Streptococcus pneumoniae

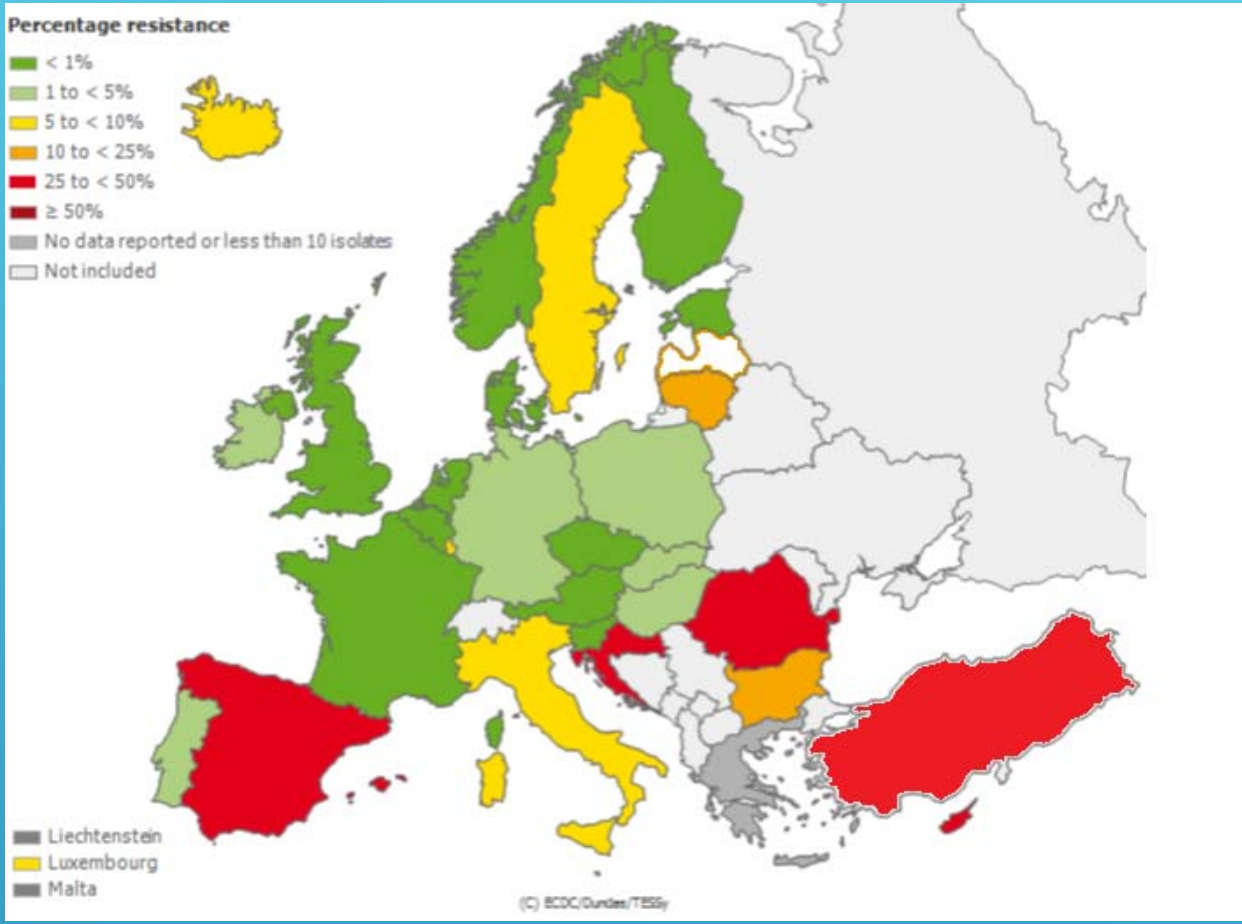
Güncel Direnç Mekanizmaları

Doç. Dr. Belgin Altun

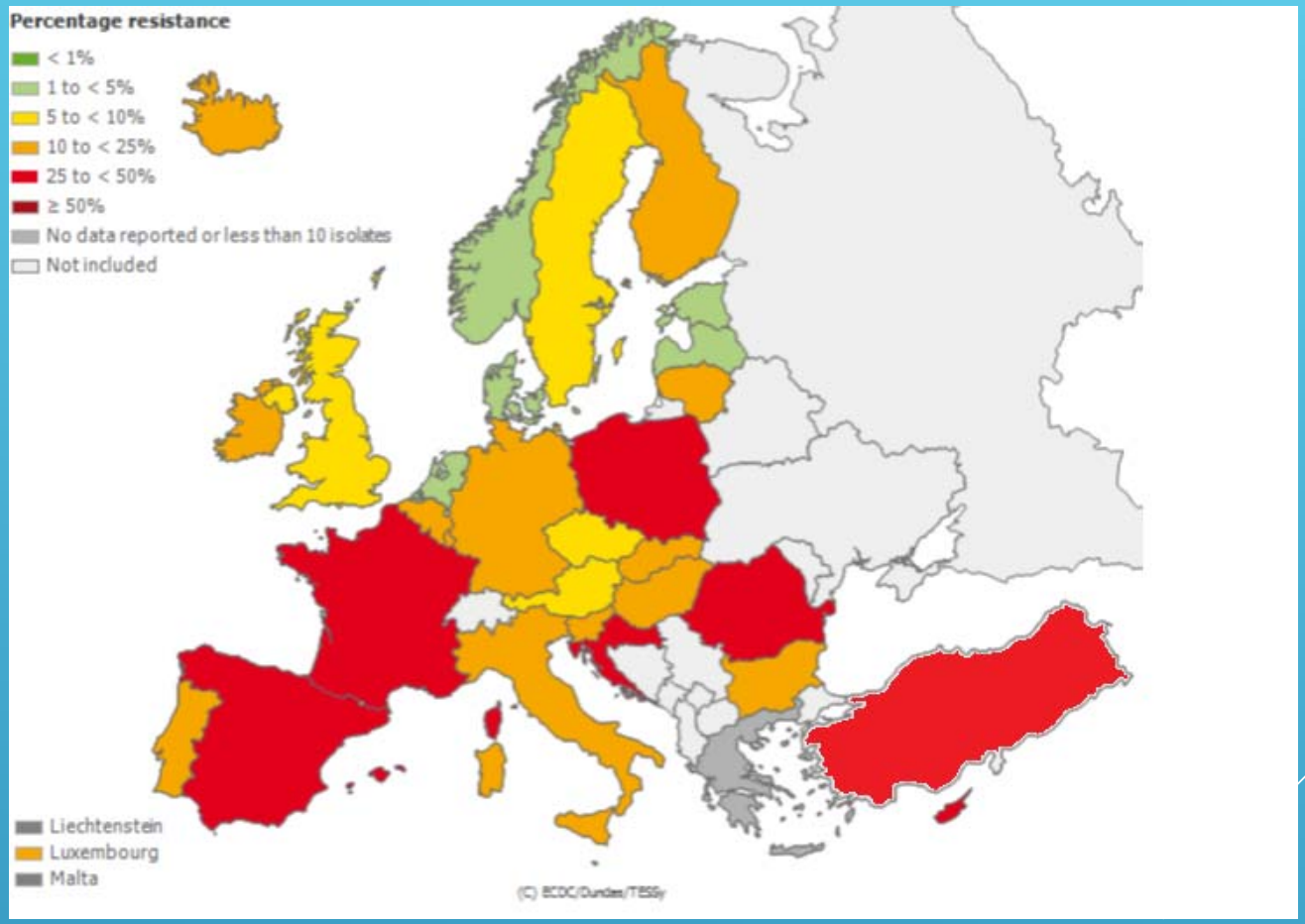
UAMDSS 2013 *S.pneumoniae* izolatlarında (n=191) antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik Adı	Enfeksiyon Bölgesi	Sayı	Dirençli (%)
Penisilin G	Menenjit Dışı	79	17.2
Penisilin G	Menenjit	79	54.4
Seftriakson	Menenjit Dışı	34	9.1
Seftriakson	Menenjit	34	26.4
Sefotaksim	Menenjit Dışı	27	3.7
Sefotaksim	Menenjit	27	25.6
Levofloksasin		72	0
Eritromisin		100	45

EARSS 2013 Penisilin Direnç Oranı



EARSS 2013 Makrolid Direnç Oranı



S. pneumoniae direnç mekanizması

Kromozomal genlerde mutasyon	Doğal transformasyon ile mozaik genlerin kazanılması	Yeni direnç genlerin edinilmesi
• Florokinolonlar • Makrolidler • ketolidler • trimetoprim-sülfametoksazol	• beta-laktam • trimetoprim	• Aminoglikozid • Kloramfenikol • Makrolid • Linkozamid • Streptogramin • tetrasiklin

Antibiyotik grubu	Hedef	Direnç Mekanizması
Beta-laktam	PBP	Hedef değişimi
Florokinolonlar	DNA giraz ve topoizomeraz IV	Hedef değişimi, atım pompası
Makrolidler	23S ribozomal RNA	Hedef değişimi, atım pompası
Tetrasiklin	30S ribozomal alt unit	Hedef değişimi
Trimetoprim	DHFR	Hedef değişimi
Sulfonamid	DHPS	Hedef değişimi

Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizması

PBP'ler

peptidoglikan sentezinin inhibisyonu

↓

hücre duvarının oluşumunun önlenmesi

↓

hücre ölümü

PENİSİLİNE DİRENÇ MEKANİZMASI

- PBP1a, PBP1b, PBP2a, PBP2x, PBP2b ve PBP3 mutasyonları
- Mozaik Gen oluşumu
- Farklı PBP'lerde meydana gelen mutasyonlar

PBP ler

S. pneumoniae : 6 adet PBP

PBP1a, PBP1b, PBP2a → transglikolizasyon ve transpeptidilasyon (YMA)

PBP2b, PBP2x → transpeptidilasyon (YMA)

PBP3 → karboksipeptidaz (DMA)

Düşük afiniteli
PBP2x ve PBP2b → Düşük seviye

+

Düşük afiniteli
PBP1a → Yüksek Seviye

S.pneumoniae' de penisiline direnç determinantları

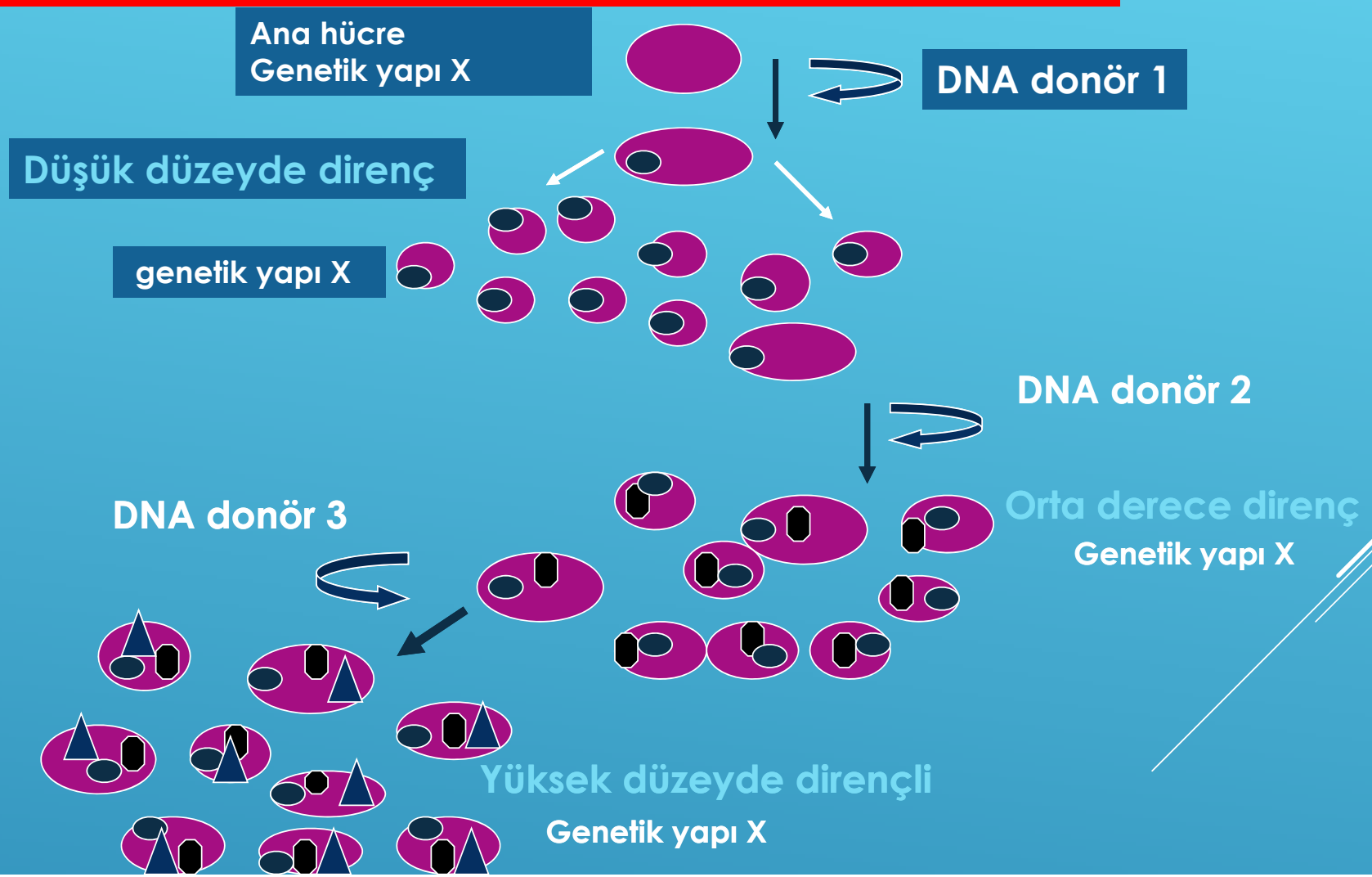
PBP 2b → Sadece belirli penisilinlere

PBP2x + PBP1a → sefotaksim ve diğer 3. kuşak sefolasporinlere

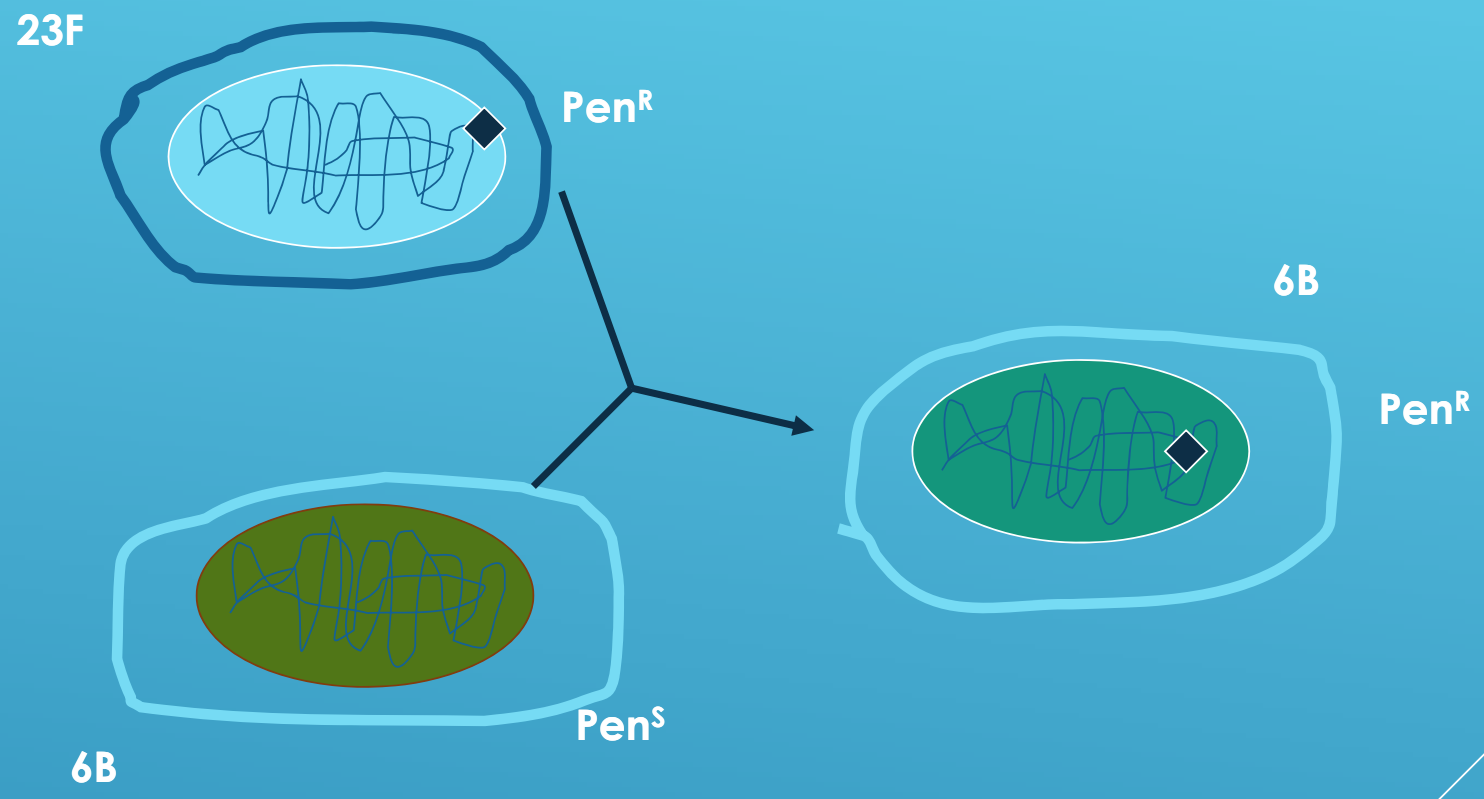
MOZAİK GENLER

Değişmiş PBP kodlar
Homolog rekombinasyon
Genetik yapı değişikiği
Kommensal streptokok
Farklı klonlar arasında aynı PBP varlığı direncin horizontal yayılım
Yavaş gelişir

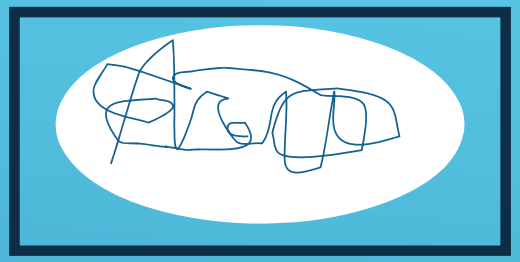
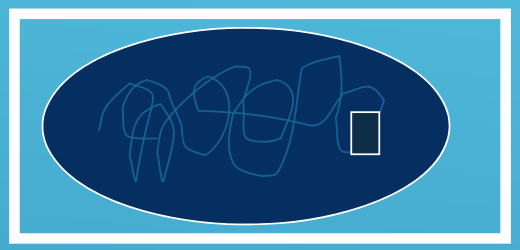
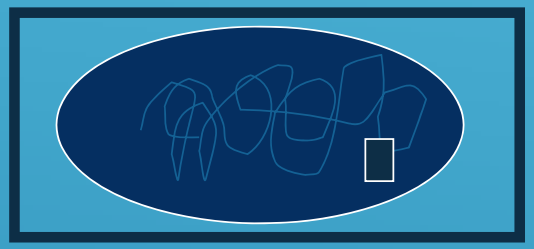
PENİSİLİNE DİRENÇ GENLERİNİN TRANSFORMASYON OLAYI İLE KAZANILMASI



S.PNEUMONİAE' DE HOMOLOG REKOMBİNASYON İLE PENİSİLİN DİRENCİNİN GEÇİŞİ



S.PNEUMONİAE'DE KAPSÜL DEĞİŞİMİ

ER	T/S	PEN		Serotip	PFGE
S	S	S		14	A
R	R	R		23F	B
R	R	R		14	B

DİĞER DİRENÇ MEKANİZMALARI

Peptidoglikan N-asetilglukozamin (GlcNAc) deasetilaz,
peptidoglikan O-asetiltransferaz,
Glikoziltransferaz,
Histidin protein kinaz ,
FosfatABC taşıyıcı sistemindeki mutasyonlar beta laktam direncine neden olmaktadır.

.

İnvaziv Pnomokokal Hastalık:

19A, 14, 19F, 23F ve 6B.

19A ve 19F (YD)

FLOROKİNOLONLARA DİRENÇ

gyrA ve gyrB

parC ve parE

Nokta mutasyonları

Kinolon Direnç Belirleme Bölgesi (QRDR)

Yüksek seviyede florokinolon direnci için en az 2 alt unit

gyrA + parC

Siprofloksasin ve levofloksasin için yüksek düzey direnç (64 ve 32 mg/L).

parC mutasyonu → siprofloksasin-R

↓

Levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin-S

parC !!!!!!!!!!!

Tedavi sırasında aşamalı olarak direnç gelişebilir

Önce parC mutasyonu + gyrA

Siprofloksasin direnci

gyrA + parC

Sparfloksasin

Birden fazla gyrA ve parC

↓

Klinafloksasin yüksek direnç
(yavaş gelişir)

gyrB *parE*

parE mutasyon → düşük direnç

parE + *gyrA* → yüksek direnç

gyrB ile ilgili klinik direnç henüz bildirilmemiş

Atım pompası

PmrA

↓

norfloksasin direnç

Bazı kinolonlara intrinsik direnç
ABC taşıyıcı sistem (patA ve patB)
patA ve patB aşırı ekspresyonu
siprofloksasin ve norfloksasine hassasiyetinde azalmaya
Laboratuvar mutantlarında patA ve patB'nin inaktivasyonu
aşırı duyarlılığa
klinik izolat topoizomeraz mutasyonu içerdiği halde
siprofloksasine hassasiyette artışa neden olmuştur.

FLOROKİNOLONLAR

- Staphylococci & *S.pneumoniae*

UYARI İLE BİLDİR: Kinolonlarla tedavi sırasında direnç gelişme olasılığı

** En az bir hedefte mutasyon oluşmuş*

STAPHYLOCOCCİ & *S.PNEUMONİAE*

Tüm florokinolonlara dirençli

- *parC* ve *gyrA* 'daki mutasyonlar tüm florokinolonlara karşı kısmi veya tam dirence yol açar

Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) DİRENCİ

- Hedef bölgedeki değişim (MLS fenotipi) çapraz direnç

- Atım pompası (M fenotipi) (14 ve 15 üyeli makralid)

Makrolid Direnç Mekanizması

1. erm(B) Metilaz

Yüksek seviyede direnç ile ilişkilidir.

Makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLS_B fenotipi)

Erm(B):

- yapısal olarak (cMLSB)
- indüklenebilir olarak (iMLSB)

2. Atım pompası

mef geni (hidrofilik bir transmembran proteini tarafından kodlanır)

14 ve 15 üyeli makrolidlere direnece neden olur (M fenotipi)

Antibiyotiğin uzaklaştırılması

Çoğu ülkede klinik izolatlarda eritromisin direncinin ortaya çıkmasında rol oynar

Tetrasiklin Direnci

1. Ribozomal koruma

Ribozomal bağlanma proteinleri, tetrasiklinlerin ribozoma bağlanma bölgesine affinitesini azaltırlar.

2- İlaç atım pompası

tet(M) ve tet(O) geni

Atım pompası
Ribozomal koruma

35 gen

Tigesiklin direnci

S pneumoniae

Laboratuvar mutant

Muhtemel mekanizmanın

Ribozomal Koruma

Trimethoprim-Sulfametoksazol direnci

DHFR (dihidrofolat redüktaz)

MUTASYON

DHPS dihidropterat sentetaz)

Glikopeptidler

Vankomisin

Teikoplanin

Daptomisin

Siklik lipopeptid

Direnç henüz yok

Linezolid

Ribozom 50S ribozom alt ünitinin 23S alt unitinde

peptidil transferaza bağlanır

Henüz direnç bildirilmemiş

!!!!!!!!!!!!!!!!

S. pneumoniae ve *S. oralis*

Azalmış Duyarlılık (MİK 4µg/ml)

Pnömo Jones'un , Antibiyotik Direnç çetesi elemanları ile ilk karşılaşması, hastane mutfağına yaptığı kısa ziyaret sırasında gerçekleşti