

Türkiye'deki 2007-2016 Yılları Arasındaki Enterokok İzolatlarında Antibiyotik Direnç Durumu; Sistematik Derleme ve Meta-analiz



Antibiyotik Direnç Çalışma Grubu
(ADÇG)'nin Dünya Antibiyotik
Farkındalık Haftası (13-19 Kasım 2017)
Basın Açıklaması

Rıza Aytaç ÇETİNKAYA, Ercan YENİLMEZ, Lütfiye MÜLAZIMOĞLU



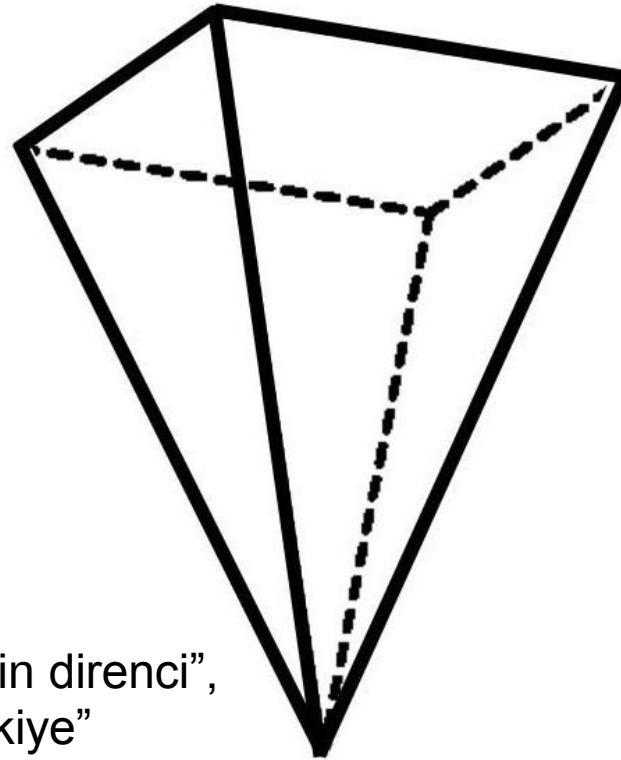
Giriş

- Gastrointestinal sisteminin
- Antibiyotiklerin uzun süre ve yanlış
- Vankomisin (VAN) ve diğer
- 2007-2016 yılları direnç oranları
- Türkiye'nin farklı bölgeleri
- Antibiyotik yönetim programı (ASP)



PRISMA

- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses



“*Enterococcus*”; “Enterokok”, “Vankomisin direnci”,
“Vancomycin resistance”, “Turkey”, “Türkiye”



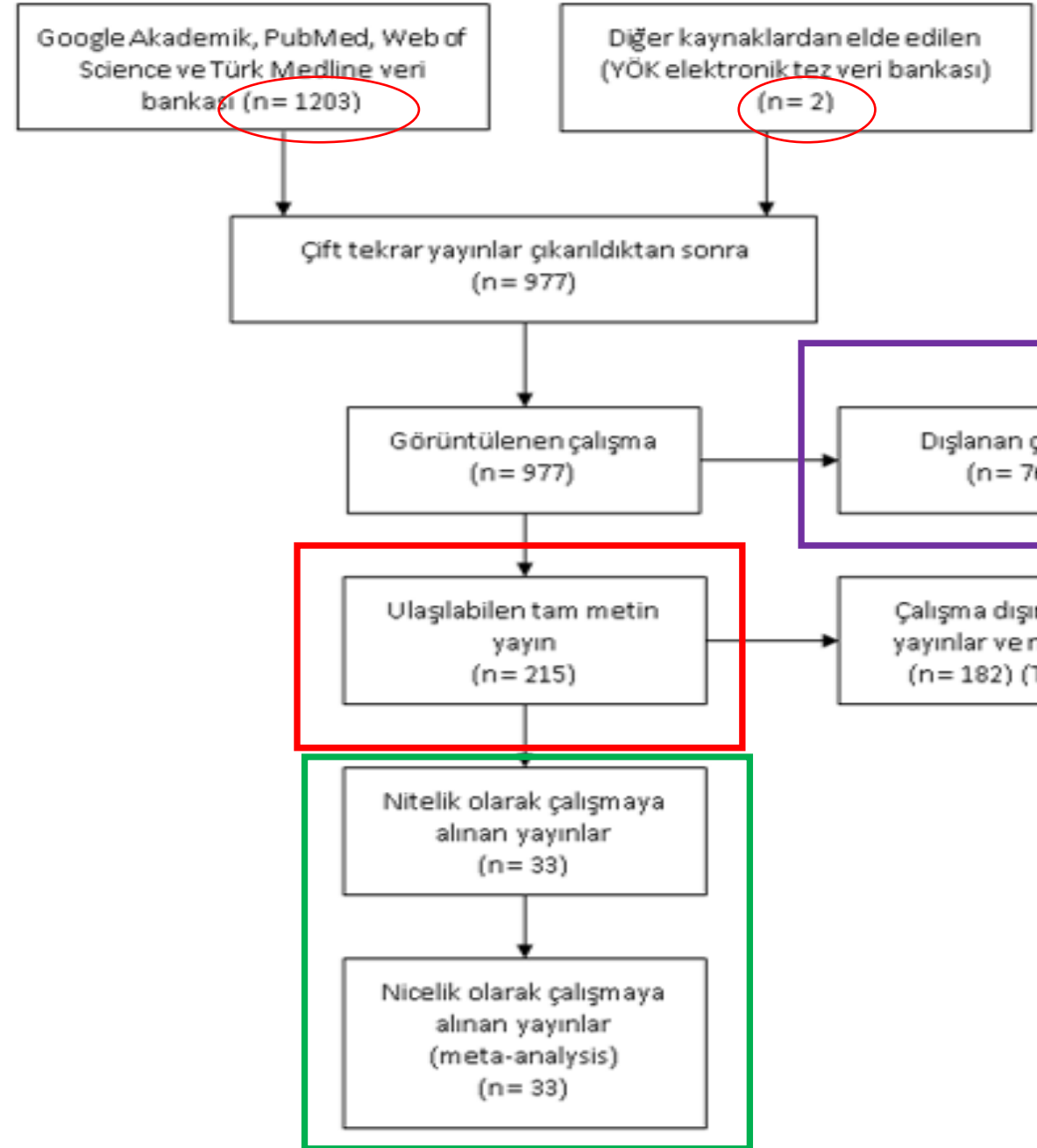


Tanımlama

Tarama

Ulaşılma

Dahil edilen çalışma



Dışlanma kriterleri

Tablo I. Meta-analiz çalışmasına alınmama kriterleri ve sayıları.

<u>Çocuk ve yenidoğan kliniklerinde yapılan çalışmalar</u>	48
Sadece kolonizasyon izolatlarını kapsayan ya da <u>tarım, gıda, su analizinde</u> yapılan çalışmalar	43
Çalışmada yer alan <u>izolatların toplandığı zamanın</u> açık olarak belirtilmediği çalışmalar	2
<u>Antibiyogram yönteminin açık olarak belirtilmediği</u> çalışmalar veya gentamisin ya da streptomisinin <u>yüksek düzeyde kullanılmadığı</u> çalışmalar	13
<u>Antibiyotik duyarlılık sınırlarının hangi kriterlere göre belirlendiğinin belirtilmediği</u> veya kısıtlı antibiyogram kriterleri için uygun antibiyogramların kullanılmadığı çalışmalar	14
<u>Sadece moleküler inceleme veya MIC veya biyofilm</u> çalışmaları	31
<u>Hayvanlardan izole edilen enterokoklar ve bunlarla ilgili</u> çalışmalar	31



Verilerin Girilmesi

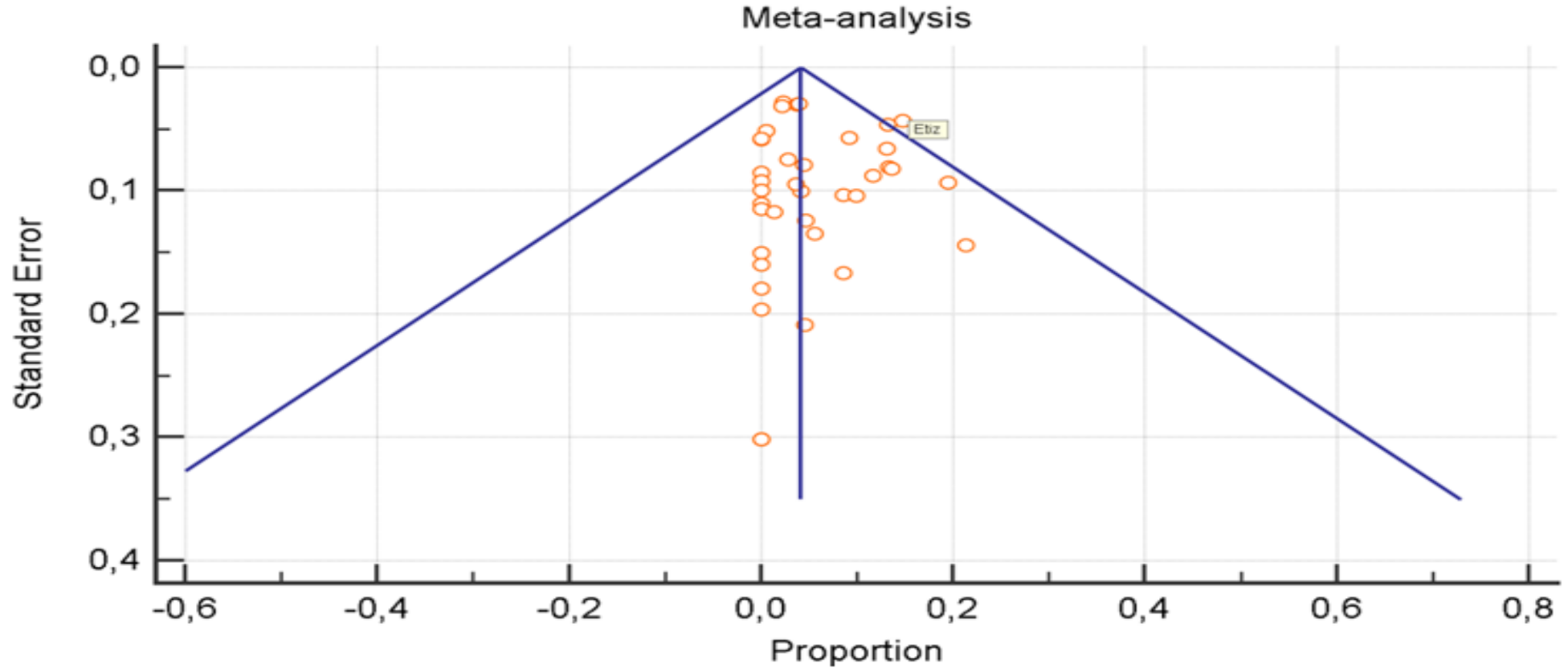
Grup	Antibiyotik
A	AMP
	PEN
B	VAN
	LNZ
C	YDG
	YDS
U	CİP
	LVX
	TET
Diğer	TEC
	ERY
	MFX
	SXT
	TIG



2007-2011 yılları Grup 1, 2012-2016 yılları Grup 2

Yayın Yanlılığı (Bias)

Şekil II. *Enterococcus spp.* izolatlarında vankomisin direncinin 2007-2016 Funnel Plot analizi grafiği¹¹⁻⁴³.



Tablo II. *Enterococcus spp.* izolatlarında vankomisin direncinin 2006-2017 meta-analiz tablosu¹¹⁻⁴³.

Çalışma (yazar) ismi	Ornek büyüklüğü	Oran (%)	95% CI	Weight (%)	
				Fixed	Random
Kalaycı	293	0,000	0,000 to 1,251	3,18	3,06
Aktepe	137	0,000	0,000 to 2,657	1,49	2,85
Aral	158	4,430	1,800 to 8,915	1,72	2,90
Özseven	380	0,526	0,0638 to 1,888	4,12	3,10
İraz	129	11,628	6,656 to 18,452	1,41	2,83
Ertürk	297	0,000	0,000 to 1,234	3,22	3,06
Altun	179	2,793	0,913 to 6,398	1,95	2,94
Ergin	47	21,277	10,703 to 35,664	0,52	2,29
Şamlıoğlu	151	13,245	8,282 to 19,712	1,64	2,88
Bektaş	113	19,469	12,622 to 27,979	1,23	2,77
Gözübüyük	93	8,602	3,787 to 16,248	1,02	2,69
Köse	25	0,000	0,000 to 13,719	0,28	1,83
İncecik	35	8,571	1,804 to 23,058	0,39	2,09
Baylan	91	9,890	4,623 to 17,946	1,00	2,68
Güçkan	117	0,000	0,000 to 3,104	1,28	2,79
Kara	10	0,000	0,000 to 30,850	0,12	1,15
Etiz	536	14,739	1,846 to 18,027	5,81	3,15
Dinç	100	0,000	0,000 to 3,622	1,09	2,72
Bilici	98	4,082	1,123 to 10,122	1,07	2,71
Er	54	5,556	1,161 to 15,389	0,59	2,38
Barış	111	3,604	0,990 to 8,970	1,21	2,77
Çiçek	10	0,000	0,000 to 30,850	0,12	1,15
Gülme	1248	2,244	1,496 to 3,226	13,51	3,22
Dağı	306	9,150	6,167 to 12,953	3,32	3,06
Mete	229	13,100	9,016 to 18,171	2,49	3,00
Ağuş 2011	1088	3,676	2,639 to 4,973	11,78	3,21
Ağuş 2012	1133	3,883	2,836 to 5,179	12,26	3,21
Ağuş 2013	1004	2,191	1,378 to 3,299	10,87	3,20
Küçükateş	30	0,000	0,000 to 11,570	0,34	1,97
Çetin	147	13,605	8,513 to 20,228	1,60	2,87
Özkaya	22	4,545	0,115 to 22,844	0,25	1,73
Çakırlar	464	13,147	10,207 to 16,565	5,03	3,13
Hancı	64	4,687	0,977 to 13,094	0,70	2,49
Yenişehirli2011-12 Hastane	81	0,000	0,000 to 4,452	0,89	2,62
Yenişehirli2012-13 Hastane	75	0,000	0,000 to 4,800	0,82	2,58
Yenişehirli2011-12 Toplum	43	0,000	0,000 to 8,221	0,48	2,23
Yenişehirli2012-13 Toplum	38	0,000	0,000 to 9,251	0,42	2,15
Soner Yılmaz	72	1,389	0,0352 to 7,497	0,79	2,56
Toplam (fixed effects)	9208	4,134	3,737 to 4,560	100,00	100,00
Toplam (random effects)	9208	4,374	2,911 to 6,119	100,00	100,00

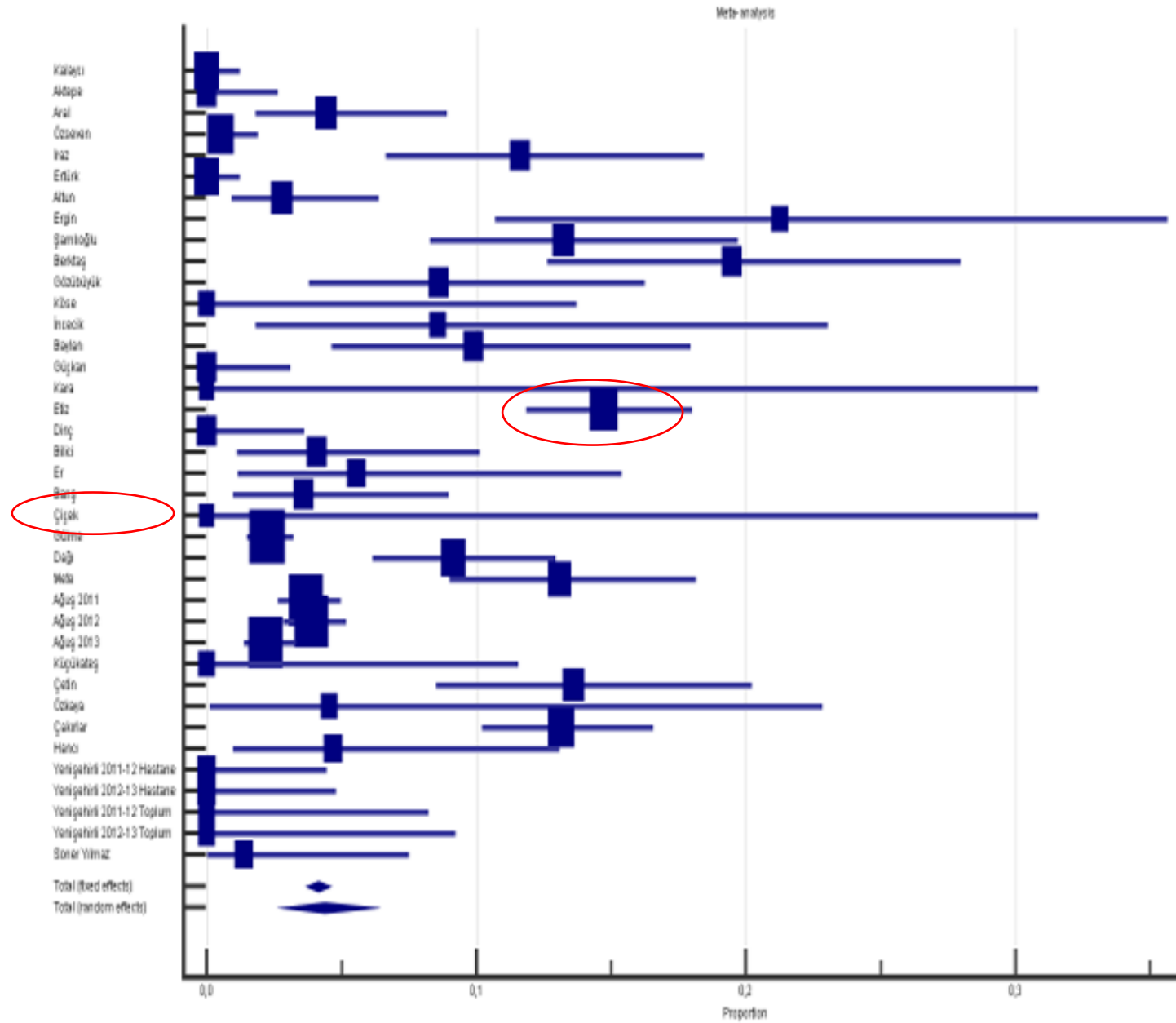
%97 *E. faecium* %30,9 VAN

900 kan kültürü 10 hastada enterokok hiçbirinde VAN

Heterojenite testi

Q	457,6370
DF	37
Significance level	P < 0,0001
I ² (inconsistency)	91,91%
95% CI for I ²	89,85 to 93,56

Şekil III. *Enterococcus spp.* izolatların da vankomisin direncinin 2007-2016 meta-analizi grafiği¹¹⁻⁴³.



Tablo III. 2007-2011 yılları arası *Enterococcus* spp. meta-analiz tablosu.

Çalışma (yazar) ismi	Ornek büyüklüğü	Oran (%)	95% CI	Weight (%)	
				Fixed	Random
Kalaycı	293	0,000	0,000 to 1,251	5,51	4,75
Aktepe	137	0,000	0,000 to 2,657	2,59	4,38
Aral	158	4,430	1,800 to 8,915	2,98	4,46
Özseven	380	0,526	0,0638 to 1,888	7,14	4,83
İraz	129	11,628	6,656 to 18,462	2,44	4,34
Ertürk	297	0,000	0,000 to 1,234	5,59	4,75
Altun	179	2,793	0,913 to 6,398	3,38	4,53
Şamlıoğlu	151	13,245	8,282 to 19,712	2,85	4,44
Berktaş	113	19,469	12,622 to 27,979	2,14	4,24
Gözübüyük	93	8,602	3,787 to 16,248	1,76	4,09
Köse	25	0,000	0,000 to 13,719	0,49	2,67
İncecik	35	8,571	1,804 to 23,058	0,68	3,08
Baylan	91	9,890	4,623 to 17,946	1,73	4,07
Güçkan	117	0,000	0,000 to 3,104	2,21	4,27
Kara	10	0,000	0,000 to 30,850	0,21	1,62
Dinç	100	0,000	0,000 to 3,622	1,89	4,15
Bilici	98	4,082	1,123 to 10,122	1,86	4,13
Er	54	5,556	1,161 to 15,389	1,03	3,58
Çiçek	10	0,000	0,000 to 30,850	0,21	1,62
Gülme	1248	2,244	1,496 to 3,226	23,42	5,04
Dağı	306	9,150	6,167 to 12,953	5,76	4,76
Ağuş 2011	1088	3,676	2,639 to 4,973	20,42	5,02
Yenişehirli 2011-12 Hastane	81	0,000	0,000 to 4,462	1,54	3,97
Yenişehirli 2011-12 Toplum	43	0,000	0,000 to 8,221	0,83	3,33
Soner Yılmaz	72	1,389	0,0352 to 7,497	1,37	3,87
Toplam (fixed effects)	5308	2,893	2,460 to 3,379	100,00	100,00
Toplam (random effects)	5308	3,393	1,943 to 5,226	100,00	100,00

Heterojenite testi

Q	220,5041
DF	24
Significance level	P < 0,0001
I ² (inconsistency)	89,12%
95% CI for I ²	85,20 to 92,00

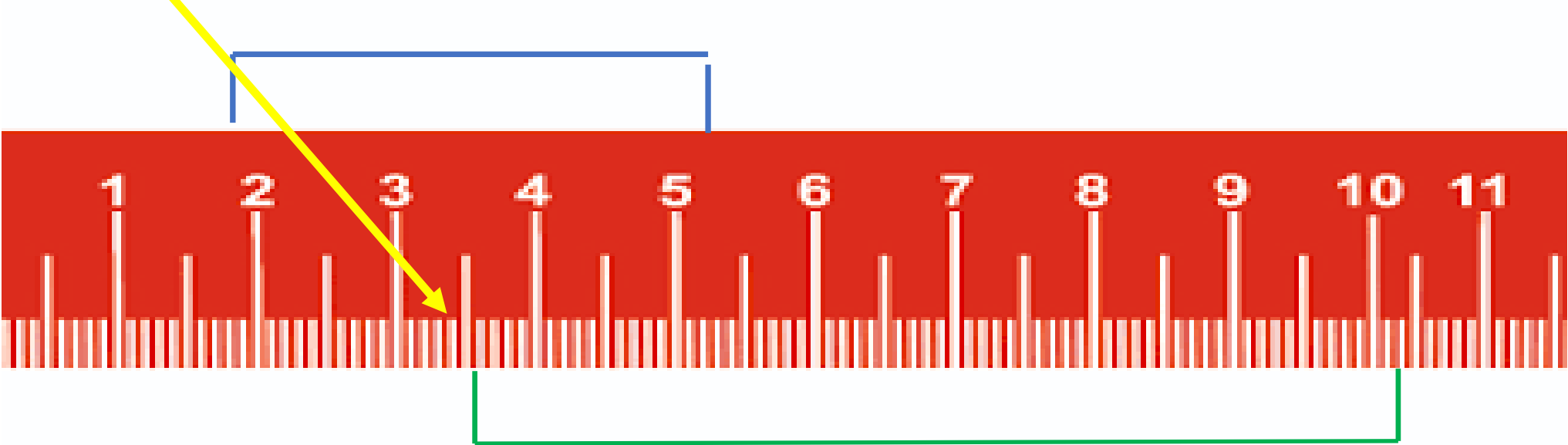
Tablo IV. 2012-2016 yılları arası *Enterococcus spp.* meta-analiz grafiği.

Çalışma (yazar) ismi	Örnek büyüklüğü	Oran (%)	95% CI	Weight (%)	
				Fixed	Random
Ergin	47	21,277	10,703 to 35,664	1,23	6,71
Etiz	536	14,739	11,846 to 18,027	13,72	9,03
Barış	111	3,604	0,990 to 8,970	2,86	8,00
Mete	229	13,100	9,016 to 18,171	5,88	8,64
Ağuş 2012	1133	3,883	2,836 to 5,179	28,98	9,20
Ağuş 2013	1004	2,191	1,378 to 3,299	25,68	9,18
Küçükateş	30	0,000	0,000 to 11,570	0,79	5,81
Çetin	147	13,605	8,513 to 20,228	3,78	8,29
Özkaya	22	4,545	0,115 to 22,844	0,59	5,13
Çakırlar	464	13,147	10,207 to 16,565	11,88	8,99
Hancı	64	4,687	0,977 to 13,094	1,66	7,24
Yenişehirli 2012-13 Hastane	75	0,000	0,000 to 4,800	1,94	7,49
Yenişehirli 2012-13 Toplum	38	0,000	0,000 to 9,251	1,00	6,30
Toplam (fixed effects)	3900	6,163	5,429 to 6,962	100,00	100,00
Toplam (random effects)	3900	6,531	3,551 to 10,335	100,00	100,00

Heterojenite testi

Q	179,4136
DF	12
Significance level	P < 0,0001
I² (inconsistency)	93,31%
95% CI for I ²	90,27 to 95,40

Grup 1 3,393 (%95 Cl: 1,943-5,226)



Grup 2: 6,531 (%95 Cl: 3,551-10,335)

Tablo V. *Enterococcus spp.* izolatlarının ASP' ye göre antibiyotik direnç durumu.

Grup	Antibiyotik	Direnç Oranı (%)								
		Toplam			Grup 1 (2007-2011)			Grup 2 (2012-2016)		
		İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI
A	AMP	5258	53,794	44,227 to 63,223	4086	51,512	41,615 to 61,349	1172	59,209	40,718 to 76,441
	PEN	2431	66,484	53,257 to 78,510	1890	67,599	49,728 to 83,150	541	64,588	47,156 to 80,221
B	VAN	9208	4,374	2,911 to 6,119	5308	3,393	1,943 to 5,226	3900	6,531	3,551 to 10,335
	LNZ	4478	0,835	0,350 to 1,524	3324	0,578	0,194 to 1,165	1154	1,846	0,419 to 4,256
C	YDG	5079	43,964	37,690 to 50,336	3996	42,508	34,680 to 50,529	1083	47,847	38,817 to 56,949
	YDS	4397	45,752	39,563 to 52,006	3430	44,752	37,186 to 52,443	967	49,982	40,877 to 59,088
U	CİP	2947	53,702	43,781 to 63,477	1948	50,562	36,533 to 64,545	999	61,582	51,279 to 71,385
	LVX	542	41,870	27,037 to 57,497	542	41,870	27,037 to 57,497	NA	NA	NA
	TET	1682	52,211	43,799 to 60,560	934	45,698	37,224 to 54,298	748	67,531	60,444 to 74,235
Diğer	TEC	5057	3,404	1,707 to 5,654	4092	3,629	1,628 to 6,383	965	2,809	0,287 to 7,807
	ERY	2721	73,015	66,126 to 79,387	2099	71,978	63,873 to 79,419	622	77,427	63,878 to 88,536
	MFX	804	71,206	44,154 to 91,888	NA	NA	NA	653	56,610	38,822 to 73,559
	SXT	1315	90,296	75,944 to 98,545	662	84,831	55,768 to 99,475	653	98,187	96,846 to 99,064
	TIG	1119	0,356	0,0929 to 0,788	NA	NA	NA	NA	NA	NA

AMP: Ampisilin, PEN: Penisilin, VAN: Vankomisin, LNZ: Linezolid; YDG: Yüksek Düzey Gentamisin, YDG: Yüksek Düzey Streptomisin, CİP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, TEC: Teikoplanin, ERY: Eritromisin, MFX: Moksifloksasin, SXT: Trimethoprim/Sulfametoksazol, TIG: Tigesiklin. n: Sayı, 95% CI: hatanın %5'de tutulduğunda %95 güven aralığı, NA: Analiz edilemedi.

Tablo VI. Enterococcus faecalis izolatlarının ASP' ye göre antibiyotik direnç durumu.

Grup	Antibiyotik	Direnç Oranı (%)								
		Toplam			Grup 1 (2007-2011)			Grup 2 (2012-2016)		
		İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI
A	AMP	4678	28,834	16,958 to 42,416	2433	17,050	6,563 to 31,162	2245	49,999	23,690 to 76,308
	PEN	795	45,909	25,039 to 67,561	579	37,631	13,849 to 65,167	216	64,823	32,147 to 91,162
B	VAN	4928	0,686	0,335 to 1,160	2683	0,574	0,174 to 1,204	2245	0,851	0,324 to 1,625
	LNZ	4026	2,181	1,401 to 3,128	1781	1,759	0,927 to 2,849	2245	2,874	1,389 to 4,875
C	YDG	4887	28,209	23,174 to 33,533	2642	21,771	15,231 to 29,115	2245	38,809	32,752 to 45,044
	YDS	7087	29,330	18,169 to 41,921	4950	23,293	10,114 to 39,897	2137	41,869	36,493 to 47,344
U	CİP	3795	35,934	27,197 to 45,169	1581	28,498	14,375 to 45,206	2214	44,507	32,917 to 56,408
	LVX	613	48,181	27,655 to 69,033	204	52,192	8,057 to 94,166	409	42,347	37,524 to 47,280
	TET	912	71,438	63,612 to 78,664	456	66,468	54,477 to 77,488	456	77,728	67,721 to 86,331
Diğer	TEC	4718	0,659	0,449 to 0,933	2611	0,504	0,270 to 0,856	2107	0,880	0,527 to 1,377
	ERY	995	58,733	48,341 to 68,746	610	53,774	40,272 to 67,000	385	69,269	55,016 to 81,855
	MFx	409	42,347	37,524 to 47,280	NA	NA	NA	409	42,347	37,524 to 47,280
	SXT	471	98,895	97,488 to 99,628	NA	NA	NA	409	98,756	97,149 to 99,588
	TIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

AMP: Ampisilin, PEN: Penisilin, VAN: Vankomisin, LNZ: Linezolid; YDG: Yüksek Düzey Gentamisin, YDG: Yüksek Düzey Streptomisin, CİP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, TEC: Teikoplanin, ERY: Eritromisin, MFx: Moksifloksasin, SXT: Trimethoprim/Sulfametoksazol, TIG: Tigesiklin. n: Sayı, 95% CI: hatanın %5'de tutulduğunda %95 güven aralığı, NA: Analiz edilemedi.

Tablo VII. Enterococcus faecium izolatlarının ASP' ye göre antibiyotik direnç durumu.

Grup	Antibiyotik	Direnç Oranı (%)								
		Toplam			Grup 1 (2007-2011)			Grup 2 (2012-2016)		
		İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI	İzolat sayısı (n)	Oran (%)	95% CI
A	AMP	2184	91,571	88,544 to 94,171	1223	90,377	86,932 to 93,343	961	93,275	87,271 to 97,467
	PEN	492	93,217	86,232 to 97,860	439	93,954	86,501 to 98,551	53	91,029	62,309 to 99,723
B	VAN	2458	10,122	6,263 to 14,779	1497	9,726	5,211 to 15,453	961	10,915	4,331 to 20,009
	LNZ	2030	2,584	1,609 to 3,782	1069	1,729	0,665 to 3,279	961	4,114	2,955 to 5,454
C	YDG	2373	58,385	52,016 to 64,616	1412	56,525	46,747 to 66,053	961	59,745	53,869 to 65,483
	YDS	2098	65,209	56,992 to 72,994	1230	60,601	47,939 to 72,578	868	74,244	67,487 to 80,463
U	CİP	1814	72,944	62,893 to 81,929	876	61,944	45,363 to 77,205	938	85,605	75,300 to 93,481
	LVX	196	83,074	61,324 to 96,905	196	83,074	61,324 to 96,905	NA	NA	NA
	TET	792	41,953	28,284 to 56,283	371	26,078	18,363 to 34,620	421	63,800	59,181 to 68,295
Diğer	TEC	2373	9,592	5,646 to 14,445	1412	9,245	4,494 to 15,472	961	10,181	3,752 to 19,279
	ERY	865	91,510	86,120 to 95,672	513	90,700	82,377 to 96,559	352	93,208	85,756 to 98,043
	MFX	391	82,117	53,305 to 98,545	NA	NA	NA	391	82,117	53,305 to 98,545
	SXT	555	99,063	97,331 to 99,911	164	97,712	87,942 to 99,740	391	99,507	98,202 to 99,943
	TIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

AMP: Ampisilin, PEN: Penisilin, VAN: Vankomisin, LNZ: Linezolid; YDG: Yüksek Düzey Gentamisin, YDS: Yüksek Düzey Streptomisin, CİP: Siprofloksasin, LVX: Levofloksasin, TET: Tetrasiklin, TEC: Teikoplanin, ERY: Eritromisin, MFX: Moksifloksasin, SXT: Trimethoprim/Sulfametoksazol, TIG: Tigesiklin. n: Sayı, 95% CI: hatanın %5'de tutulduğunda %95 güven aralığı, NA: Analiz edilemedi. |



- 2000-2015 Türkiye enterokok VAN direncini %1
- İran'da 2016 meta-analiz tüm enterokoklarda VRE 9,4
- Almanya, İngiltere ve İtalya'da sırasıyla %11,2, %8,5-12,5 ve %9 oranında bulundu.

Grup 1: 3,393 (%95 CI: 1,943-5,226)

Grup 2: 6,531 (%95 CI: 3,551-10,335)



2011, 2012 ve 2013 *E. faecalis* VAN direnci sırasıyla %0,6; %0,6 ve %0,9



2003-2008 *E. faecalis* glikopeptid direnci %1

Total: 0,6 Grup 1: 0,5 Grup 2: 0,8



European Centre for Disease Prevention and Control

An agency of the European Union

[Home](#) [About us](#) [Partnerships and networks](#) [Disease and laboratory networks](#) [European Antimicrobial Resistance Surveillance](#)

[News & events](#) [Publications](#)

[Disease and laboratory networks](#)

Emerging Viral Diseases-Expert

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

2003-2008 *E. faecium* glikopeptid direnci %3 - 8



2012 ve 2013 yılında ise sırasıyla **%16,7 ve %22**

Total: 10,1 Grup 1: 9,7 Grup 2: 10,9

Sonuç

- VRE oranları bölgeler ve hatta komşu ülkeler
- Meta-analiz sonuçlarımız **Avrupa bölgesi ortalamasına çok yakın**
- Ülkemiz VAN direnci
 - *E. faecalis* çok düşük
 - *E. faecium* orta/yüksek endemik ülkeler arasında
- Özellikle *E. faecium* VAN direncindeki hızlı artış dikkati çekmektedir

European Centre for Disease Prevention and Control S. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union November 2017 Available from:

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EAAD%20EARS-Net%20summary.pdf>. Available date:17.01.2018.

Emaneini M et al. Prevalence of vancomycin-resistant Enterococcus in Iran: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(9):1387-92.

Sonuç

- UAMDSS 2013 LNZ direnç
 - *E. faecalis* %0,8
 - *E. faecium* %1,1
- Meta-analiz sonuçlarımız
 - *E. faecalis* %2,1
 - *E. faecium* %2,5
- 2013 öncesi LNZ direnci tüm dünyada düşüktü
- Kılbaş ve ark.'da 2000-2015
 - *E. faecalis* %1,9
 - *E. faecium* %2,4

28 - 31 MART 2018



GLORIA GOLF RESORT
BELEK / ANTALYA

E. faecium

- Yunanistan, Romanya, Polonya, Litvanya %25-50
- Bulgaristan, İtalya ve Hırvatistan %10-25
- 2013-2016 25 Avrupa ülkesi 7'sinde VAN direncinin %25
- ABD'de %79,4 ile en yüksek
- Kanada %22,4,
- Latin Amerika'da %48,1,
- Asya-Pasifik'te ise %14,1 olduğu bildirilmiştir.

E. faecalis

- [O'Driscoll](#) ve [Crank](#) VAN direncinin %8,5 ile ABD'de en yüksek
- Avrupa'da %1,
- Latin Amerika'da %3,1,
- Kanada ve Asya-Pasifik ülkelerinde ise %0,1'in altında olduğu bildirilmiştir
- Hindistan'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise *E. faecalis* te %4 oranında direnç bildirilmiştir^{9,46-52}.