

Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Dr. Habip Gedik

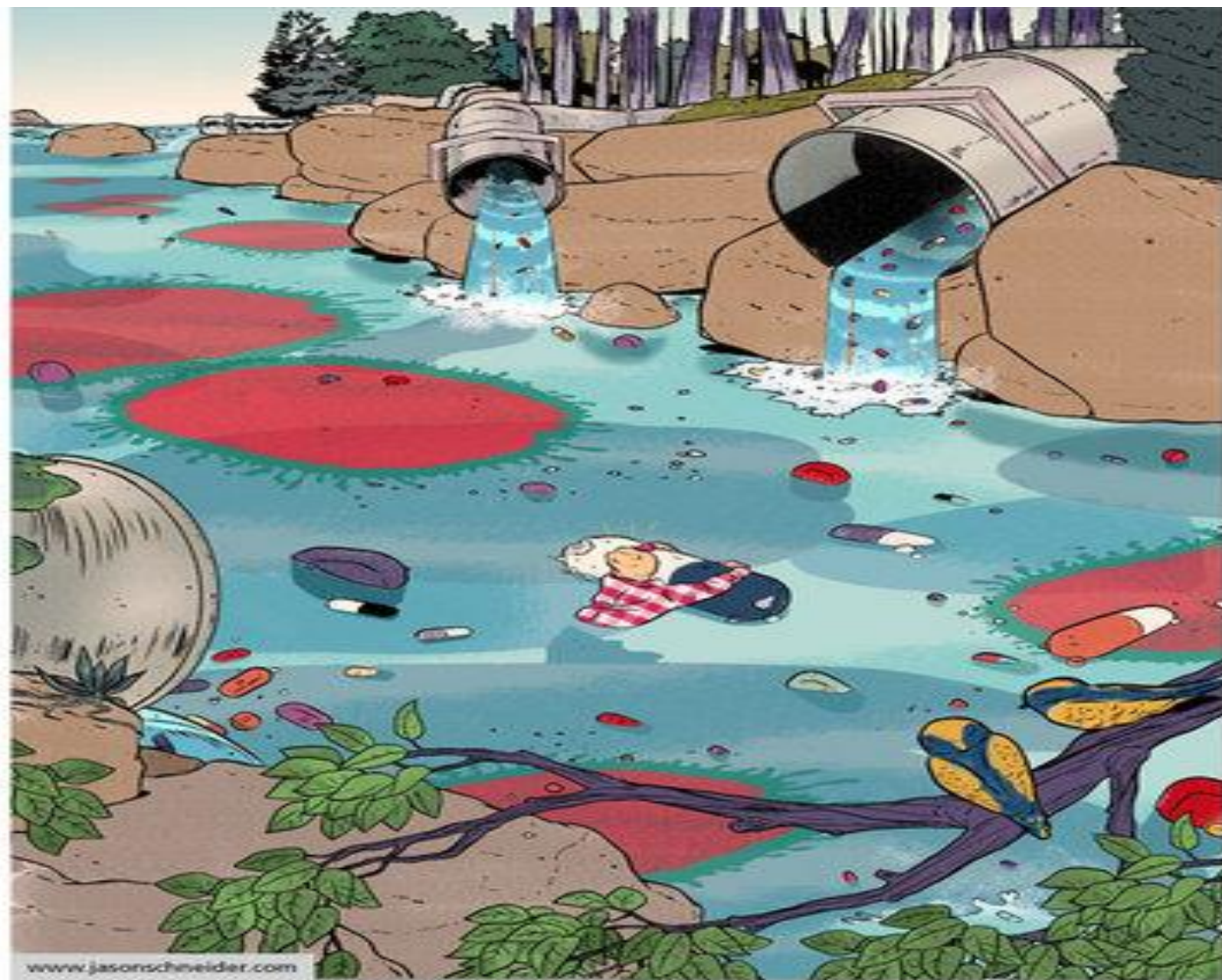
S. B. Bakırky Sadi Konuk Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi



Sir Samuel Luke Fieldes' THE DOCTOR, 1891. The Tate Britain, London

The Road To Antibiotic Resistance.







**WITHOUT
ANTIBIOTICS**



Join the **fight** against antibiotic resistance

NPS MedicineWise

2,353 likes · 304 talking about this

Like

Message



Non-profit organisation

NPS helps Australians be medicinewise. To make the best decisions about their medicines and medical tests, to create better health and economic outcomes

[About](#)[Photos](#)[Fight Antibiotic Re...](#)[Events](#)**2,353**

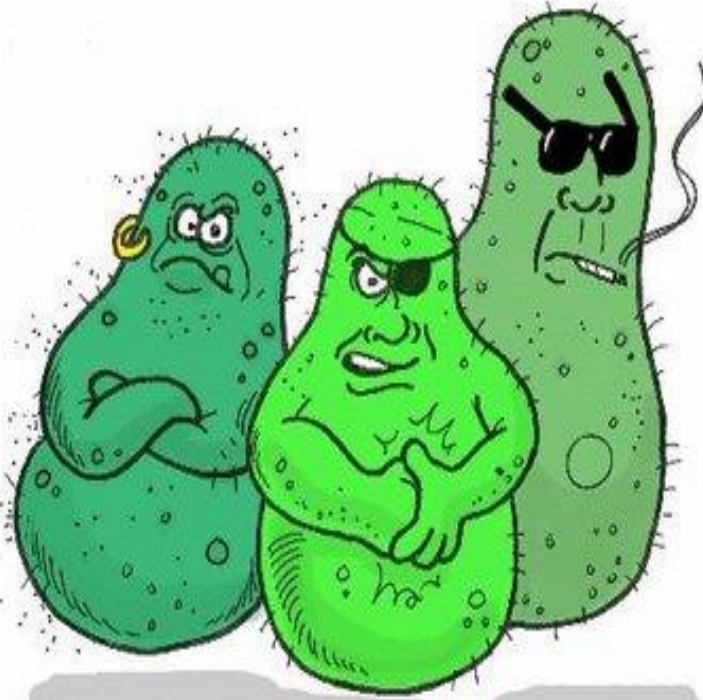
3

[Likes](#)

Antibiyotik direnci

- Antibiyotik direnci bakterilerin hayatta kalma mücadelesidir.
- Bakteriler de kozmosun bir üyesidir.
- Bütün problem direnç hızının kabul edilebilir seviyenin üzerine çıkmasıdır.

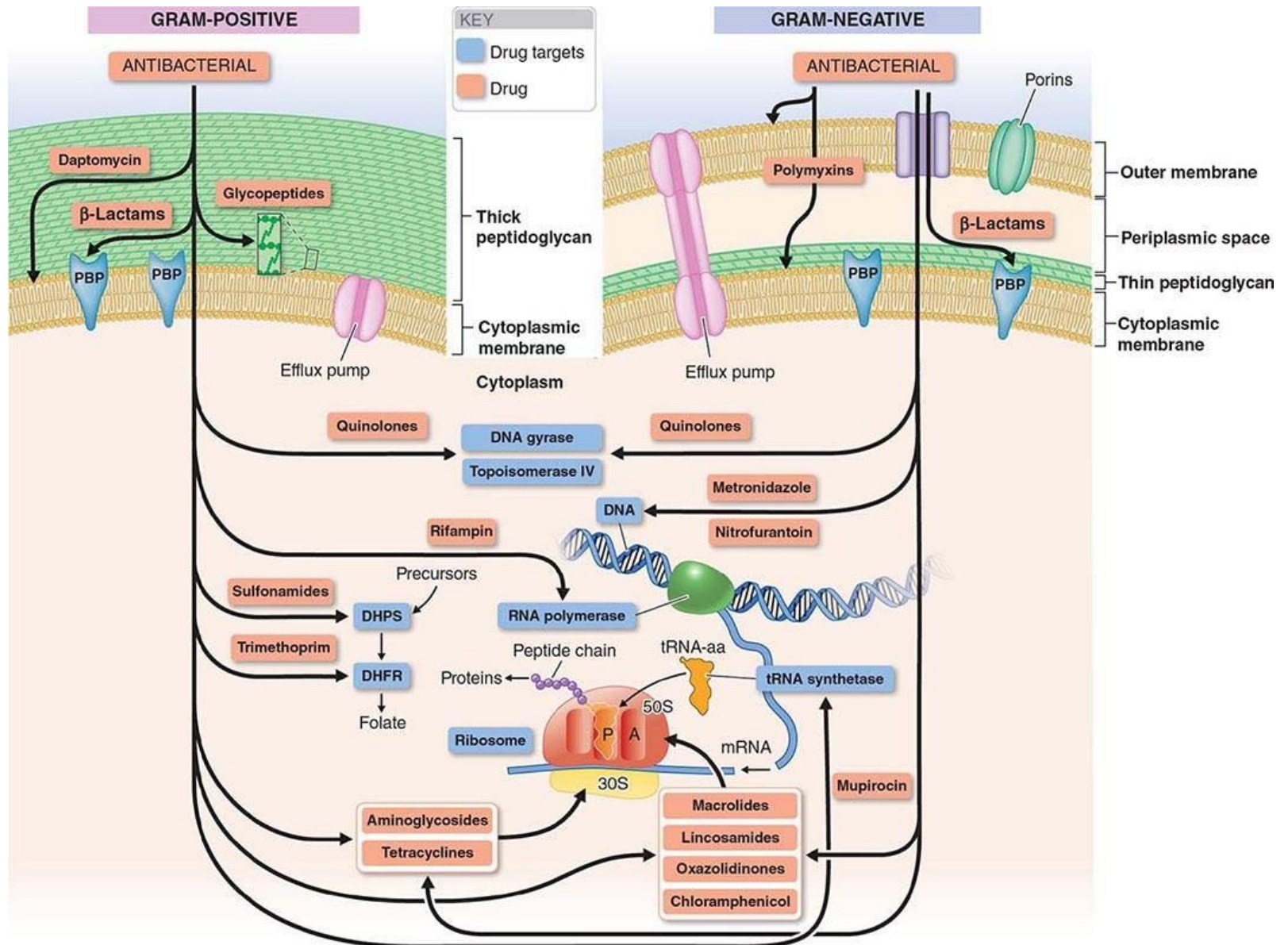
İnfeksiyon Kontrol **süzleştirme** Komitesi



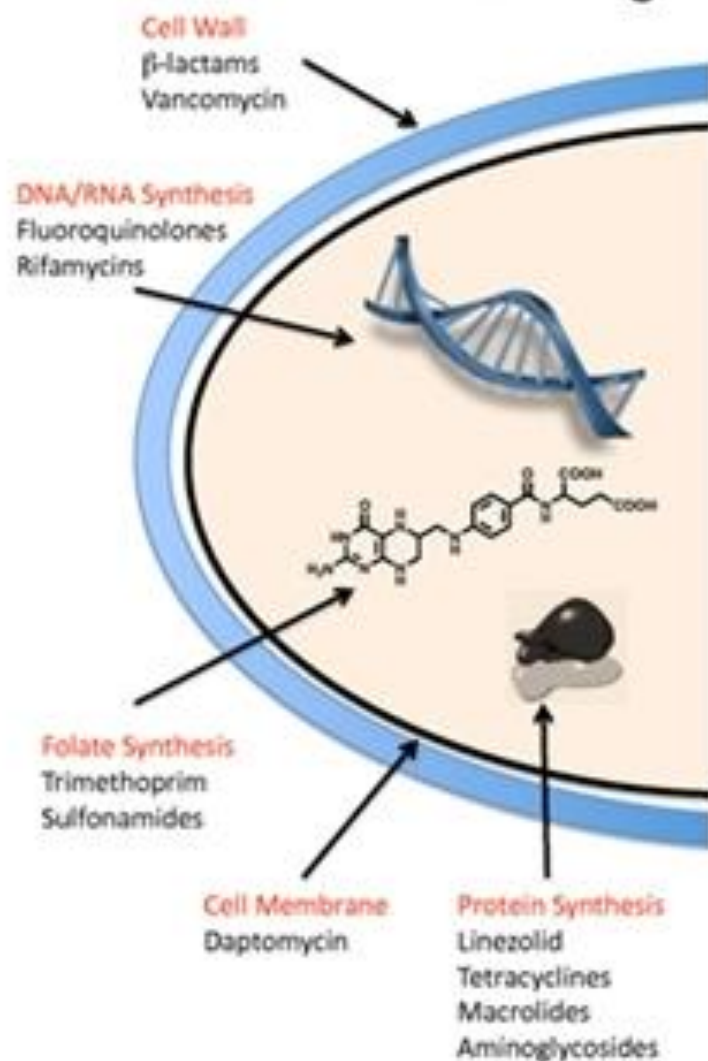
Worth 1000.com

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Escherichia coli*
- *Berkholderia cepacia*
- *Ralstonia pickettii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

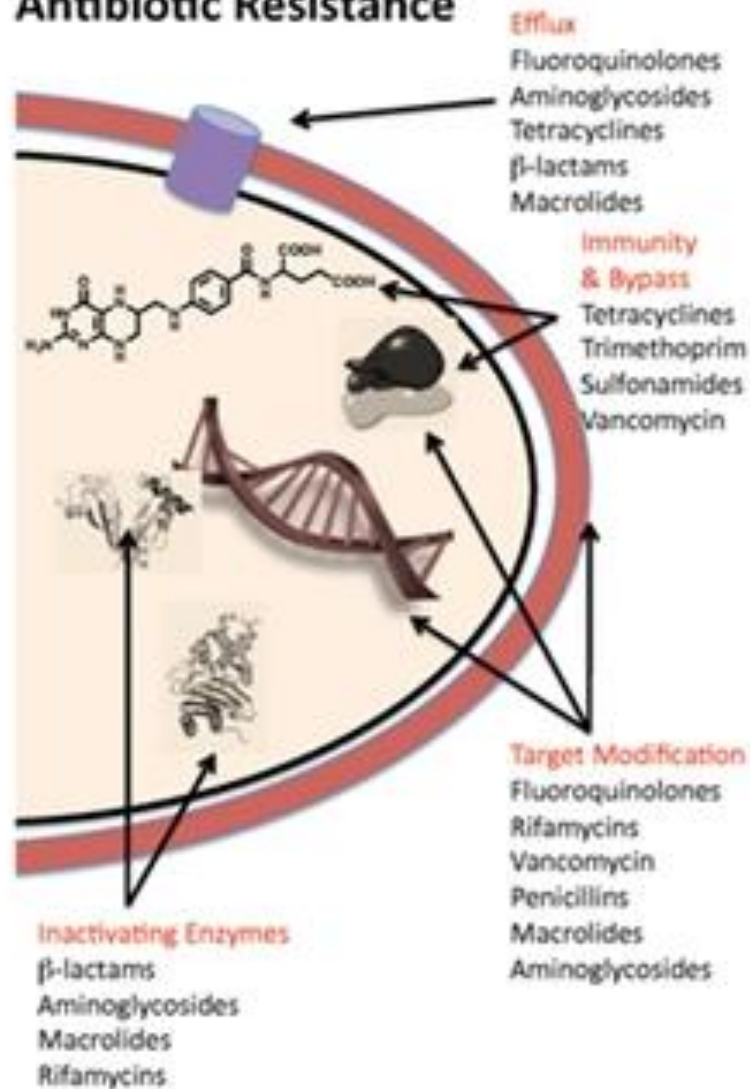
Bakterilerde Direnç Mekanizmaları



Antibiotic Targets



Antibiotic Resistance



Direncin gelişimi ve yayılımı

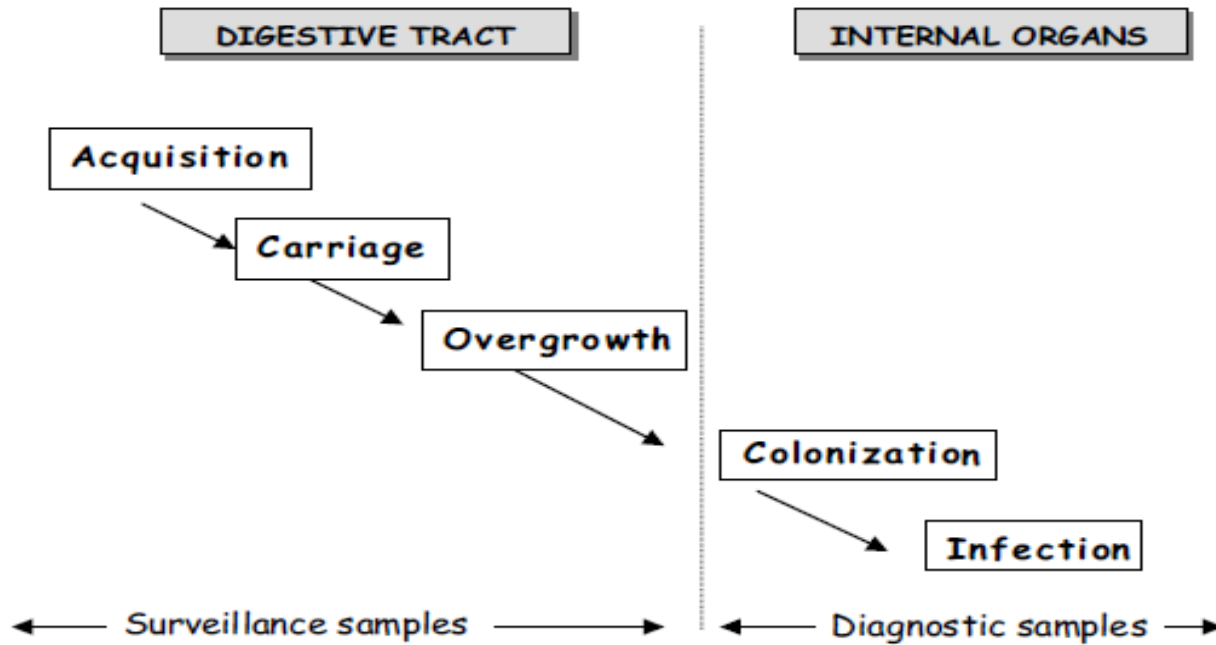
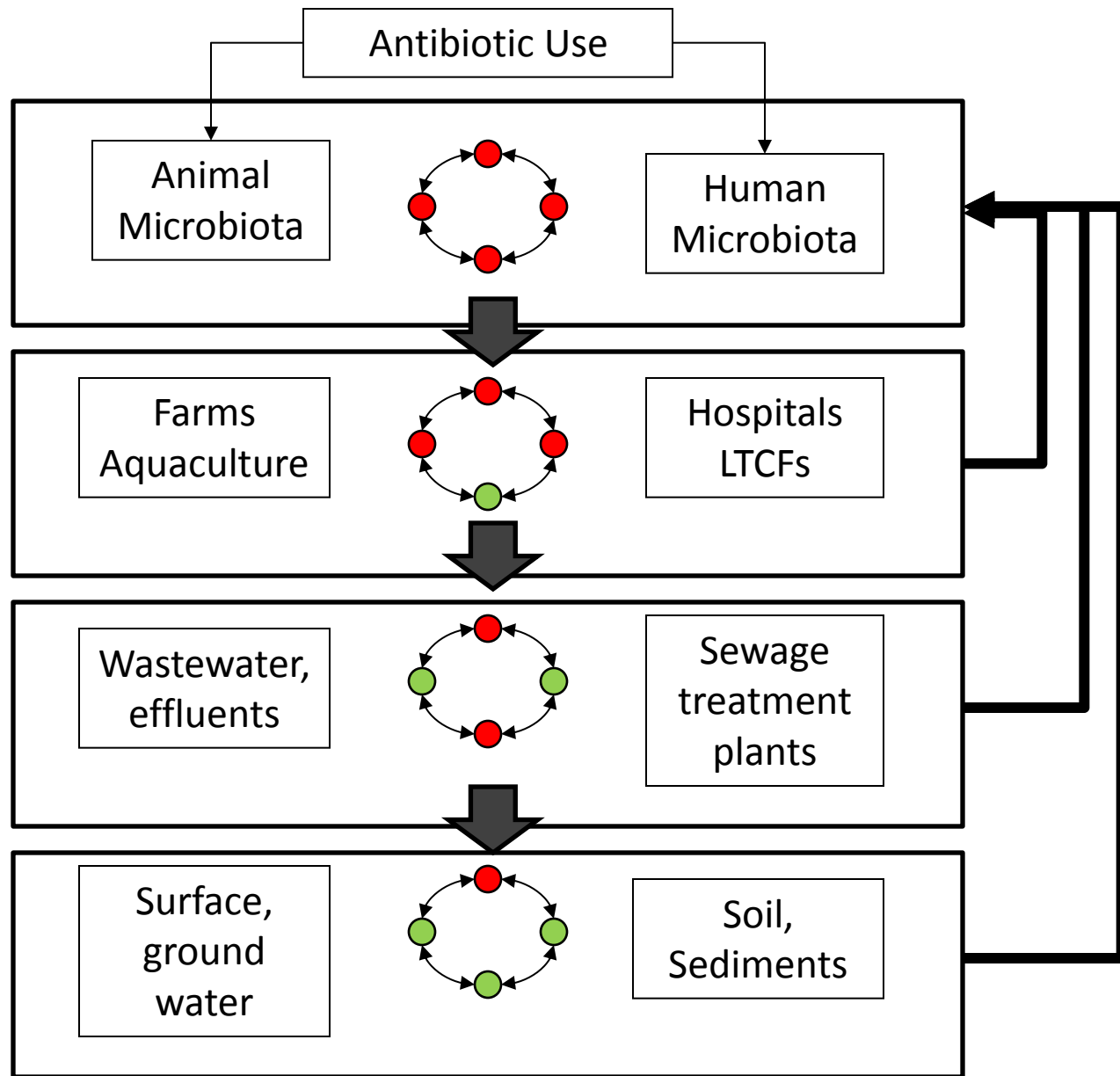
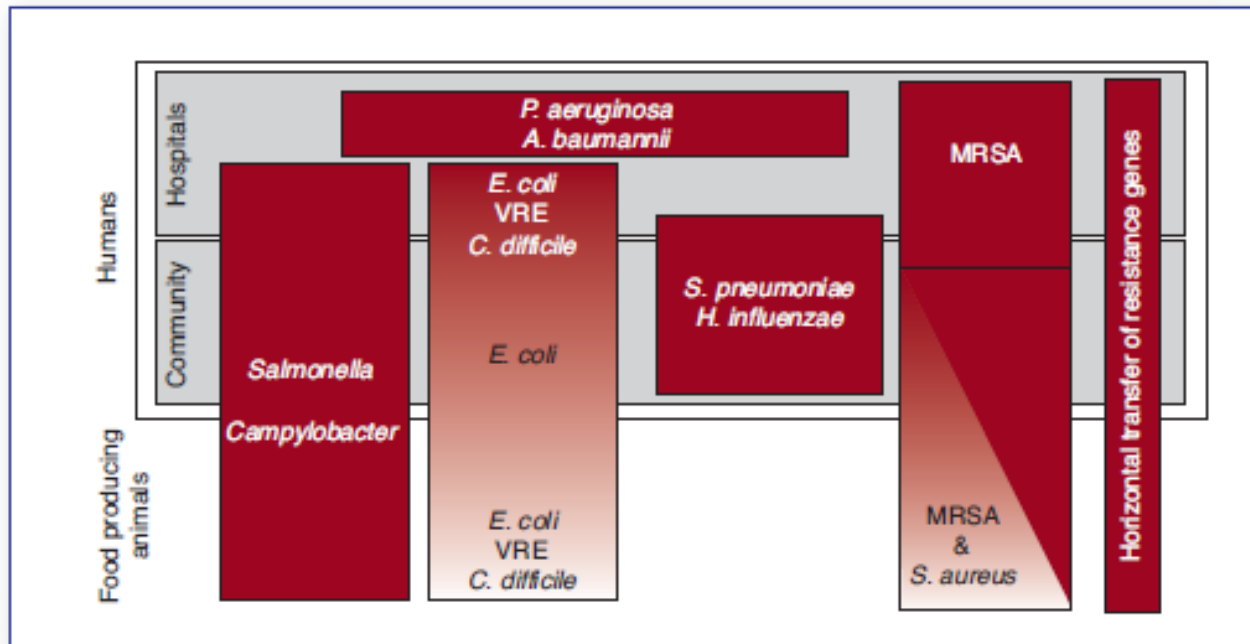


Fig. 1. The slippery slope of the pathogenesis of infection in critically ill patients (from Silvestri L, Lenhart FP, Fox MA (2001) Prevention of intensive care unit infections. Curr Anaesth Crit Care 12:34-40, with permission)



Four Reactors for Antibiotic-Promoted Genetic Variability (Baquero, Martínez and Canton, COBiotechnol., 2008)

Figure 4.2 Reservoirs of AMR bacteria causing human infections

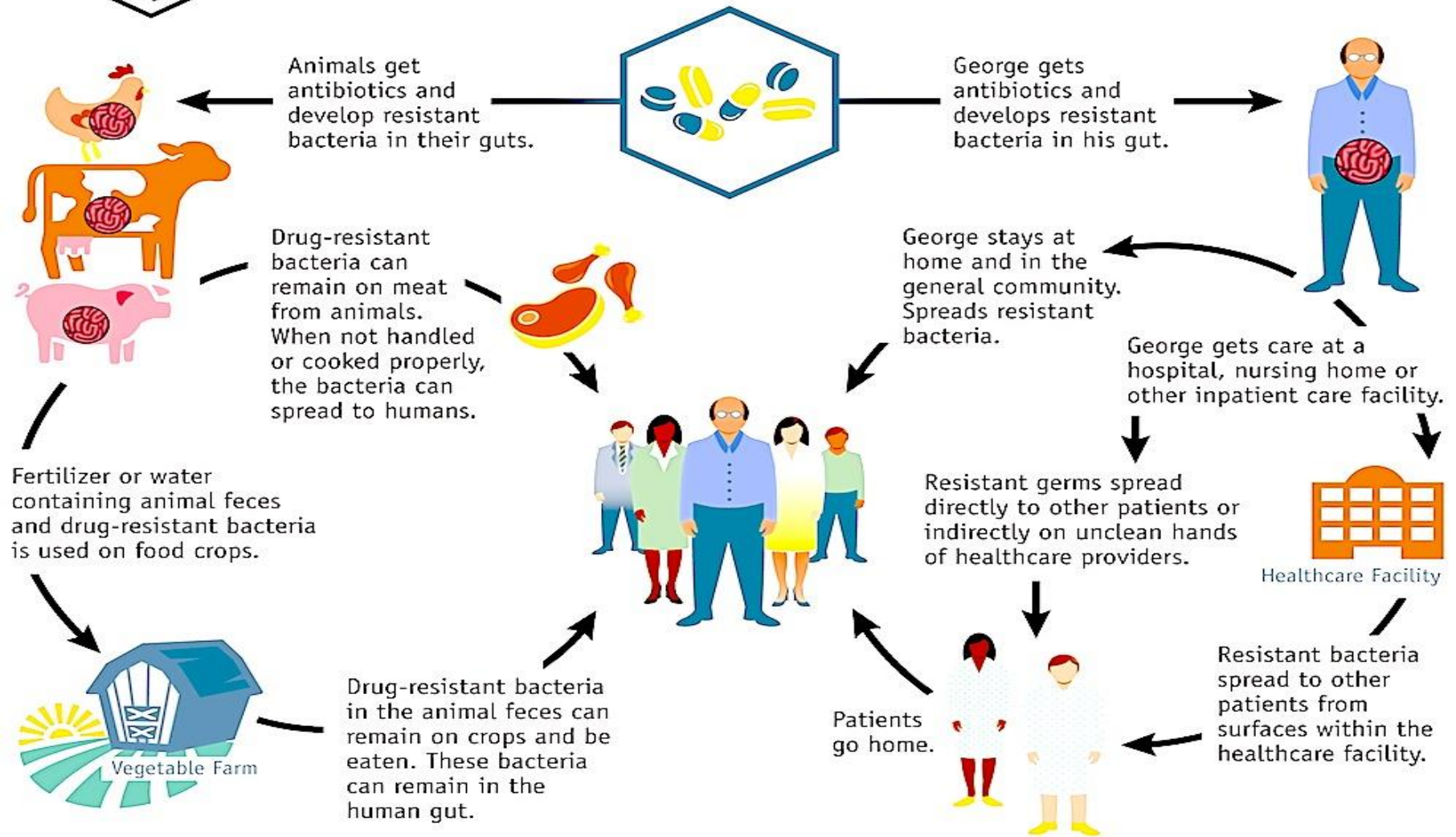


Schematic overview of some of the most important antimicrobial resistant pathogens and the overlap between the different reservoirs. As indicated some pathogens are strictly confined within the human reservoir, whereas others have a mainly or partly animal reservoir.

Source: Reproduced from⁹⁸ with permission



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

THE LANCET Infectious Diseases

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Multimedia](#) [Information for Authors](#)

All Content



Search

[Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

Volume 14, No. 5, p381–387, May 2014

[Next Article >](#)



Articles

Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe

Ann Versporten, MPH, Ganna Bolokhovets, PhD, Lilit Ghazaryan, MPharm, Vafa Abilova, MPharm, Galina Pyshnik, Tijana Spasojevic, MPharm, Irma Korinteli, MD, Lul Raka, PhD, Baktygul Kambaralieva, MSc, Lidija Cizmovic, MPharm, Angela Carp, MPharm, Vesela Radonjic, PhD, Nargis Maqsudova, MPharm, Hatice Demet Celik, MScPharm, Marina Payerl-Pal, MD, Hanne Bak Pedersen, MSc, Nina Sautenkova, MPharm, Prof Herman Goossens, PhD  , on behalf of the WHO/Europe-ESAC Project Group

Published Online: 19 March 2014

Summary

Background

There are no reliable data on antibiotic use in non-European Union (EU) southern and eastern European countries and newly independent states. We aimed to collect valid, representative, comparable data on systemic antimicrobial use in these non-EU countries of the WHO European region.

Methods

Validated 2011 total national wholesale antibiotic-use data of six southern and eastern European countries and regions and seven newly independent states were analysed in accordance with the WHO anatomical therapeutic chemical (ATC)/defined daily doses (DDD) method and expressed in DDD/1000 inhabitants per day (DID).

Findings

Total (outpatients and hospital care) antibiotic use ranged from 15.3 DID for Armenia to 42.3 DID for Turkey. Co-amoxiclav was mainly used in Georgia (42.9% of total antibiotic use) and Turkey (30.7%). Newly independent states used substantial quantities of ampicillin and amoxicillin (up to 55.9% of total antibiotic use in Azerbaijan). Montenegro and Serbia were the highest consumers of macrolides (15.8% and 19.5% of total antibiotic use, respectively), mainly azithromycin. Parenteral antibiotic treatment is common practice: 46.4% of total antibiotic use in Azerbaijan (mainly ampicillin; 5.3 DID) and 31.1% of total antibiotic use in Tajikistan (mainly ceftriaxone; 4.7 DID).

Interpretation

This study provides publicly available total antibiotic-use data for 13 non-EU countries and areas of the WHO European region. These data will raise awareness of inappropriate antibiotic use and stimulate policy makers to develop action plans. The established surveillance system provides a method to develop quality indicators of antibiotic use and to assess the effect of policy and regulatory actions.

Funding

Netherlands Ministry of Health, Welfare, and Sport, and EU.

Biyofilm

- Biyofilm, canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polisakkarid bir matriks içine gömülü halde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluktur.
- 17. YY'da Leewenhoek'in dışından almış olduğu örnekte plaklar içinde yaşayan mikroorganizmalardan bahsetmesinden sonra, uzun süre biyofilmin varlığından bahsedilmemiştir
- İlk olarak 1976 yılında Marshal, biyofilmin çok ince bir ekstrasellüler polimer fibril olduğunu ve bakterinin yüzeye tutunmasında önemli olduğunu bildirmiştir.

Biyofilm oluşturan bakteriler

- Gıda endüstrisinde en yaygın olarak *Pseudomonas* ve *Staphylococcus* türleri biyofilm oluşturmaktadır.
- Et yüzeylerine bağlanabilen bakteriler arasında ise *L. monocytogenes*, *Micrococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Brochothrix thermosphacta*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* sayılabilir .
- *Salmonella infantis*, *Salmonella paratyphi* var B Java, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*,

Biyofilm Nereelerde Oluşur?

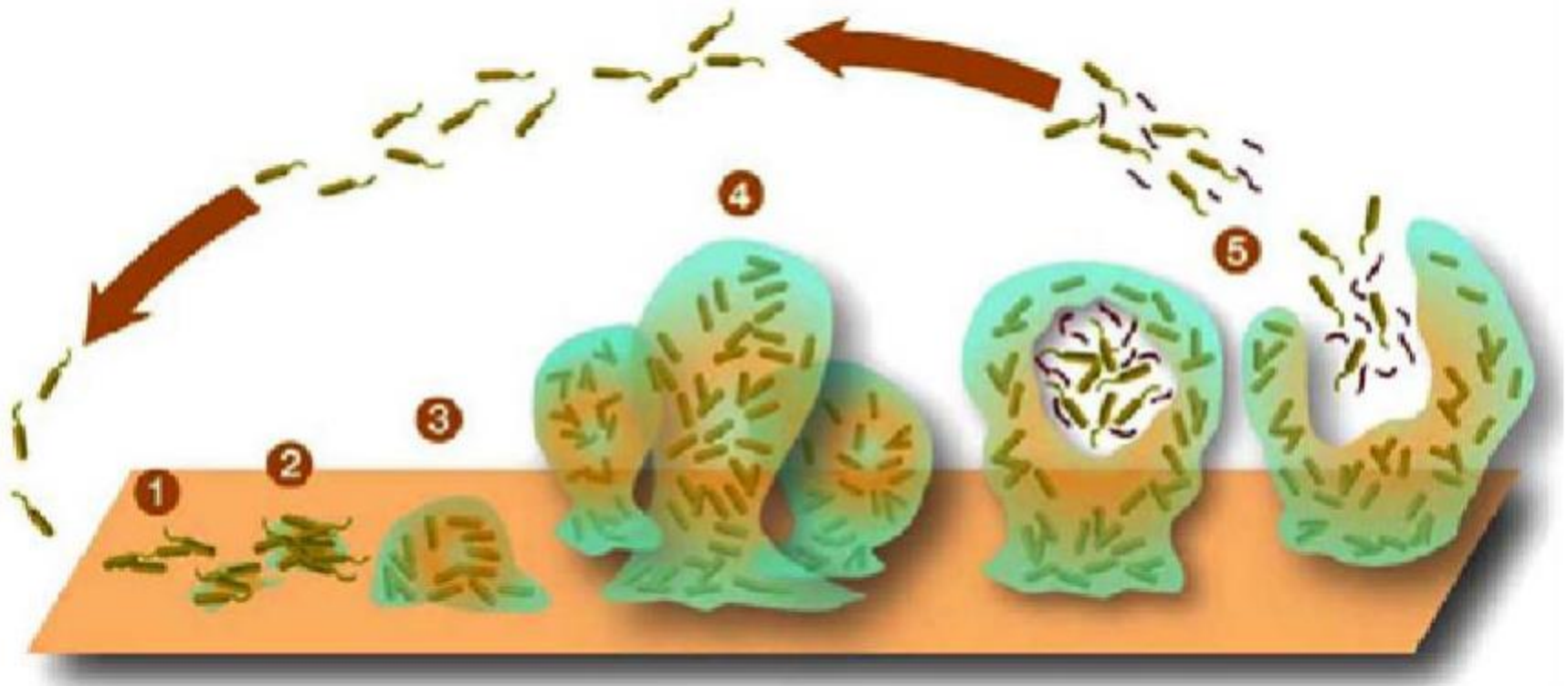
- Biyofilm tabakasına su ile temas eden tüm yüzeylerde, örneğin; endüstriyel veya evsel su sistemlerinde, su ileten borularda, su arıtma, depolama, işleme ve dağıtım tesislerinde, soğutma kulelerinde, kağıt makinelerinde ve dış ünitelerinde rastlanabilir.
- Hayvancılık işletmelerinde, özellikle yetiştirme üretim ve ürün işleme ünitelerinde, suyun geçtiği hemen her yerde biyofilm oluşma riski vardır.

- Kümes ve kuluçkahanelerde havalandırma gereçleri, soğutucular, suluklar, su boruları, su depoları ve su- hava teması olan her yerde biyofilm oluşmaktadır.
- Biyofilmler özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ve kalıcı tıbbi araç veya kateteri olan hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir.
- Nazokomiyal infeksiyonların yaklaşık %65'inden mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilmlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir.

Biyofilm

- Biyofilmler bir mikroorganizma türü tarafından oluşturulabildiği gibi birden fazla türü de yapısında barındırabilir
- Farklı türlerde oluşan biyofilmlerde her tür kendi mikrokolonisini oluşturur
- Bu mikrokoloniler birbirlerinden su kanalları aracılığıyla ayrılmıştır.
- Bu su kanalları içinde devam eden su akışı besin maddelerinin ve oksijenin difüzyonunu sağlar.

Biyofilmin Oluşum Basamakları:



Biyofilm

- Herhangi bir şekilde antimikrobiyal ajanlara dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluşturunca dirençli hale, biyofilmden ayrıldığında ise tekrar duyarlı hale dönüşebilmektedir
- Biyofilm ortamı sadece antibiyotiklere karşı değil, dezenfektanlara karşı da direnç gelişmesinde rol oynamaktadır.

Biyofilm

- Biyofilm tabakası içindeki bakteriler sıvı ortamda serbest üreyen bakterilere göre dezenfektanlara 10-100 kat daha dirençlidir.
- Bu yolla oluşan direncin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte; glikokaliks bileşimi, hücre dışı enzimler, besin sınırlaması, dezenfektanın hücrelere ulaşmasında zorluk gibi çeşitli faktörlerin ilişkili olduğu varsayılmaktadır.

Biyofilm

- Biyofilm infeksiyonları ilk dönemde genellikle asemptomatiktir.
- Konakçı direnci düştüğünde biyofilmden periyodik olarak kopup ayrılan planktonik (serbest formda) mikroorganizmalar akut infeksiyona yol açabilir
- Antibiyotiğin koruyucu dozları bu mikroorganizmaları kontrol ettiği halde biyofilmi etkilemez

Biyofilm

- Biyofilm hücrelerinin kendi aralarındaki etkileşimleri sonucunda genetik yapılarında değişiklikler gözükmemektedir ve biyofilmler ekstrasözomal DNA değişimleri için ideal ortamlar oluşturur
- Direnç plazmidlerinin aktarılması sayesinde genetik yapısı değişen hücreler antimikrobiyal ajanlara karşı daha fazla direnç geliştirmiş olur.

Biyofilm oluşumunu önleme

- Biyofilm oluşumunun kontrolü ve engellenmesinde ilk aşama biyofilm oluşmadan gerekli tedbirlerin alınmasıdır.
- İşletmelerde, belirli aralıklarda işletmeye uygun ve etkili bir temizlik işlemiyle mikroorganizmaların tutunabileceği organik maddeler uzaklaştırılmalı ve bunu etkili bir dezenfeksiyon uygulaması izlemelidir.

Biyofilm oluşumunu önleme

- İşletmelerinin büyük bir kısmında, temizlik sırasında biyofilmin uzaklaştırılması için yüzeye mekanik kuvvet uygulanmaktadır.
- Mekanik işlemler arasında yer alan otomatik fırça veya yüksek basınçla temizlik yapılması, jel temizleyiciler veya düşük basınçla yapılan temizlikten daha etkilidir.

Acinetobacterlerde direnç mekanizmaları

Tablo. A.baumannii'nin sahip olduğu antibiyotik direnç mekanizmaları^(3,21,33,48,57,71).

Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen	Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen
Beta-laktamlar için		Aminoglikozidler için	
Beta-laktamaz		Enzimatik yıkım	
Doğal		Asetiltransferaz	AAC-2, -3,-6
Sınıf A/sık görülen	ampC (ADC1-7) VEB-1,-2 PER-1,-2 TEM-92,-116 SHV-5,-12 CTX-M-2-3	Nükleotidiltransferaz Fosfotransferaz	SAT-2 ANT-2,-3 APH(3')-I, -II,-III,-IV APH(3'')-I
		Eflüks pompası	adeABC adeM
Sınıf A/nadir görülen	SCO-1	16s rDNA metiltransferaz	armA
Karbapenemaz		Kinolonlar için	
Sınıf D oksasilinaz	OXA-51 benzeri OXA-23 OXA-24 OXA-27 OXA-37 OXA-40 OXA-58 benzeri	DNA giraz/topoizomeraz Eflüks pompası	gyrA/parC adeABC adeM abeS
Metallo-beta-laktamaz	VIM IMP SIM	Kloramfenikol için	
		Eflüks pompası	adeABC adeIJK cmIA craA abeS
Sınıf A karbapenemaz	GES-11 carO HMP-AB 33-36 kDa protein 43 kDa protein	Trimetoprim/sulfametoksazol için	
Dış membran proteinleri		Eflüks pompası	adeABC adeIJK sul-I,-II folA
Eflüks pompası	adeABC PBP2 değişimi	Makrolitler için	
		Eflüks pompası	adeM
Tetrasiklinler için		Glisilsiklin için	
	tetA, tetB	Eflüks pompası	adeABC
Eflüks pompası	adeABC	Polimiksin için	pmrAB
Ribozomal hedef değişimi	tetM	Rifampisin için	arr-2

Table 1. Multiple mechanisms for antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [3,4]

Resistance mechanisms	Affected antipseudomonal agents
Mutational resistance	
AmpC derepression	Penicillins, cepheims, monobactams
Membrane changes	Polymyxins, aminoglycosides
OprD loss	Carbapenems
Reduced affinity of topoisomerase II/IV	Fluoroquinolones
Up-regulations of efflux pumps	
MexAB-OprM	All beta-lactams except imipenem Fluoroquinolones
MexCD-OprJ	Some beta-lactams (cefoperazone, ceftazidime, cefepime, meropenem)
MexEF-OprH	Fluoroquinolones, carbapenems
MexXY-OprM	Some beta-lactams (cefoperazone, ceftazidime, cefepime, meropenem) Fluoroquinolones, aminoglycosides
Acquired genes	
Beta-lactamases	
Narrow-spectrum molecular class A	Penicillins, cefoperazone
Extended-spectrum molecular class A	Penicillins, cepheims, monobactams
Molecular class B metallo-enzymes	All beta-lactams except monobactams
Aminoglycoside-modifying enzymes	
AAC(3)-I	Gentamicin
AAC(3)-II	Gentamicin, tobramycin, netilmicin
AAC(6)-I	Tobramycin, netilmicin, amikacin
AAC(6)-II	Gentamicin, tobramycin, netilmicin
AAC(2)-I	Gentamicin, tobramycin

Rossolini GM, Martengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Infection* 2005;11(S4):17032.

Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:634-40.

ANTIMICROBIAL AGENTS TO WHICH ENTEROCOCCI MAY BE RESISTANT

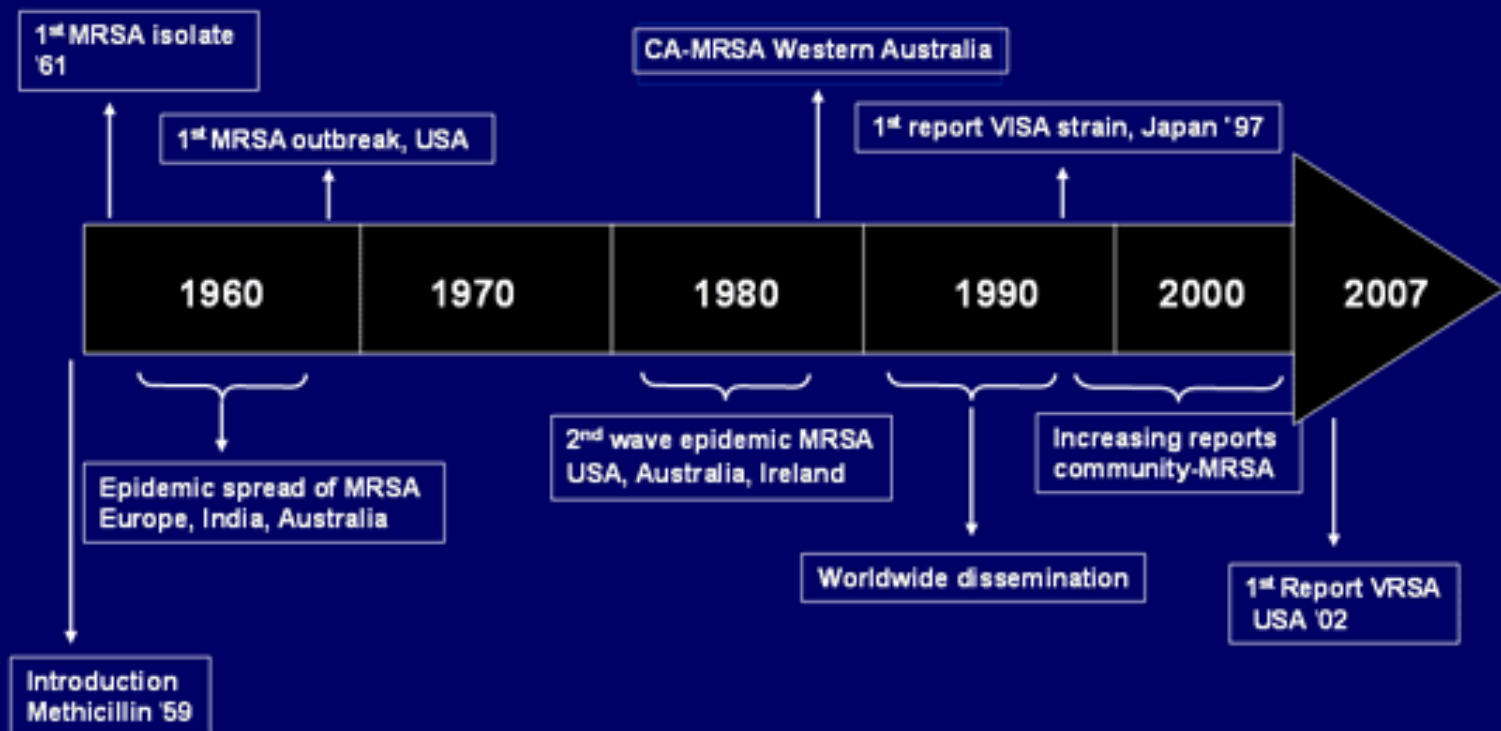
Intrinsic Resistance	● Penicillins ● Cephalosporins ● Carbapenems (especially <i>E. faecium</i>) ● Aminoglycosides (low level) ● Lincosamides (low level) ● Co-trimoxazole (in vivo, not in vitro)
Acquired Resistance	● Aminoglycosides (high level) ● Macrolides ● Lincosamides (high level) ● Co-trimoxazole (in vitro and in vivo) ● Chloramphenicol ● β-lactams (high level) ● β-lactams (tolerance) ● Penicillins (β-lactamase) ● Streptogramins ● Rifampin ● Fusidic acid ● Tetracyclines

GLYCOPEPTIDE RESISTANCE IN ENTEROCOCCI

	VanA	VanB	VanC	VanD
Phenotype Vanco MIC ($\mu\text{g/mL}$)	64 to >1000	4 to 1000	2 to 32	64
Teico MIC ($\mu\text{g/mL}$)	16 to 512	0.5 to 1	0.5 to 1	4
Expression	Inducible	Inducible	Inducible	Inducible
Location of R genes	Plasmids	Chromosome (plasmids)	Chromosome	?
Transfer by conjugation	+	+	–	–
Mobile element	Tn 1546	Tn 1547	–	?
Modified target	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac
Species	<i>E. faecalis</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. faecium</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. durans</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. fallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>

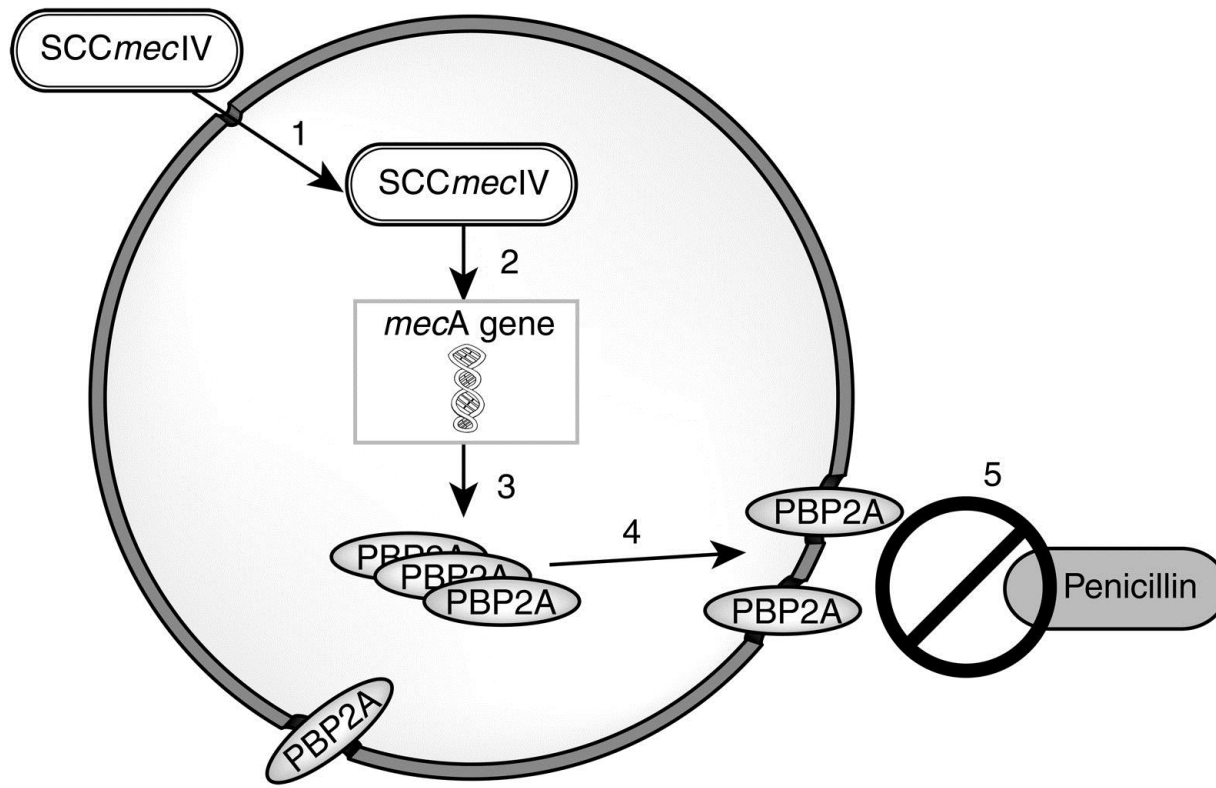
Table 3

MRSA Timeline



Modified from Fitzgerald & Musser, MRSA: Current Perspectives, '03

Stafilokoklarda Metisilin Direnci



Hastane ve toplum kökenli MRSA

Table 2. Comparison of Nosocomial and Community-Acquired MRSA ^{1,15,19}

	Nosocomial MRSA	Community-Acquired MRSA
Initial reports	1970s	1990s
Type of infection	Heterogeneous, especially intravenous lines	Skin and soft tissue
Transmission route	Person-person	Person-person
Growth rate in vitro	Slow	Fast
Resistance		
β-Lactams	SCC <i>mec</i> I-III	SCC <i>mec</i> IV
Other antibiotics	Multiply resistant	Other antibiotics often active
Virulence factor	N/A	+/- Panton-Valentine leukocidin
Clones	Multiple	Two major clones

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*



"The microbe always has the last word."

LOUIS PASTEUR (1822-1895)



Dangerous ^a micro-organism: MRMS



Multi-Resistant
Medical Specialist



Prof. Dr. Andreas Voss' un izniyle...



M. C. Escher, Relativity, 1953

#DİRENÇİNSANLIK

Sabrınız için teşekkür ederim...