

Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler



Duyarlılık testleri ve Türkiye verileri:

Anaeroblar

Dr. Nurver Ülger (Toprak)

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD**

Anaerop bakterilerde direnç

- Ampirik tdv'de kullanılan ab'e direnç
- Klinik yanıtsızlık, ölüm oranında↑
- Direnç mekanizması, gen transferi üzerine çalışmalar
- Duyarlılık testlerine gereksinim
- Standart yöntem arayışı

Duyarlılık testleri

- Otomatize sistem Ø
- Agarda dilüsyon
≥100 bakteri/yıl/hastane
- Broth mikrodilüsyon
BFG'de uyumlu sonuç
- E-test (FDA)

Agarda dilüsyon yöntemi

- Referans yöntem-
- CLSI M11- A7 (NCCLS)
- EUCAST
- Sürveyans
çalışmalarında

- Burusella agar, hemin, vitamin K, “laked” koyun kanı
- 24-72 saatlik kültürden inokulum
- 48 saatlik inkübasyon

“Broth” mikrodilüsyon

E-test

- beyin apsesi, endokardit, osteomyelit
- BFG, *Prevotella*, *Fusobacterium*,
Bilophila wadsworthia, *Clostridium*
türleri, *Stutterella wodworthensis*
- ampirik tedavide başarısızlık
- farklı bir antimikrobik madde kullanımı

Önerilen antimikrobikler

- Penisilin (veya ampisilin)
- Sefoksitin (veya sefotetan)
- Piperasilin
- Karbepenemler
- β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlar
- Klindamisin
- Kloramfenikol
- Nitroimidazol türevleri

Duyarlılık sonuçları

- **kullanılan yöntem,**
- **çalışılan besiyerlerine,**
- **mikroorganizma sayısına**
- **coğrafi bölgelere**

göre farklılık göstermektedir

Anaerop bakterilerde direnç

Doğal direnç:

Tüm anaeroplara: aminoglikozit, 1. 2. kuşak kinolon,
trimetoprim, AZT

Bakteri düzeyinde:

Propionibacterium, Actinomyces- **metronidazol**

Clostridium difficile – **FOX**

F.necrophorum. F.mortiferum –**rifampisin**

Fusobacterium- **makrolitler**

BFG- **aminopenisilinler, V, C**

Kazanılmış Direnç

β -laktam grubu antibiyotiklere direnç

- Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklik
- Geçirgenliğin azalması
- β -laktamazlarla antibiyotiklerin inaktive edilmesi
- Aktif pompa

β -laktamaz üretimi- Dünyada

- **Bacteroides fragilis grubu (~%100)**
- **Prevotella spp (%50-70)**
- **Porphyromonas spp (%5-30)**
- **Fusobacterium spp (%5-40)**
- **C.clostridioforme grp (~%25)**
- **C.ramosum (~5)**
- **C.butyricum (~%10)**

β -laktamaz üretimi- Ülkemizde

Bakteriler Merkezler	BFG %	Prevotella spp %
İ.Ü İstanbul Tıp F.	82	-
İ.Ü Cerrahpaşa Tıp F.	88	-
Dokuz Eylül Ü. Tıp F	81	39
Hacettepe Ü. Tıp F	72	33
Marmara Ü. Tıp F	96	-

20th ECCMID Vienna 10-13 April 2010

The Tigecycline European
Surveillance Trial (TEST)

Belçika, Çekoslavya, Fransa, Almanya,
Macaristan, Britanya'dan

2007-2009 yılları arasında

Abstract: 1293	Bacteroides n: 1420	Prevotella n: 543
Antibiyotikler	Duyarlılık oranı (%)	
Tigesiklin	96-100	95 - 100
Sefoksitin	73-90	78.4 - 100
Klindamisin	71-90	58.6 - 100
Meropenem	95 -100	99.1 - 100
Metronidazol	98.8 -100	96.4 - 100
Pip/Taza	87.6 - 100	91 - 100

P1294

TEST

Yedi Avrupa ülkesinde 2006-2009 yılları
arasında 1643 Gram + bakteri

Tigesiklin, metronidazol, meropeneme
%100 duyarlı

Klindamisin, penisiline < %80 duyarlı

Badal et al.

Abstr
1653

ABD, 7 bölgeden 1324 B.fragilis

	I M P	M E R	D O R	E R T	F O X	K L i	M O X	T i G	PiP /TA	S A M	K L R	M T R
2006	1	2	1.5	2	3.5	29.5	29.8	3	1	3.5	0	0
2008	2.7	5.4	5.4	4.5	9.4	29.5	34.8	5.3	2.7	3.5	0	0

Snydman et al.

Türkiye’de β -laktamlara direnç 1

PENİSİLİNE DİRENÇ ORANI (%)

Merkez Bakteri	İ.Ü. İstanbul TF	İ.Ü. Cerrahpaşa TF	Hacettepe Ü. TF
BFG	83	91	79
Prev/Por	0	24	24
Sporsuz Gr (+) ç.	29	65	-
Peptostr.*	27	0	-

Türkiye’de β -laktamlara direnç- 2

β -LAKTAM+ β -LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİNE

DİRENÇ ORANI (%)

- **BFG**

İ.Ü İstanbul TF %7 (SAM)

Marmara Ü. TF %2 (AMC)

GATA %16.7 (AMC)

PIPERASİLİNE DİRENÇ

- **Dünyada, BFG 1990 <%10**
Günümüzde ~%25
- **Ülkemizde, BFG %12- 89**
Eubacterium %62

SEFOKSİTİNE DİRENÇ

- BFG de %3-89

Safraya duyarlı	İ.Ü. İstanbul TF	İ.Ü. Cerrahpaşa TP
Pigmentsiz Gr (-) Ç.	5	38
Pigmentli Gr (-) Ç.	0	23

sefoksitin, sefatetan ve sefamisinin

Anaerop bakteriler	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
B.fragilis	0.5	0.5	0.5	1
BFG	0.5	0.5	1	1
Fusobac.	1	0.125	1	1
Prevotel.	0.5	0.25	4	0.25
C.difficile	4	4	4	2

Clin Ther. 2009;31(1):42-63.

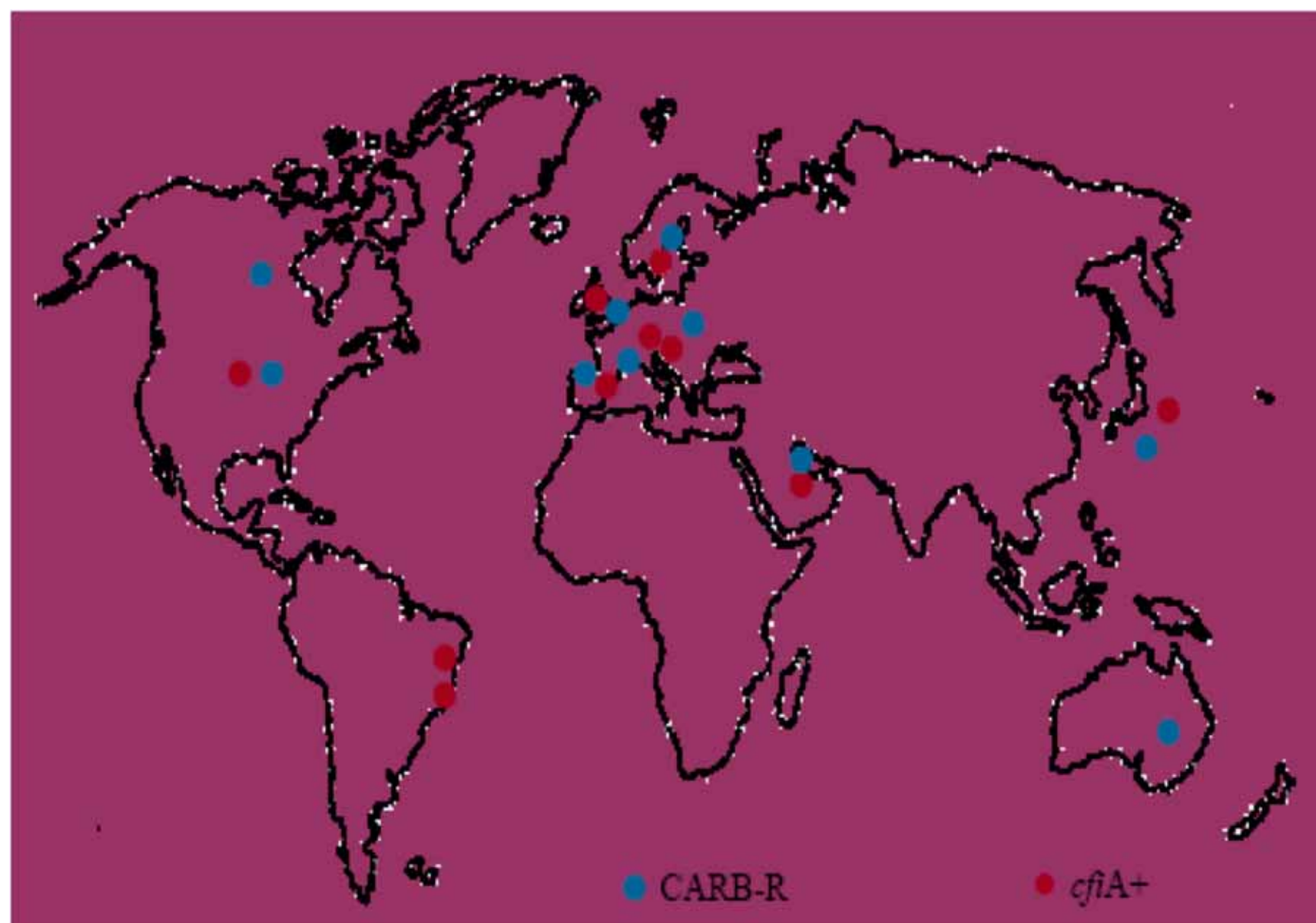
KARBAPENEME DİRENÇ

- Ülkemizde:

Hacettepe Ü. TF *Bacteroides eggerthii*

Marmara Ü.TF *Bacteroides fragilis*

cfiA geni +



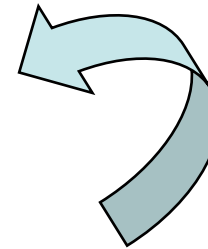
metallo- β -laktamaz

- Karbapenemlere direnç
- Diğer β -laktamlara direnç

Metallo-enzim üretimi

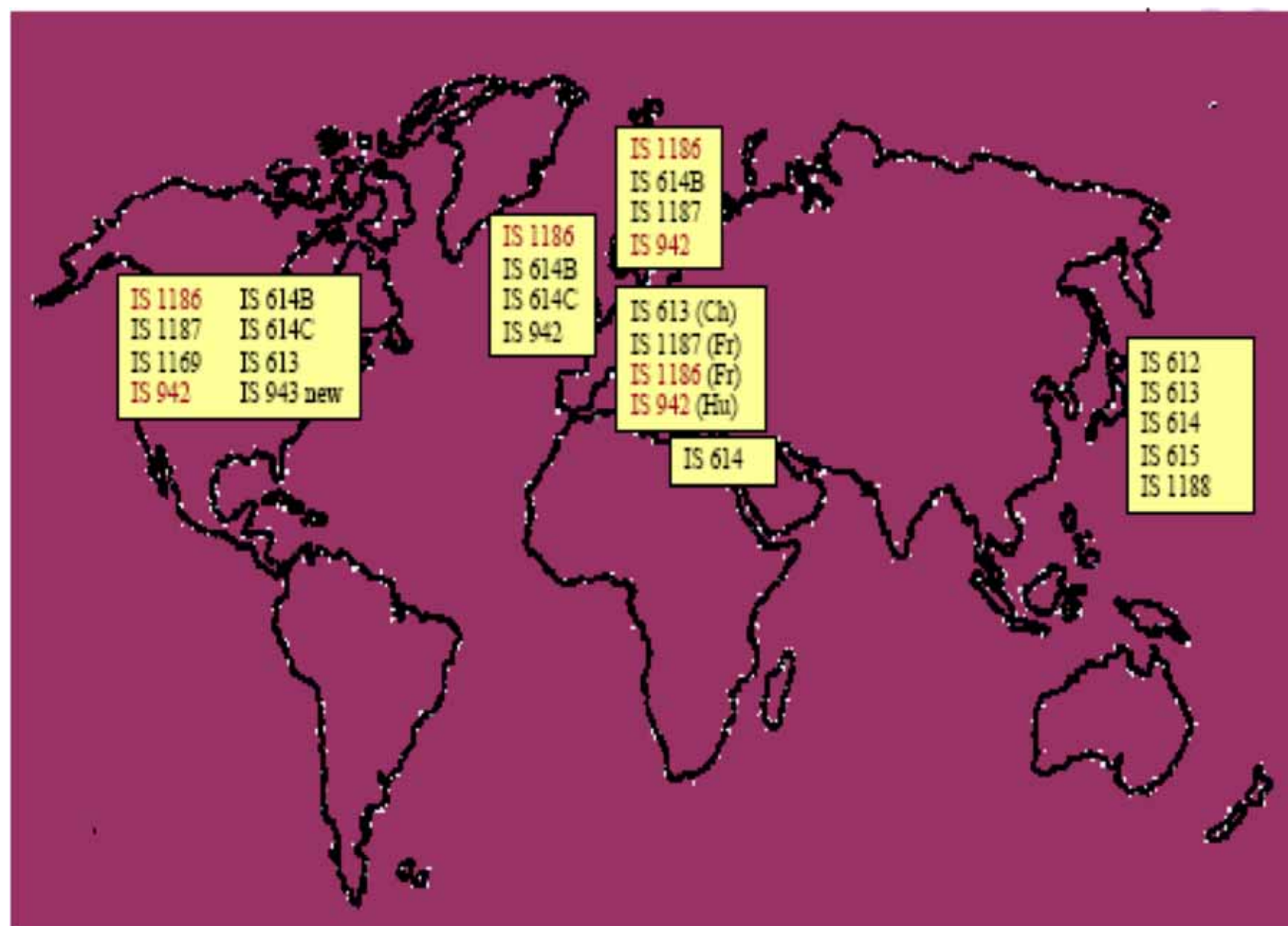


***cfiA* geni**



yüksek düzeyde ekspresyonu

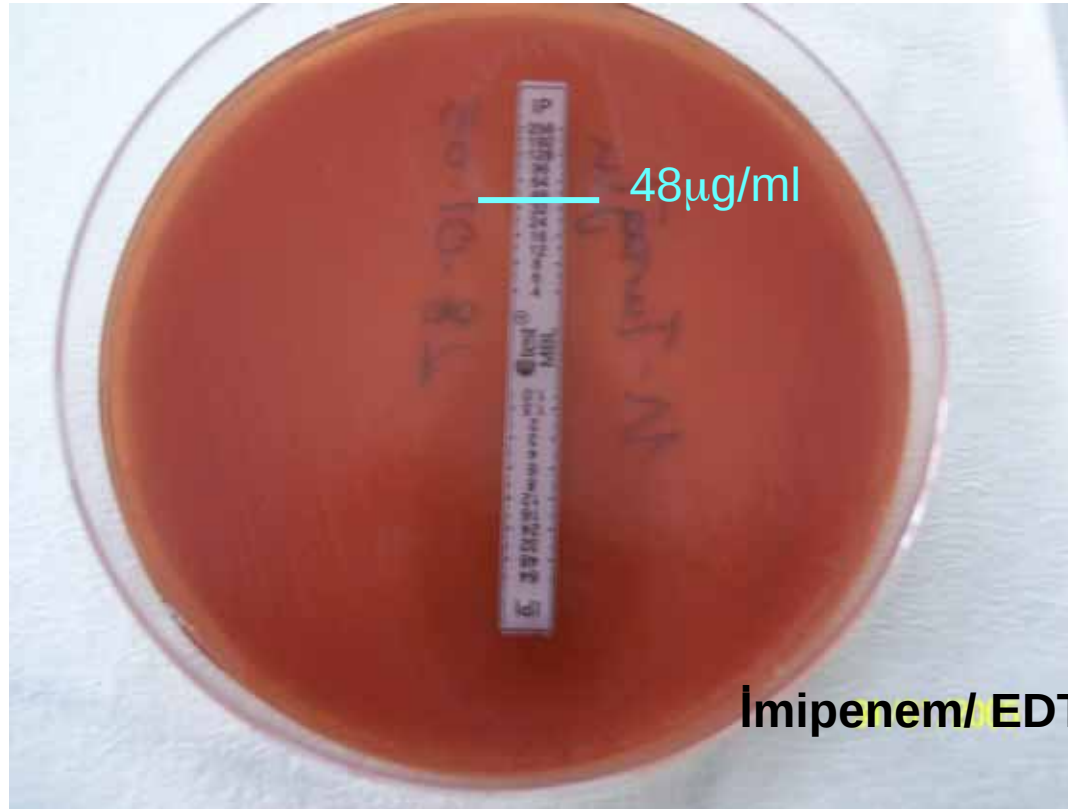
“insertion sequence” (IS) elementleriyle



**metallo- β -laktamaz varlığını
tespit etmek için**

imipenem / EDTA, E-test stripi

**imipenem MİK değeri (48 μ g/ml) EDTA
varlığında 8 kattan fazla düşüş (<1 μ g/ml)**



Imipenem/EDTA E-test stripi

NCBI Blast ile dizi analizi sonuçları

- ***B.fragilis cfiA* geni ile uyumlu**
- **IS1187 elementi ile birlikte**

Beş yılda karbapenemlere direnç %2'den %10'a artmıştır

Dengel Uzunkaya O, Ulger Toprak N, Karavus M, Soyletir G.
Susceptibility profiles and detection of resistance genes of
carbapenems (cfia) and 5-nitroimidazole (nim) among *Bacteroides*
spp. in Turkey, ECCMID 2009 - Finland

Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) direnci;

Erm geni

- Kromozom
- Plazmid
- Transpozon

TE direnci ile ↑

23S rRNA metilasyon



hedef bölgeye bağlanamama



Klindamisine direnç

1987'de %3, 1996'da %16

Ülkemizde klindamisine direnç oranı (%)

	İ.Ü İst.TF	İ.Ü CerTF	D.Ü. TF	H.Ü. TF	M.Ü TF
BFG	18	4	13	55	36
Safraya duyarlı pigmentsiz Gr- Ç	5	13	-	42	-
Safraya duyarlı pigmentli Gr- Ç	0	3	-	11	10*
C.difficile	-	-	-	-	62
Peptostr**	21	18	-	-	-

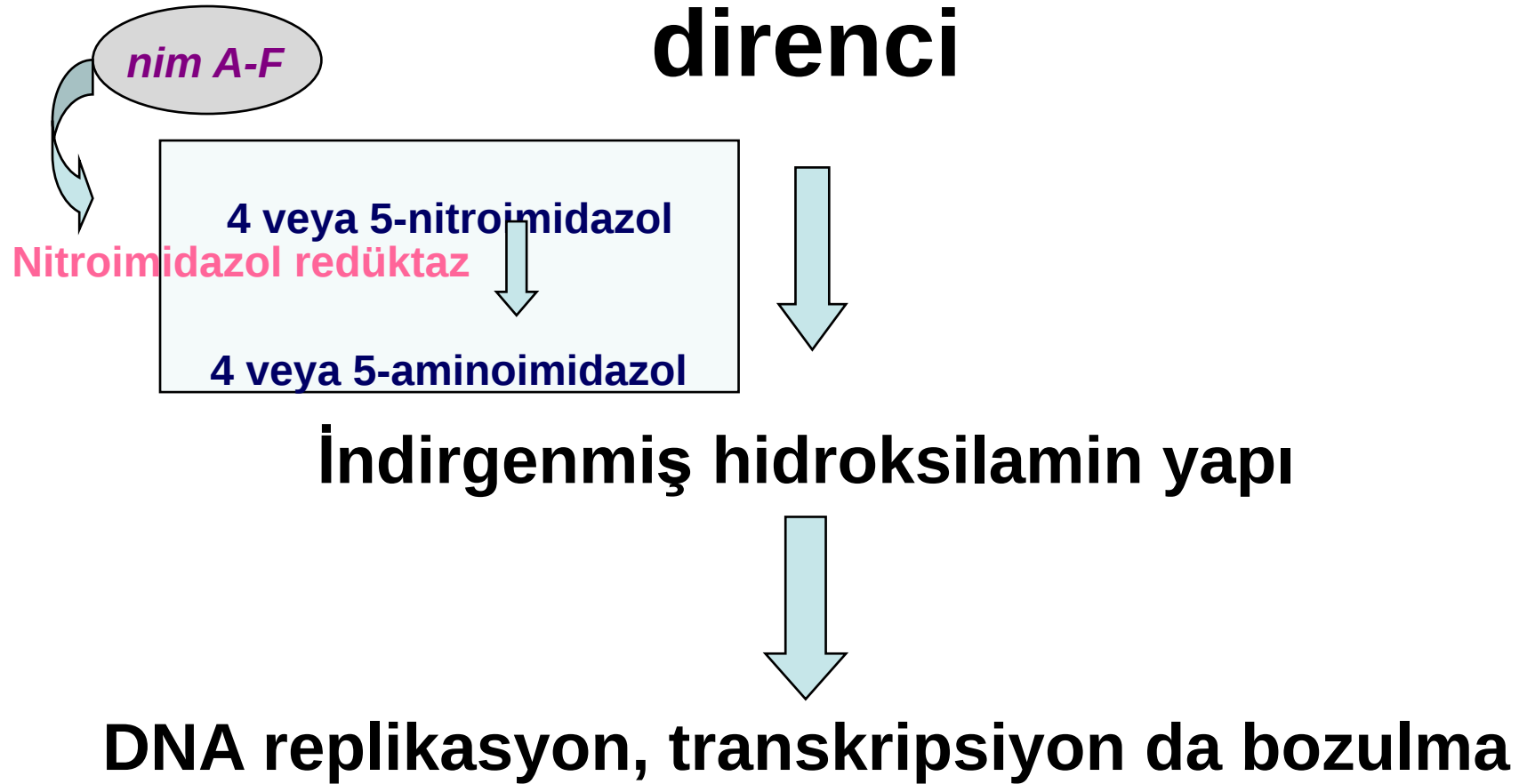
TETRASİKLİN DİRENCİ

- **BFG'de %80-90**
tetQ geni; indüklenebilir,
transfer edilebilir
Ribozomda, hedef bölgede değişim
- ***C.perfringens***
tet A geni; aktif atılım
tet B geni; ribozomda

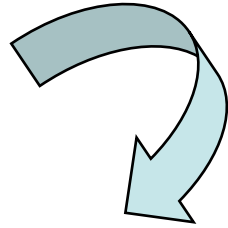
Nitroimidazol (metronidazol) direnci



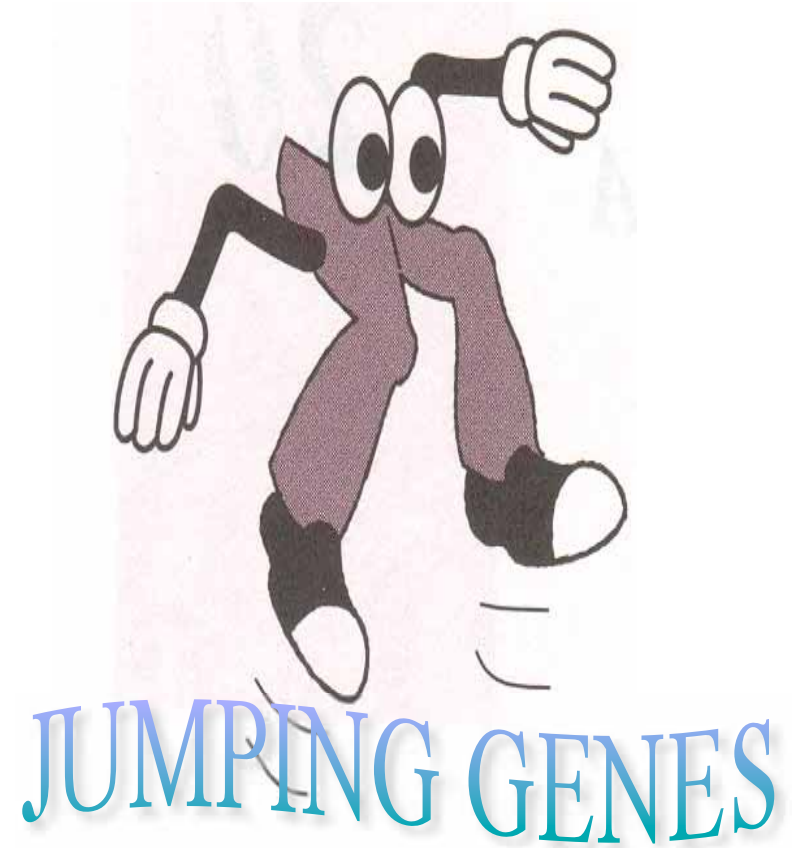
Nitroimidazol (metronidazol) direnci

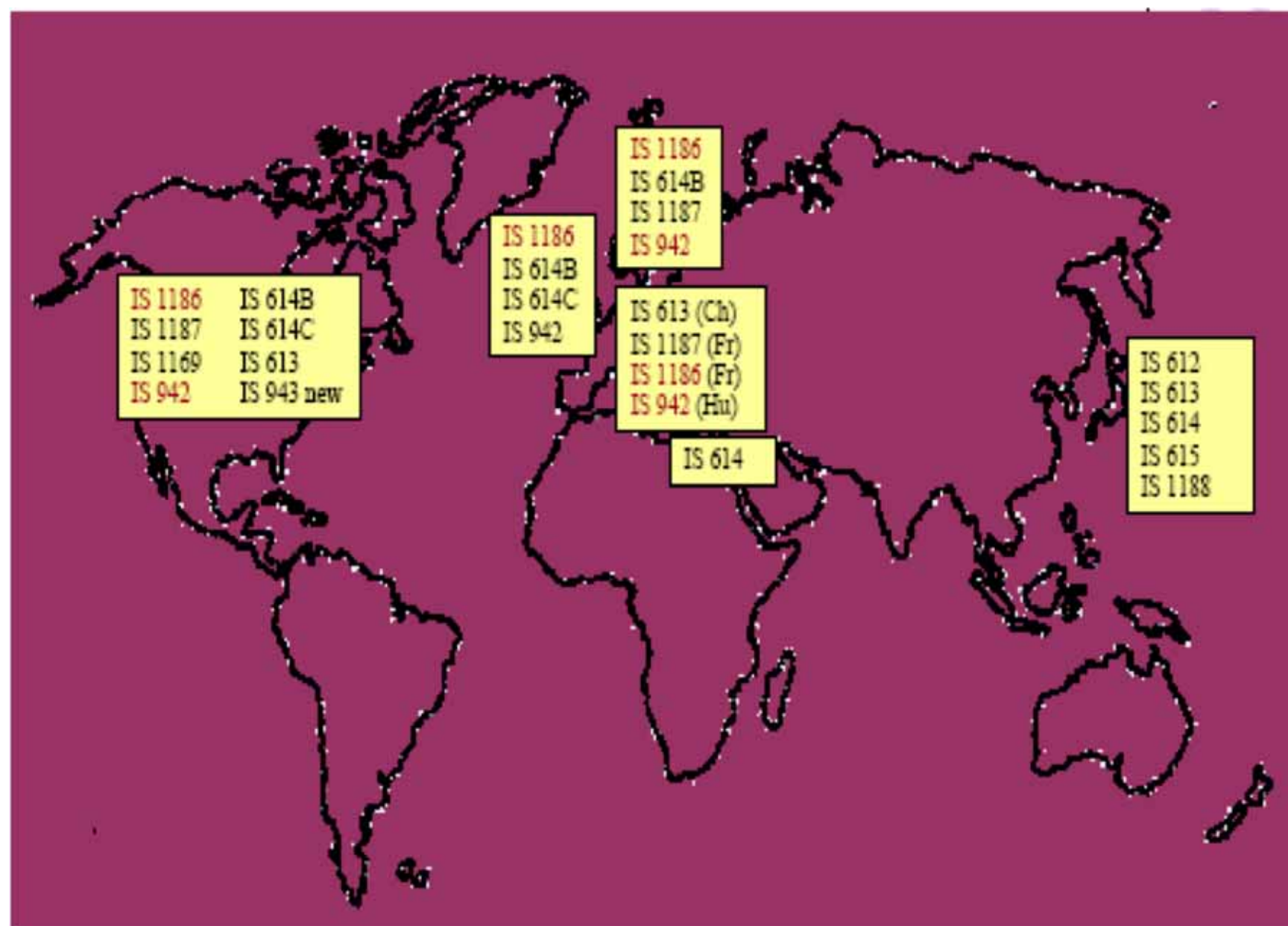


- *nim geni*
- mobil IS elementinin bulunması



direnç geninin başka bakterilere geçebilme özelliğini göstermektedir.





Türkiye’de Metronidazole direnç oranı (%)

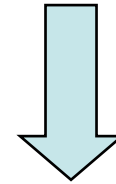
Merkez Bakteri	İ.Ü. İstanbul TF	İ.Ü. Cerrahpaşa TF	H.Ü.TF
BFG	6	4	14
Safraya Du. pigmentsiz Gr (-)Ç	0	0	17
Peptostre.	-	23	-
Eubacter.	-	67	-
Mobiluncus	-	81	-

Kloramfenikole direnç

Marmara Ü.

BFG %2

- Nitroredüktaz,
- Asetil transferaz



Yapısal değişiklik,
Ribozoma bağlanamama

Abstract:O488

20th ECCMID Vienna 10-13 April 2010

Çin'den 110 toksijenik C.difficile

moks	sipr	lev	erit	klind	tetr	rifa	fusidik
61.8	100	66.4	85.3	88.3	62.7	29.1	8.2

ETKİLİ ANTİBİYOTİKLER

- **β -Laktam+ β -Laktamaz İnhibitörleri**
- **İmipenem**
- **Metronidazol**
- **Kloramfenikol**
- **Tigesiklin**

Sonuç olarak:

Anaerob infeksiyonları:

- yaygın
- mortalite, morbitide oranları yüksek
- klinik ip uçları özel değil,
- tedavi, bakteri türüne göre değişmekte
- artan oranda direnç

**etken tanımlanmalı, antibiyotiklere
direnci saptanmalı**



Teşekkürler...

Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler

