizmetleri ile ilişkili cerrahi alan enfeksiyonu (CAE)

Bakteriler	Derin insizyonel primer CAE	Derin insizyonel sekonder CAE	Yüzeyel insizyonel primer CAE	Yüzeyel insizyonel sekonder CAE	Toplam
<i>A. baumannii</i>	0,89	14,29	1,53	0,00	1,58
<i>P. aeruginosa</i>	3,36	0,00	4,17	0,00	3,45
<i>K. pneumoniae</i>	16,79	6,25	10,84	11,11	13,88



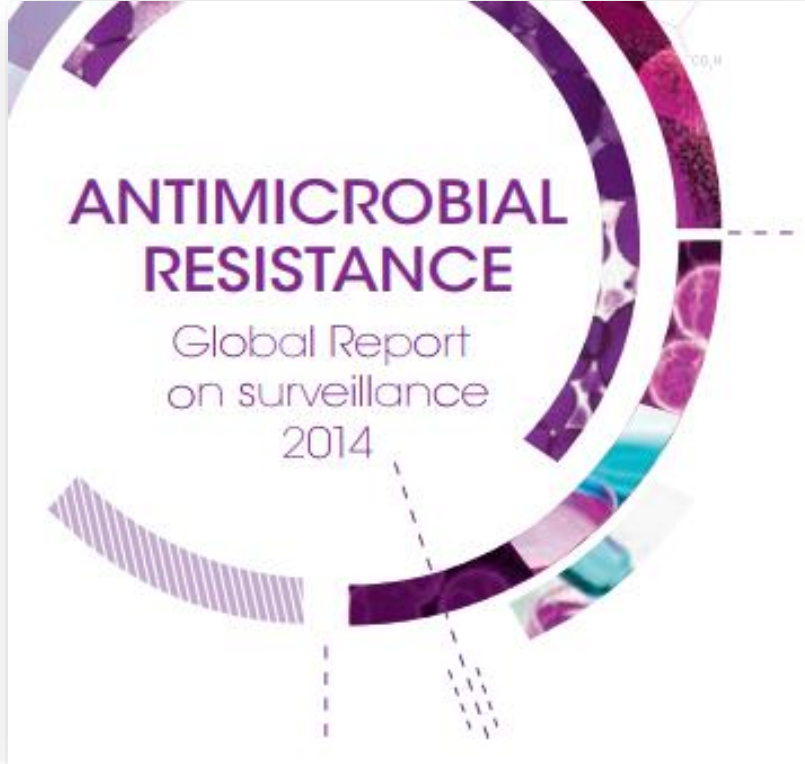
Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda kolistin direnci



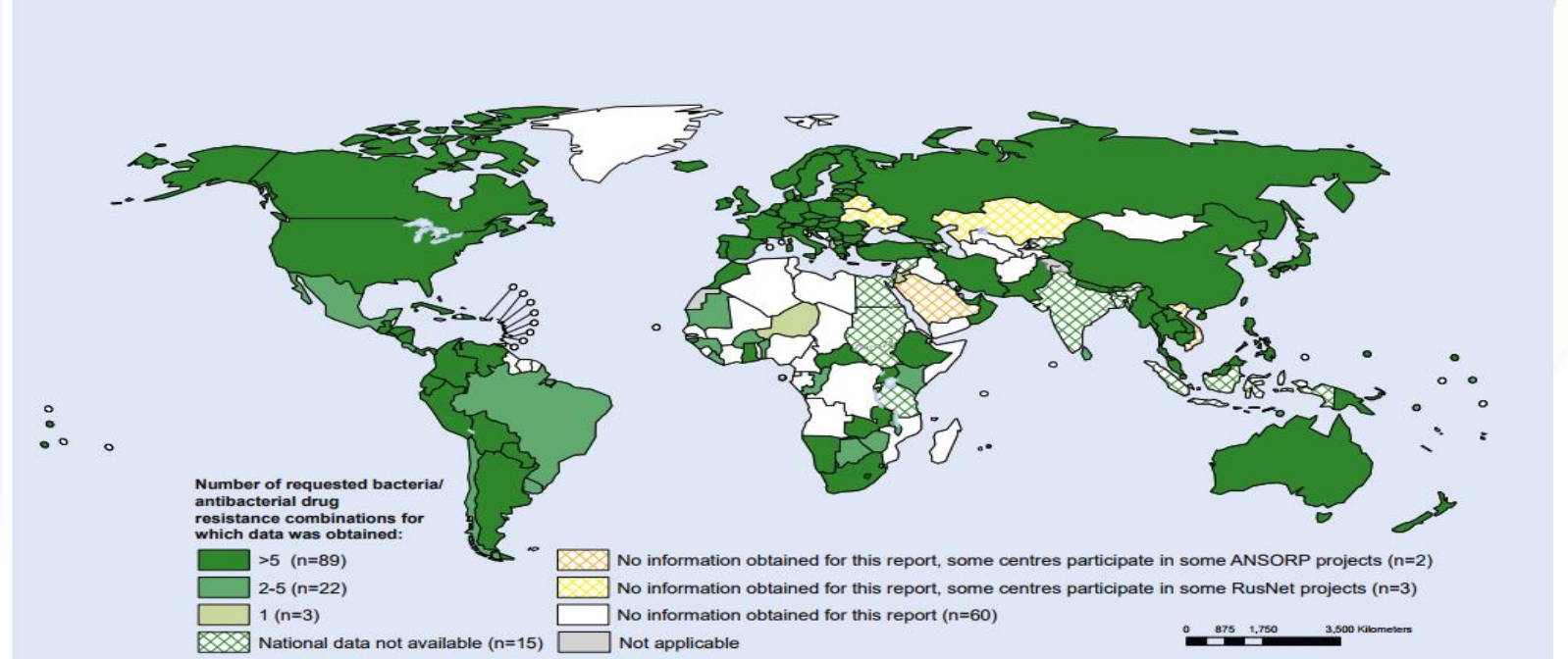


T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü



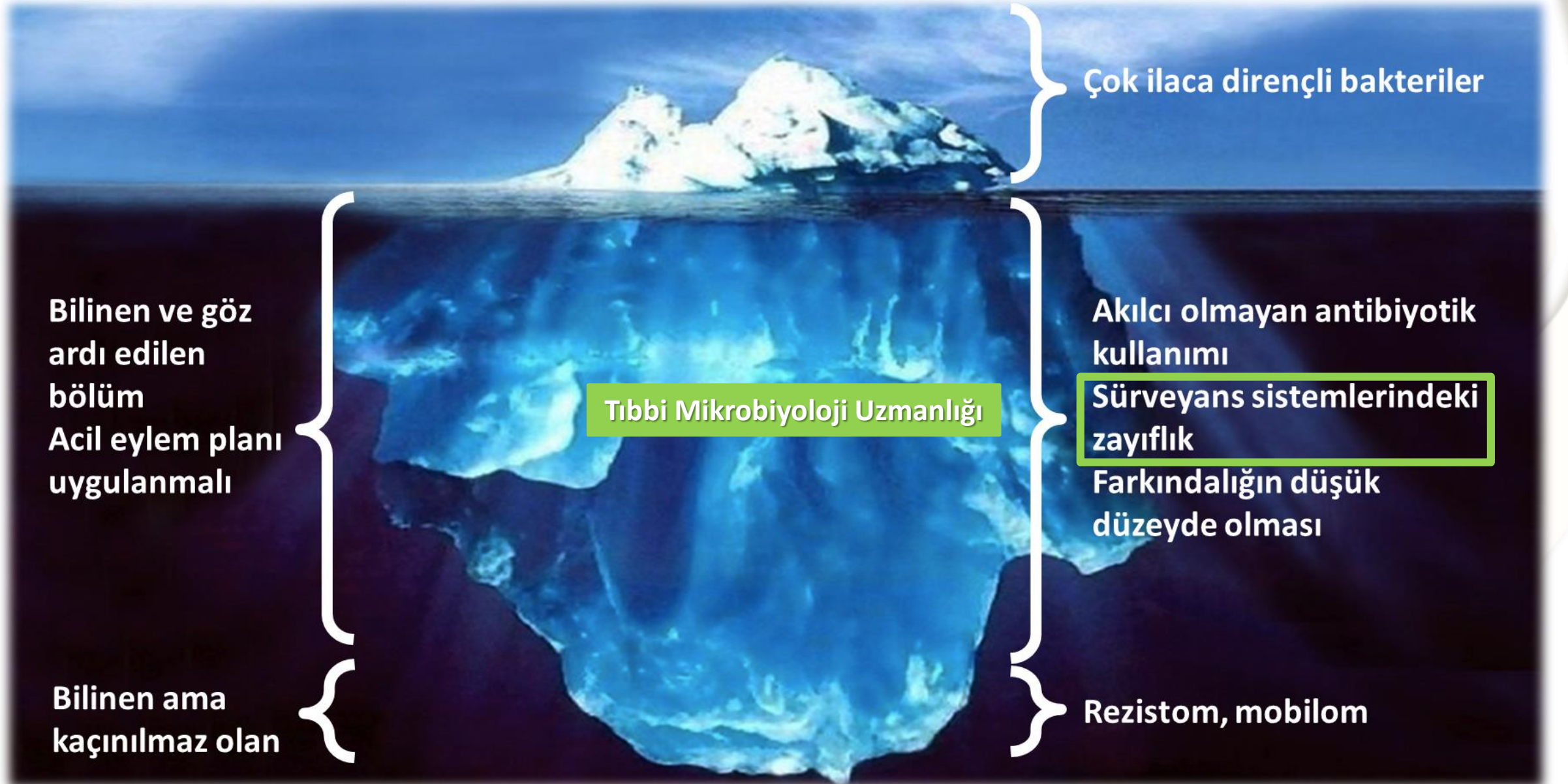
- Bugüne kadar en kapsamlı veri toplanan rapor (114 ülkeden veri)
- Kan kültüründen elde edilen veriler değerlendirilmiştir
- Dünya çapında yüksek direnç oranları tespit edildi
- **Direncin izlenmesinde büyük boşluklar belirlendi**





T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü





Antibiyotik direncinde sürveyans

- Mevcut durumun tespit edilmesi
- Tanımlama ve ADT'de boşlukların belirlenmesi
- Direnç eğilimlerinin belirlenmesi
- Direnç deęişimlerinin belirlenmesi
- Çözüm önerilerinin geliştirilmesi
- Kanıta dayalı veri sağlanması
- Proaktif yaklaşım sağlaması

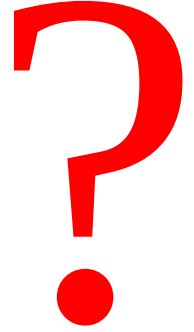
UAMDSS
(Ulusal)

CAESAR
(DS  Avrupa Ofisi)

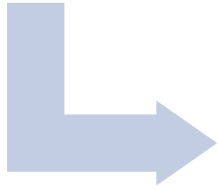
GLASS
(DS )



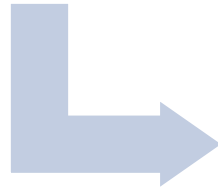
Direnç Sorunu



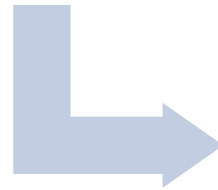
Lokal



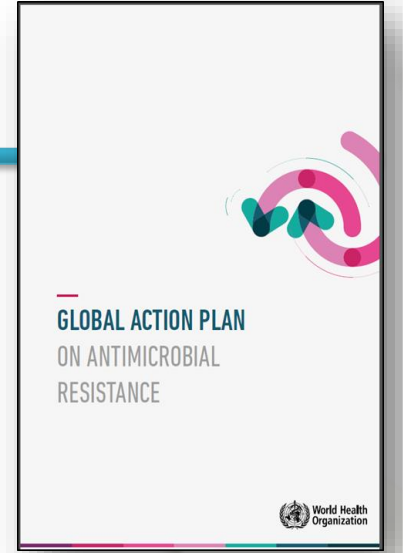
Ulusal



Bölgesel



Küresel





Sürveyans sistemleri

Özellik	UAMDSS	CAESAR (EARS-Net)	GLASS
Klinik Örnek	Kan, BOS	Kan, BOS	Kan, Dışkı, İdrar, Genital Swab *
Bakteriler	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecium/faecalis</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecium/faecalis</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> (K, İ) <i>K. pneumoniae</i> (K, İ) <i>A. baumannii</i> (K) <i>S. aureus</i> (K) <i>S. pneumoniae</i> (K) <i>Salmonella</i> spp (K, D) <i>Shigella</i> spp (D) <i>N. gonorrhoeae</i> (G)

*K: kan, D: dışkı, İ: İdrar, G: Genital swab



GLASS

- Antibiyotik tüketimi
- Gıda ile ilişkili enfeksiyonlarla
- İlişkinin ortaya konması hedeflenmektedir



Bakteriler	Direnç
<i>E. coli</i>	3. Kuşak sefalosporin, flurokinolonlar
<i>K. pneumoniae</i>	3. Kuşak sefalosporin, karbapenemler
<i>S. aureus</i>	MRSA
<i>S. pneumoniae</i>	Penislin
Tifo dışı <i>Salmonella</i>	Flurokinolonlar
<i>Shigella spp</i>	Florokinolonlar
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3. Kuşak sefalosporin

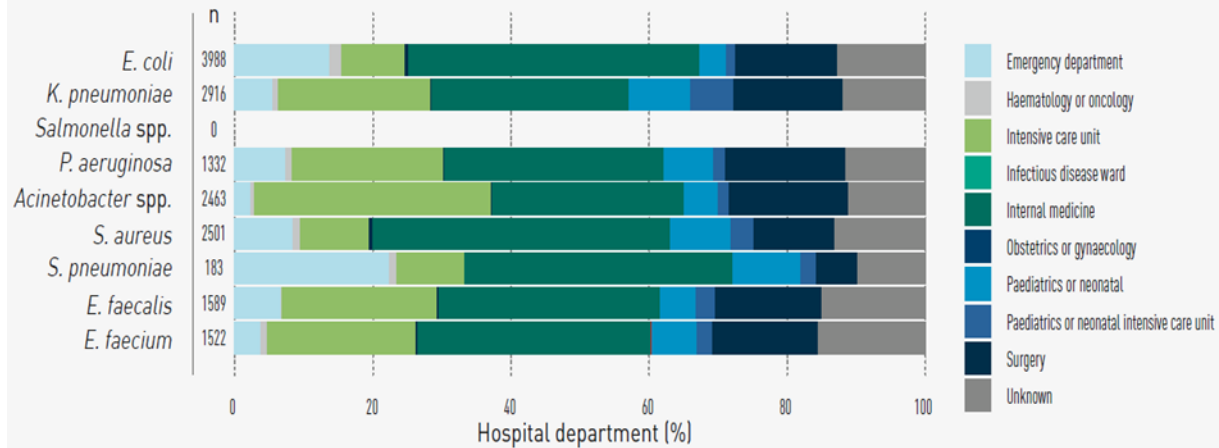
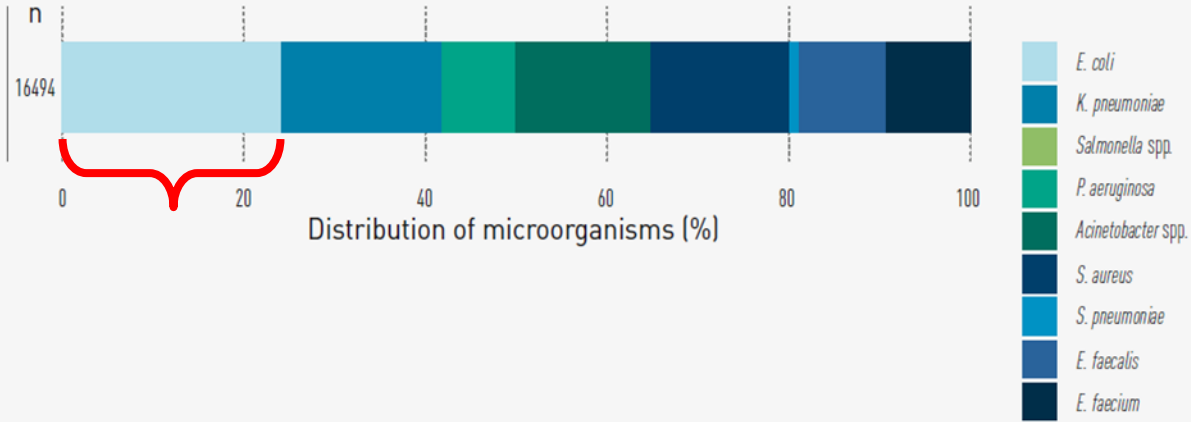


CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans)

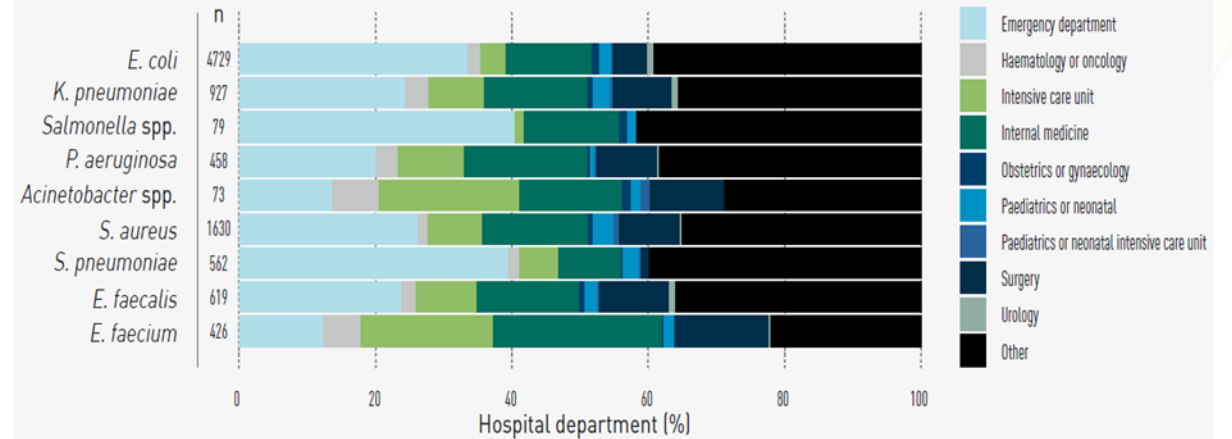
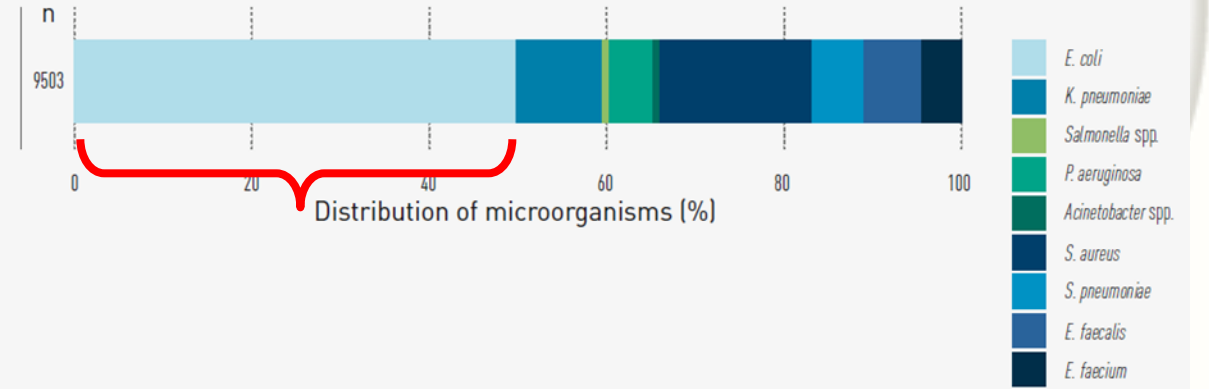
Ülke	Kanıt Düzeyi	Sürveyans Sistemi		Örnek Toplanması		Laboratuvar Prosedürleri	
		Coğrafi Dağılım	Hastane Türü	Hasta Seçimi	Örnek Büyüklüğü	ADT Yöntemi	Klinik Sınır Değer
Türkiye	A	+	+	+/-	+	+	+



Türkiye



İsviçre



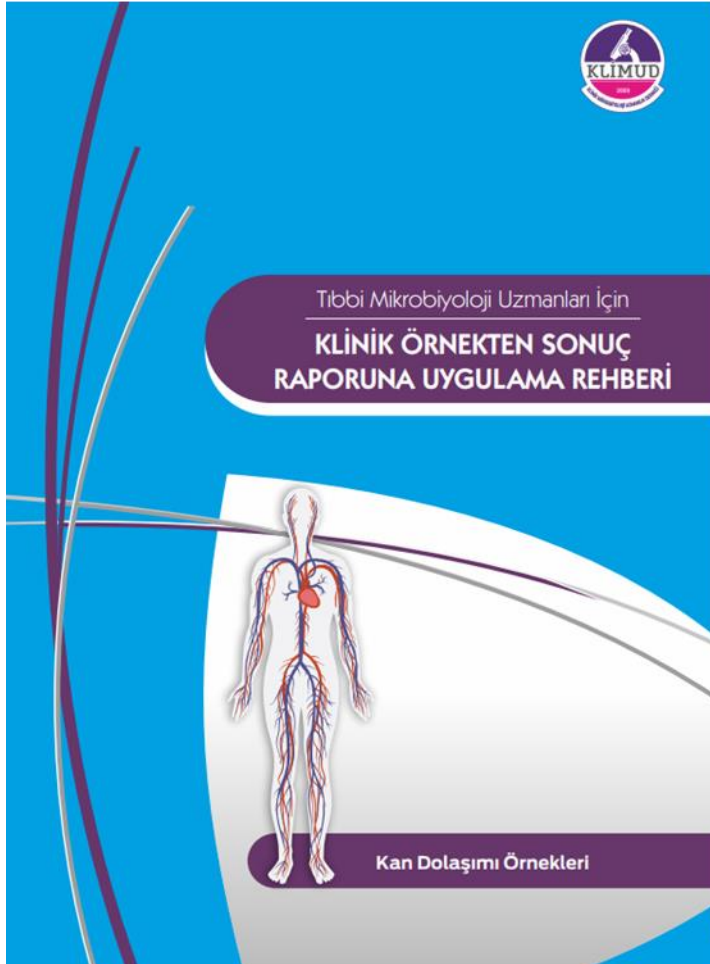


Yarın için çözüm önerileri





Kan kültürü rehberi



İÇİNDEKİLER	
1. Giriş	11
2. KAN KÜLTÜRÜ ALINMASINI GEREKTİREN KLİNİK DURUMLAR	12
2.1. Tanımlar	12
2.2. Bakteriyemiye Neden Olan Klinik Tablolar	13
2.3. Neonatal Sepsis	14
2.4. Çocuklarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	15
2.5. Gebelerde Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	15
2.6. İmmün Yetmezlikli Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	15
3. KAN KÜLTÜRÜ ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	16
3.1. Set Kavramı	16
3.2. Önerilen Kan Kültürü Seti Sayısı	16
3.3. Alınacak Kan Miktarı	18
3.4. Kanın Şişelere Dağıtılma Sırası	19
3.5. Kan Kültürü Alınma Zamanı	20
3.6. Kan Kültürü Alımı	21
3.7. Kan Kültürlerinde Kontaminasyonun Önlenmesi	23
4. KAN KÜLTÜRÜ ÖRNEKLERİNİN TAŞINMASI VE SAKLANMASI	25
5. ÖRNEK KABUL / RET ÖLÇÜTLERİ	26
6. ÖRNEKLERİN İŞLENMESİ VE İŞ AKIŞI	28
6.1. Etkin Mikroorganizmanın Saptanmasını Etkileyen Faktörler	28
6.2. Negatif Sinyal Veren Şişelerden Kör ya da Son Pasaj	29
6.3. Laboratuvar Kan Kültürlerinin Değerlendirilmesi	29
6.3.1. Biyogüvenlik	29
6.3.2. Pozitif sinyal veren şişelerin değerlendirilmesi	30
6.3.3. Pasajların değerlendirilmesi	30
6.3.4. Standart Besiyerlerine Pasajlarda Güç Üreyen Mikroorganizmalar	31
6.3.5. Hızlı tanımlama ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri	33
6.3.6. Kontaminasyon	35
6.3.7. Tutarsız sonuçlar	35
7. SONUÇLARIN YORUMLANMASI VE RAPORLANMASI	37
7.1. Sonuçların Değerlendirilmesi	37
7.2. Kan Kültüründe Kontaminasyonun Tanımı	38
7.3. Polimikrobiyal Bakteriyemi	39
7.4. İzolatların Saklanması	39
7.5. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE) tanısında laboratuvar yaklaşımı	39
7.5.1. Kateterin çıktığı durumlarda KİKDE tanısı	39
7.5.2. Kateterin bulunduğu durumlarda KİKDE tanısı	40
8. KAN/KATETER KÜLTÜRÜ SONUÇLARININ RAPORLANMASI	41
8.1. Pozitif Kan Kültürlerinin Raporlanması	41
8.2. Kontaminasyon Olduğu Düşünülen Kan Kültürlerinin Raporlanması	42
8.3. Üreme Olmayan Kan Kültürlerinin Raporlanması	42
9. KALİTE İNDİKATÖRLERİNİN İZLENMESİ	43
10. EKLER	46
11. KAYNAKLAR	56

Endikasyonlar

Kontrol Listeleri

Kabul Ret
Kriterleri

Örneklerin
işlenmesi

Raporlama ve
Yorumlama

Kalite
İndikatörleri

Çalışma
Grubu



ULUSAL AMD STRATEJİK EYLEM PLANI

**Çok
Paydaşlı**

**Kanıtla
Dayalı**

**Uygula-
nabilir**

**Önleme
ve
Koruma**

**Sürdü-
rülebilir**

**Erişile-
bilir**



SH2.H1 İnsan ulusal antimikrobiyal direnç sürveyansının güçlendirilmesi

- **SH2. H1-F1** Kan ve BOS izolatlarına yönelik sürveyans sisteminin güçlendirilmesi
- **SH2. H1-F2** Enterik bakteriyel patojenlere yönelik sürveyans sisteminin güçlendirilmesi
- **SH2. H1-F3** Antitüberküloz ilaç direncine yönelik sürveyans sisteminin güçlendirilmesi
- **SH2. H1-F4** Antitüberküloz ilaç direncine yönelik sürveyans sisteminin güçlendirilmesi
- **SH2. H1-F5** HIV, HBV antiviral ilaç direncine yönelik sürveyans sisteminin oluşturulması ve veri toplanması
- **SH2. H1-F6** Toplum kökenli ÜSE etkeni *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarına yönelik antibiyotik direnç sürveyansının oluşturulması ve veri toplanması
- **SH2. H1-F7** Gonokok izolatlarına yönelik antibiyotik direnç sürveyans sistemi için pilot çalışmanın yapılması ve sonrasında sistemin oluşturulması
- **SH2. H1-F8** Enterobacteriaceae izolatlarının karbapenemaz direncinde moleküler epidemiyoloji sürveyans sisteminin oluşturulması



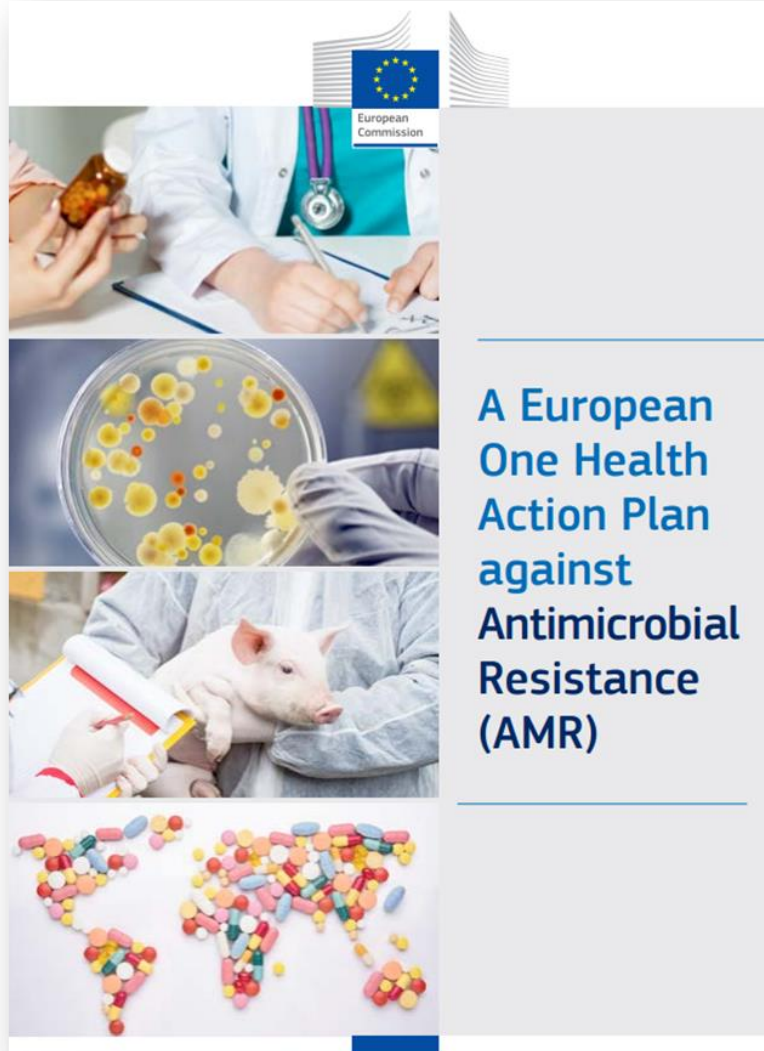
SH5. Hayvan sağlığı alanında antibiyotik kullanımının kontrolü ve antibiyotik direnç süzveyansının güçlendirilmesi

- Veteriner hekimlik alanında antimikrobiyal direncin izlenmesi
- Hayvan sağlığı alanında antibiyotik kullanımının değır zinciri içerisinde izlenmesi ve akılcı kullanımın sağlanması



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü



CONTENTS

1	THE NEED FOR EU ACTION AGAINST ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR)	3
1.1	STATE OF PLAY	3
1.2	RECENT DEVELOPMENTS AND WAY FORWARD	5
2	MAKING THE EU A BEST PRACTICE REGION	6
2.1	BETTER EVIDENCE AND AWARENESS OF THE CHALLENGES OF AMR	7
2.2	BETTER COOPERATION AND PARTNERSHIPS TO TACKLE AMR	8
2.3	BETTER PREVENTION AND CONTROL OF AMR	10
2.4	BETTER ADDRESSING THE ROLE OF THE ENVIRONMENT	11
2.5	A STRONGER PARTNERSHIP AGAINST AMR AND BETTER AVAILABILITY OF ANTIMICROBIALS	12
3	BOOSTING RESEARCH, DEVELOPMENT AND INNOVATION ON AMR	13
3.1	IMPROVE KNOWLEDGE ON DETECTION, EFFECTIVE INFECTION CONTROL AND SURVEILLANCE	13
3.2	DEVELOP NEW THERAPEUTICS AND ALTERNATIVES	14
3.3	DEVELOP NEW PREVENTIVE VACCINES	15
3.4	DEVELOP NOVEL DIAGNOSTICS	15
3.5	DEVELOP NEW ECONOMIC MODELS AND INCENTIVES	16
3.6	CLOSE KNOWLEDGE GAPS ON AMR IN THE ENVIRONMENT AND ON HOW TO PREVENT TRANSMISSION	17
4	SHAPING THE GLOBAL AGENDA	18
4.1	A STRONGER EU GLOBAL PRESENCE	18
4.2	STRONGER BILATERAL PARTNERSHIPS FOR STRONGER COOPERATION	19
4.3	COOPERATING WITH DEVELOPING COUNTRIES	20
4.4	DEVELOPING A GLOBAL RESEARCH AGENDA	20
5	MEASURING SUCCESS	21
6	CONCLUSION	22



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

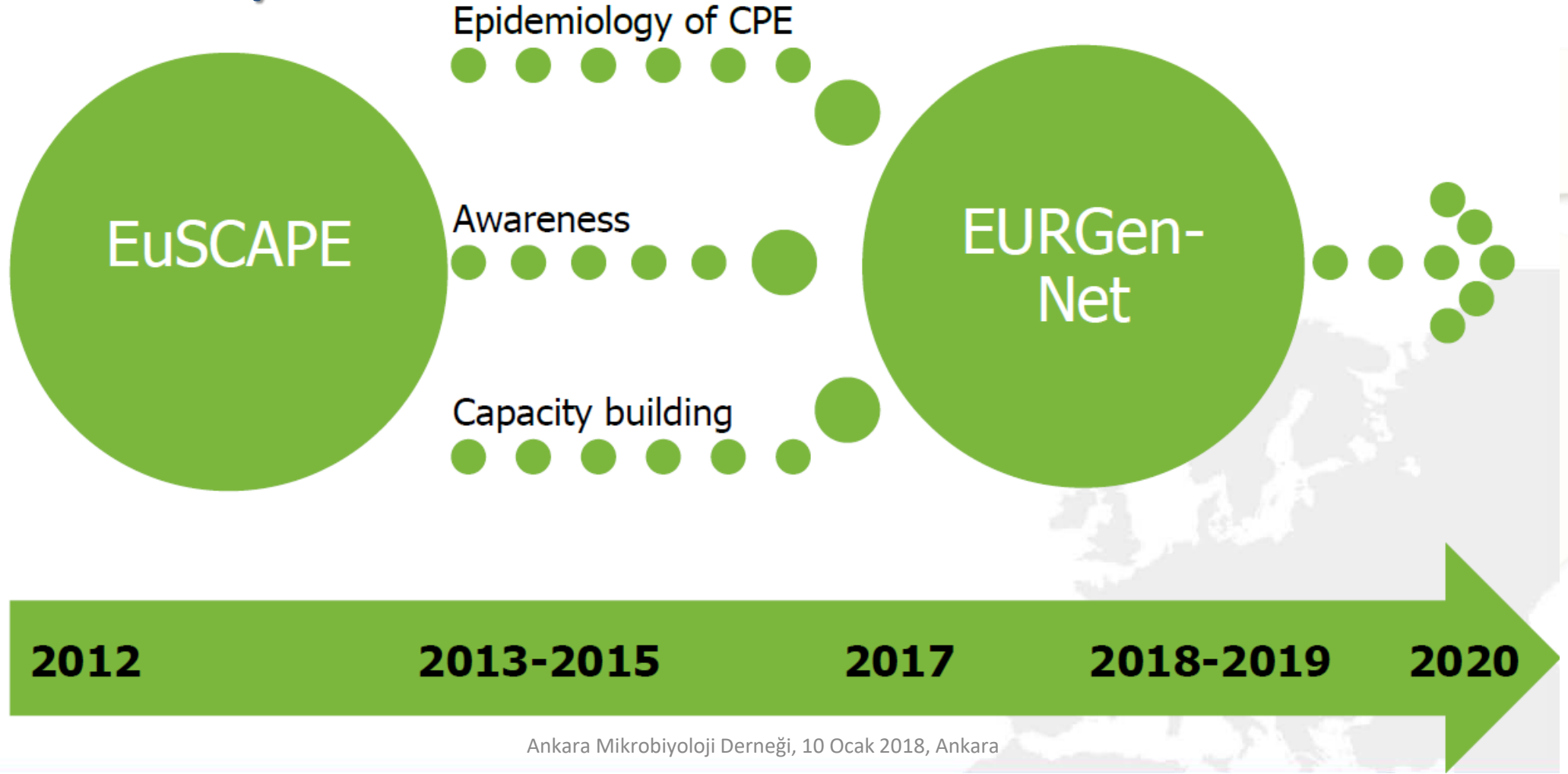
Tüm genom analizi temelli karbapenem ve/veya kolisin direnç *Enterobacteriaceae* Sürveyans Ağı



EURGen-Net



European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net)

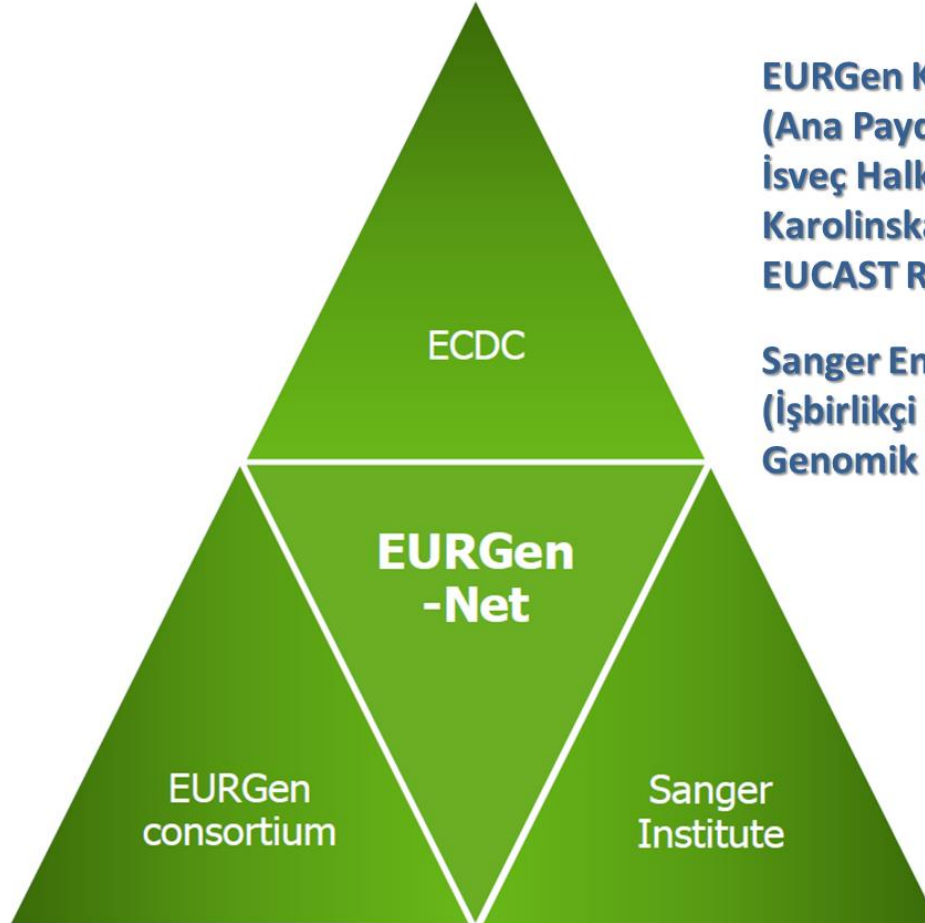




T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net)



**EURGen Konsorsiyumu
(Ana Paydaşlar)**
İsveç Halk Sağlığı Kurumu
Karolinska Hastanesi
EUCAST Referans Laboratuvarı

**Sanger Enstitüsü
(İşbirlikçi Paydaş)**
Genomik Patojen Sürveyans Merkezi

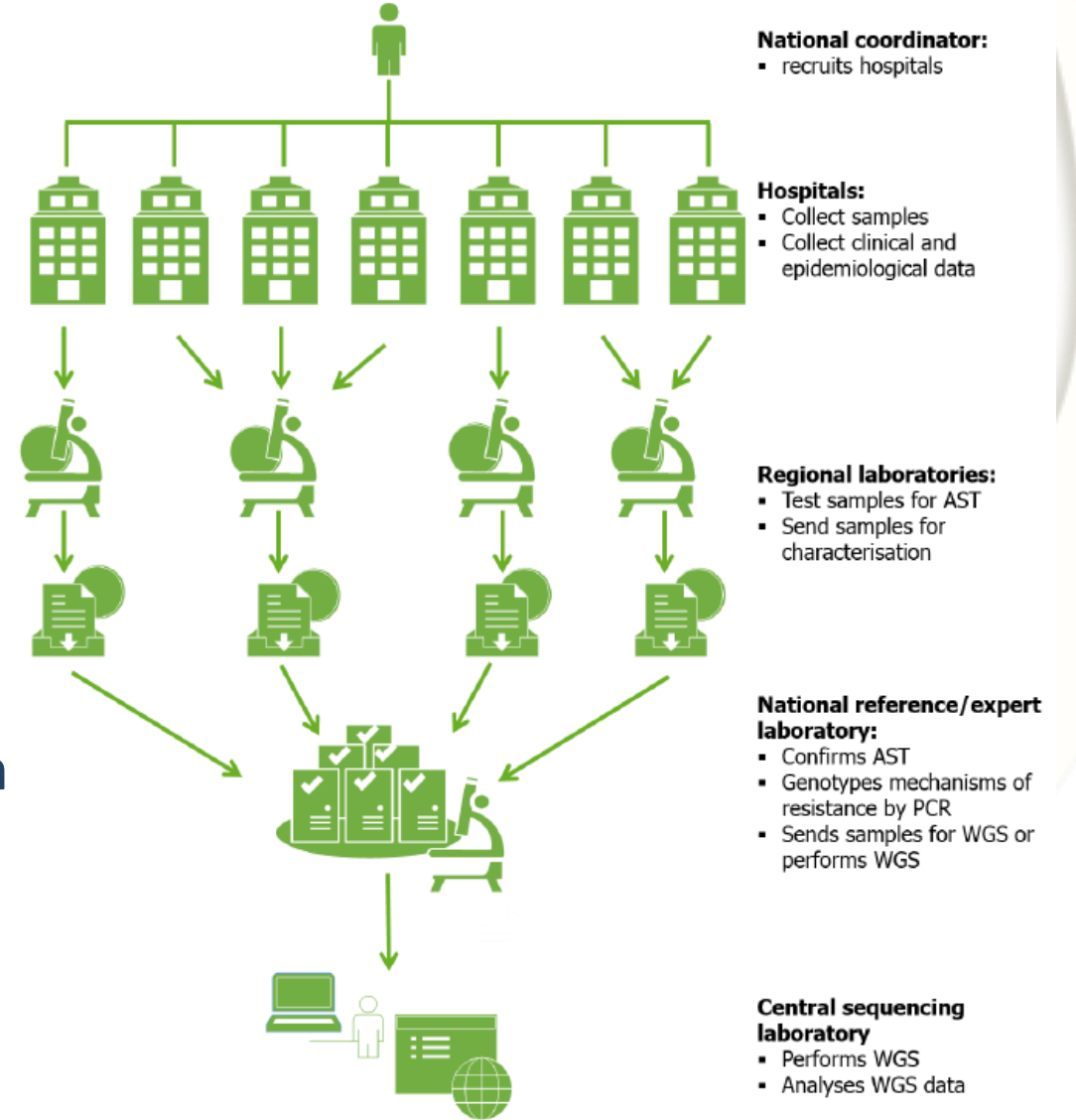




T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

- Her hastanın ilk ve/veya tek izolatı
- *E. coli* ve *K. pneumoniae*
- Klinik örnek (idrar, kan, alt solunum yolu örnekleri, yara, BOS ve diğer steril vücut sıvıları)
- Bakteri tür düzeyinde tanımlama
- ADT
- Kolisitin ve karbapenem direnç mekanizmalarının belirlenmesi
- Tüm genom analizi



AST: antimicrobial susceptibility testing; PCR: polymerase chain reaction; WGS: whole genome sequencing



20 Hastane/ 10 Duyarlı/ 10 Dirençli İzolat

- Hastaneler

- Bilgi formu

- Lokasyonu
- İstatistiki bölge konumu
- Hasta sayısı
- Doluluk oranı
- *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonize/enfekte hasta sayısı
- Karbapenem ve/veya kolistin dirençli takip sürveyans bilgisi

- Hastaneler

- 6 aylık süreçte
- 10 Karbapenem ve/veya kolistin dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile 10 duyarlı izolat
- Tüm klinik örnekler (idrar, kan, alt solunum yolu örnekleri, yara, BOS ve diğer steril vücut sıvıları)

- Hasta Bilgileri

- Demografik bilgiler
- Epidemiyolojik bilgiler
- Klinik bilgiler
 - Enfeksiyon/Kolonizasyon
- Son 6 ay içinde hastanede kalış
- Son 6 ay içinde seyahat bilgileri



- Hastane Laboratuvarı

- Karbaepenem direncinin fenotipik olarak belirlenmesi
- İzolat (toplam 20 izolat) ile hasta bilgilerinin eksiksiz gönderilmesi

- Ulusal Referans Laboratuvar

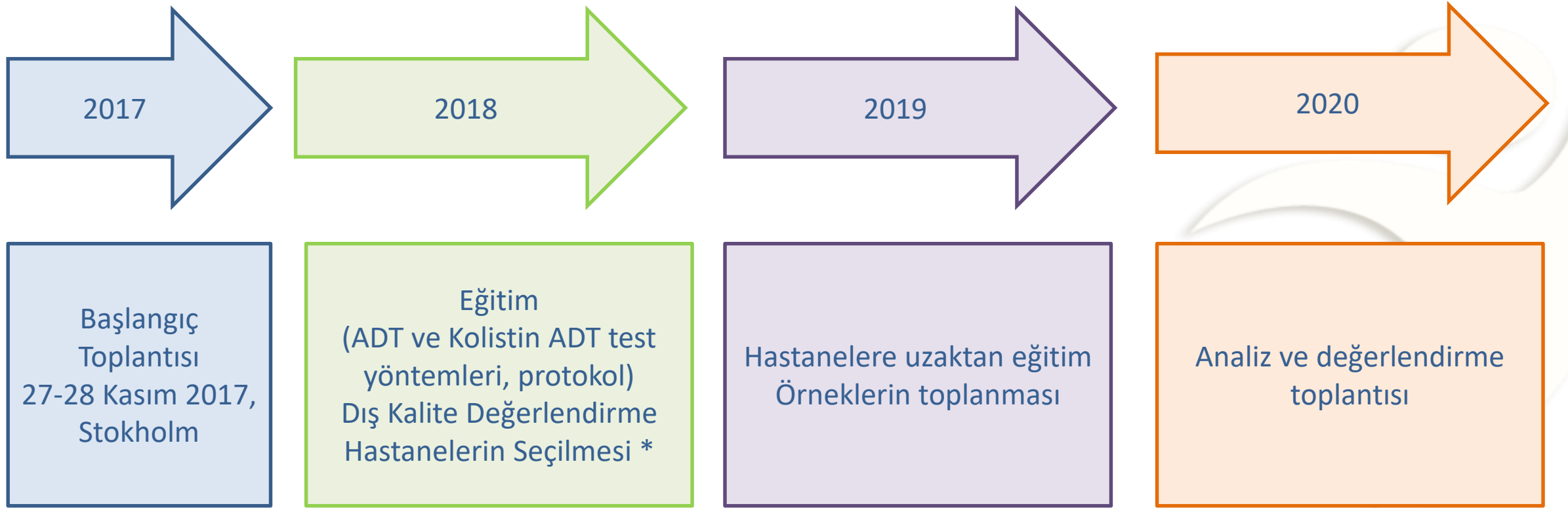
- Rutin ADT

- Aminoglikozitler: Amikasin, tobramisin, gentamisin
- Betalaktamlar: Ampisilin, Amoksisilin klavulonik asit, piperasilin tazobaktam, sefotaksim, seftazidim, sefepim, aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem,
- Flurokinolonlar: Siprofloksasin
- Glisilsiklin: Tigesiklin
- Polimiksin: Kolistin
- Diğer: Trimethoprim-sulfamethoksazol, fosfomisin

- Fenotipik karbapenem direncinin doğrulanması
- Karbapenemaz direnç genlerinin belirlenmesi
- Mcr direnç genlerinin belirlenmesi
- Tüm genom analizinin yapılması/yönlendirilmesi



EURGen-Net



**UAMDSS kapsamında düzenli veri gönderen ve DKD sonuçlarına uygun olan hastanelerden seçim yapılacaktır.*



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

LEARN FROM YESTERDAY,
LIVE FOR TODAY,
HOPE FOR TOMORROW.

- ALBERT EINSTEIN



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü



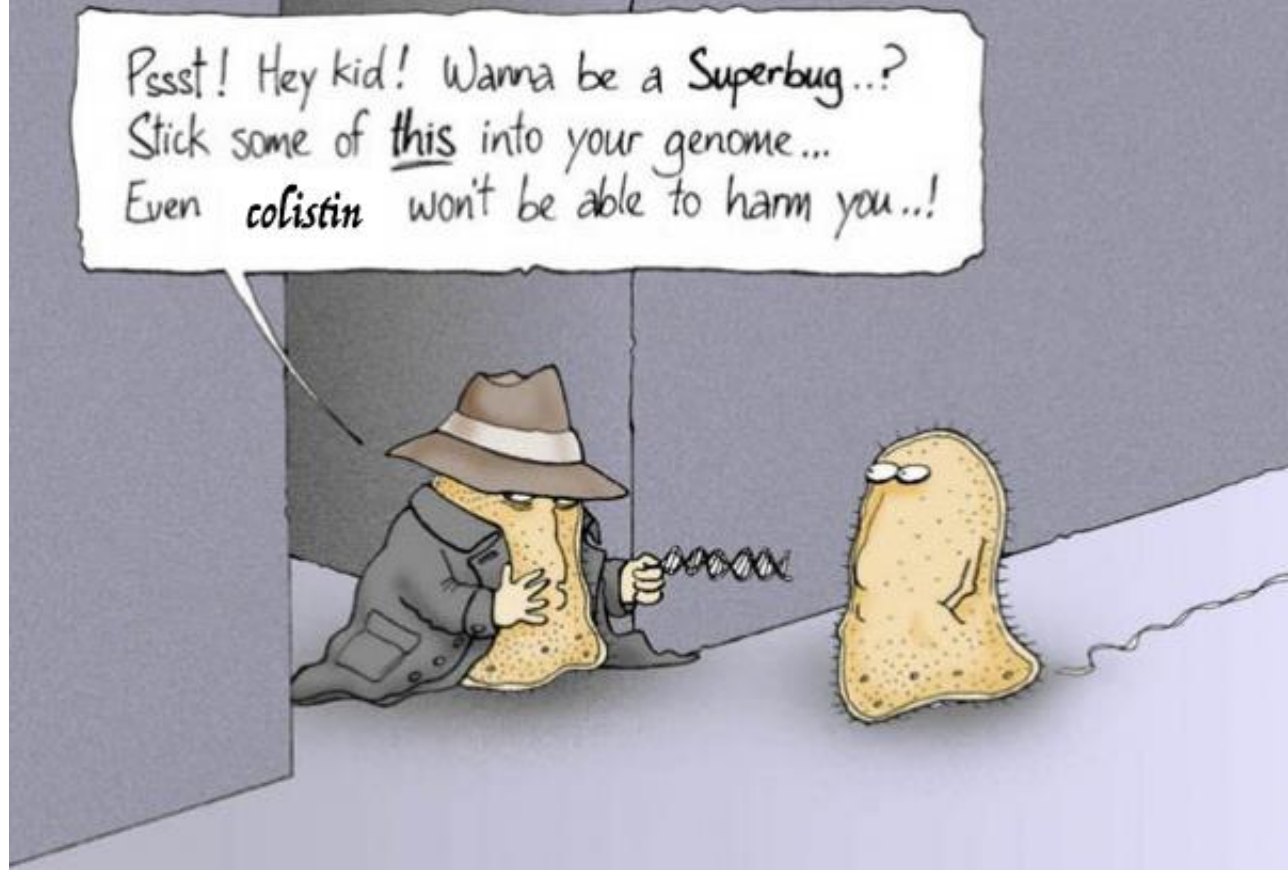
Sürveyans sistemlerine
dahil olun

İzolatlarnızı SMD ile
doğrulatın (Ulusal
Antimikrobiyal Direnç
Sürveyans
Laboratuvarında)



T.C. Sağlık Bakanlığı

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü



Teşekkür ederim...

serap.suzuk1@saglik.gov.tr

serapsuzuk@gmail.com