

# GÜNCEL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Dr. Zeynep Gülay

Estimated minimum number of illnesses and deaths caused by antibiotic resistance\*:

At least  **2,049,442** illnesses,  
 **23,000** deaths

*\*bacteria and fungus included in this report*

ACIL	CİDDİ	DÜŞÜNDÜRÜCÜ
<p>-<i>Clostridium difficile</i></p> <p>-Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae</p> <p>-Dirençli <i>N.gonorrhoeae</i></p>	<p>-MDR <i>Acinetobacter</i> -1. sıra</p> <p>-MDR <i>P.aeruginosa</i> 6.</p> <p>-VRE 5.</p> <p>-MRSA (11. sıra)</p> <p>-Dirençli pnömokok</p> <p>-Dirençli <i>Campylobacter</i></p> <p>-Dirençli <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i></p> <p>-GSBL Enterobacteriaceae</p> <p>-Flu -R <i>Candida</i></p> <p>-Dirençli TB</p>	<p>-Vankomisin-R <i>S.aureus</i></p> <p>-Eritromisin-R <i>S.pyogenes</i></p> <p>-Klindamisin-R <i>S.agalactiae</i></p>

Karbapenemaz üreten  
Enterobacteriaceae

# Enterobacteriaceae'de karbapenem direnci: mekanizmalar

- Karbapenemazlar
- Diğer birleşik mekanizmalar
  - GSBL (ör.CTX-M) + geçirgenlikte azalma
  - Yüksek düzey AmpC + geçirgenlikte azalma
  - Bu mekanizmalar ertapenem >> meropenem veya imipenem
- *Proteus, Providencia, Morganella*:IPM-R

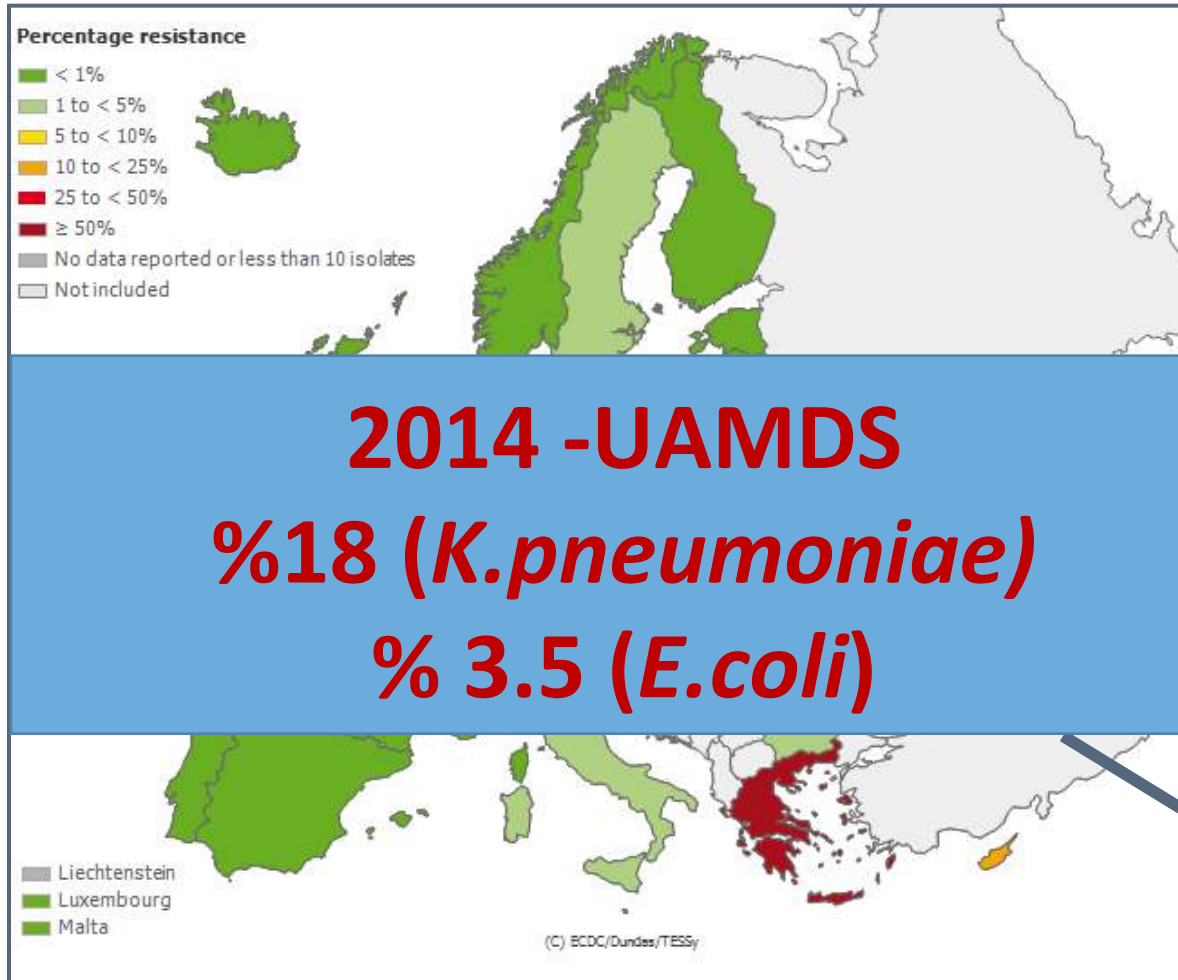
# Karbapenemazlar

Sınıf	Enzim	En sık görülen tür
Sınıf A	<b>KPC</b> , SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae ( <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Acinetobacter</i> daha az)
Sınıf B (metallo- $\beta$ - laktamaz)	IMP, VIM, GIM, SPM, IND, <b>NDM</b>	<i>P. aeruginosa</i> <b>Enterobacteriaceae</b> <i>Acinetobacter</i> spp.
Sınıf D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp. Enterobacteriaceae ( <b>OXA-48</b> )

# 5 büyükler (OXA-48, NDM, KPC, IMP, VIM) ortak özellikleri

- Birincil rezervuar (coğrafi bölge) özellikleri: Yoğun nüfus, kötü hijyen, çok ve yanlış antibiyotik kullanımının seçici baskısı
- Karbapenemaz geninin özellikleri:
  - Geniş konak özgüllüğü olan, çok kolay aktarılan, hareketli elemanlarca taşınma
  - “Başarılı klonlar” a (kolay yayılan, kuru yüzeyde dayanıklı) transfer
- Rezervuar oluştuktan sonra insanların yer değiştirmesi: Önemli bir din merkesi, sağlık turizmi, turistik bölge- **DÜNYA ÇAPINDA YAYILMA**

# *K. pneumoniae* karbapenem direnci:EARSS-2009



**2014 -UAMDS**  
**%18 (*K.pneumoniae*)**  
**% 3.5 (*E.coli*)**

%2.7

*E.coli*  
%0.1

Gür D ve ark. 2009,  
Şimşek H ve ark 2015 3. KLİMUD



# Türkiye'de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması\*

18 merkezden 155 izolat; EuSCAPE projesi

Aslı ÇAKAR<sup>1</sup>, Yakut AKYÖN<sup>1</sup>, Deniz GÜR<sup>1</sup>, Onur KARATUNA<sup>2</sup>, Dilara ÖĞÜNÇ<sup>3</sup>, Betül ÖZHAK BAYSAN<sup>3</sup>, Nilay ÇÖPLÜ<sup>4</sup>, Mustafa ÇAĞATAY<sup>4</sup>, Abdullah KILIÇ<sup>5</sup>, Mehmet BAYSALLAR<sup>5</sup>, Zahir BAKICI<sup>6</sup>, Cem ÇELİK<sup>6</sup>, Zeynep GÜLAY<sup>7</sup>, Şöhret AYDEMİR<sup>8</sup>, Alper TÜNGER<sup>8</sup>, Hüseyin KILIÇ<sup>9</sup>, Barış Derya ERÇAL<sup>9</sup>, Zulal AŞÇI TORAMAN<sup>10</sup>, Yasemin ZER<sup>11</sup>, Ayşe BÜYÜKTAŞ<sup>11</sup>, Selma AY<sup>12</sup>, Zerrin AKTAŞ<sup>13</sup>, Çiğdem KAYACAN<sup>13</sup>, Gülçin BAYRAMOĞLU<sup>14</sup>, Faruk AYDIN<sup>14</sup>, Devrim DÜNDAR<sup>15</sup>, Ufuk HASDEMİR<sup>16</sup>, Ramazan AYAŞ<sup>16</sup>, Keramettin YANIK<sup>17</sup>, Murat GÜNAYDIN<sup>17</sup>, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU<sup>18</sup>, Mehmet PARLAK<sup>18</sup>

PS037-TÜRKİYE'DE 18 MERKEZDEN 2014 YILI İÇİNDE İZOLE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ *E.coli* ve *K.pneumoniae* İZOLATLARINDA KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>OXA-48</b>	17	89,5	105	86,3	122	<b>87,1</b>
<b>NDM</b>	1	5,3	8	6,3	9	<b>6,2</b>
<b>VIM</b>	0	0	4	3,2	4	2,8
<b>IMP</b>	0	0	2	1,6	2	1,4
<b>OXA-48+ NDM</b>	0	0	3	2,4	3	2,1
<b>OXA-48+ VIM</b>	1	5,3	3	2,4	4	2,8
<b>V I M + NDM</b>	0	0	1	0,8	1	0,7

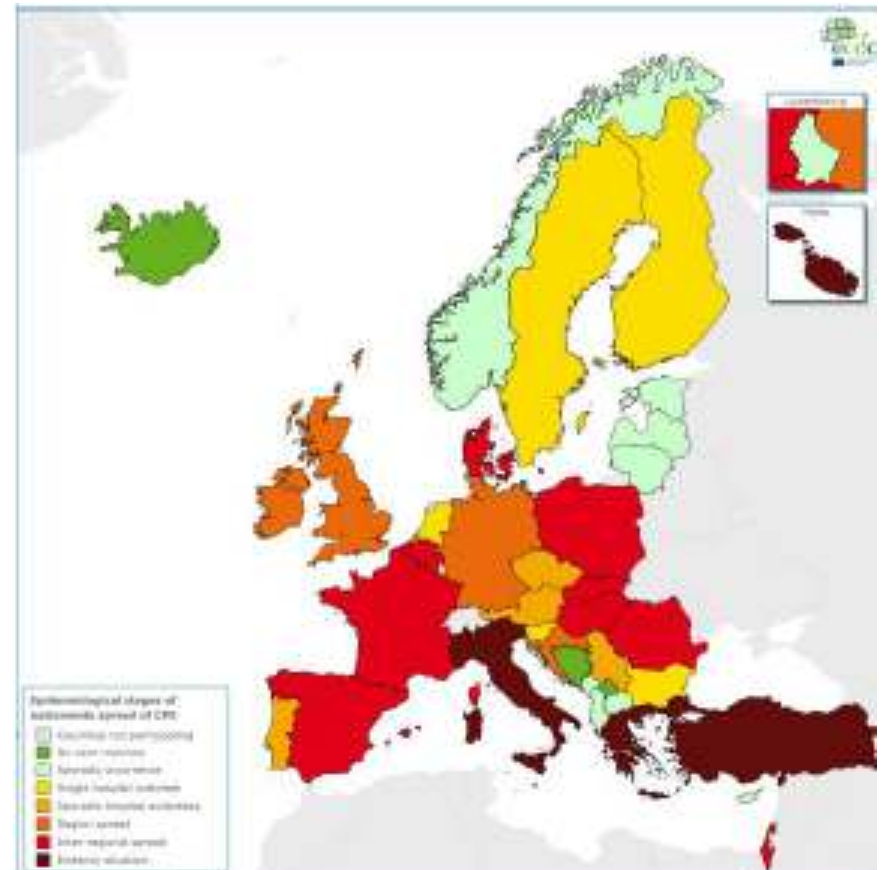
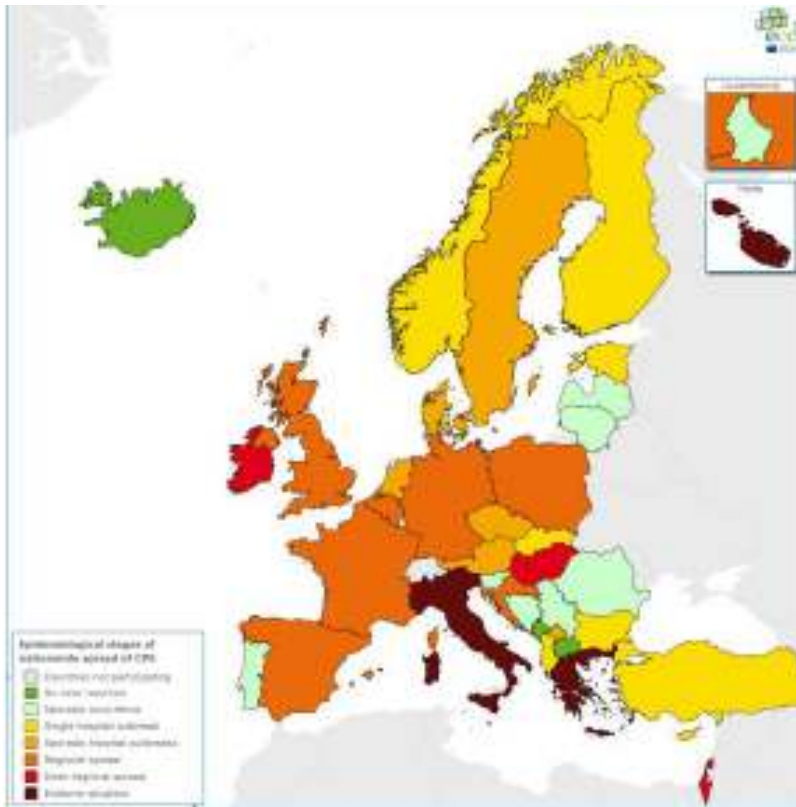
# Update on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe

Summary of the May 2015 expert assessment



2013

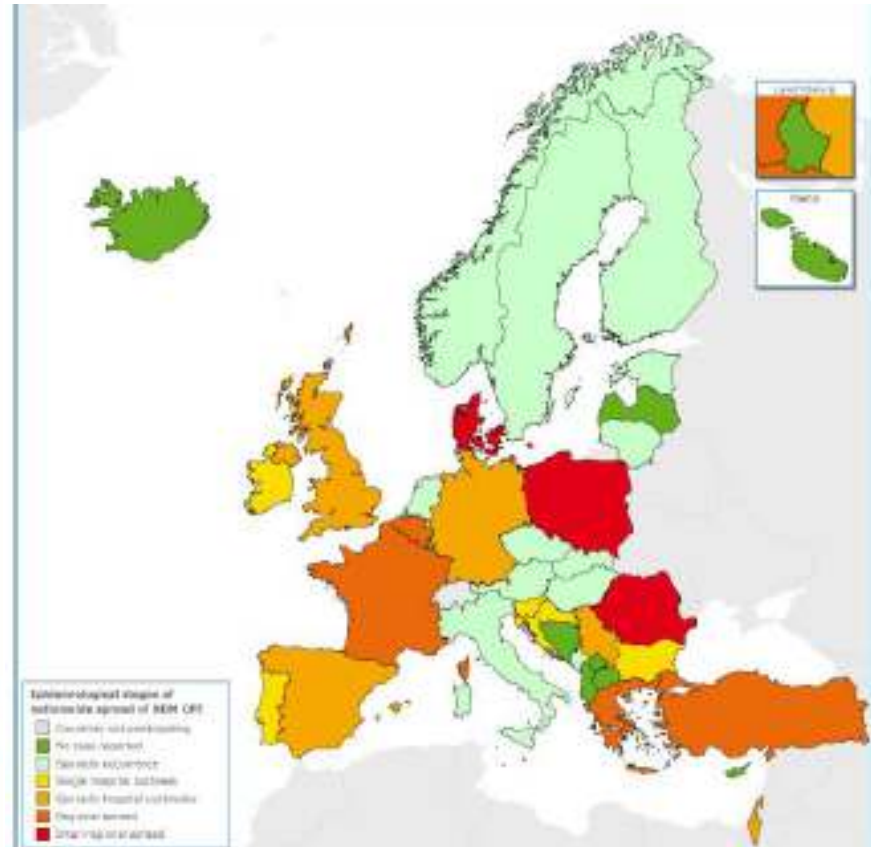
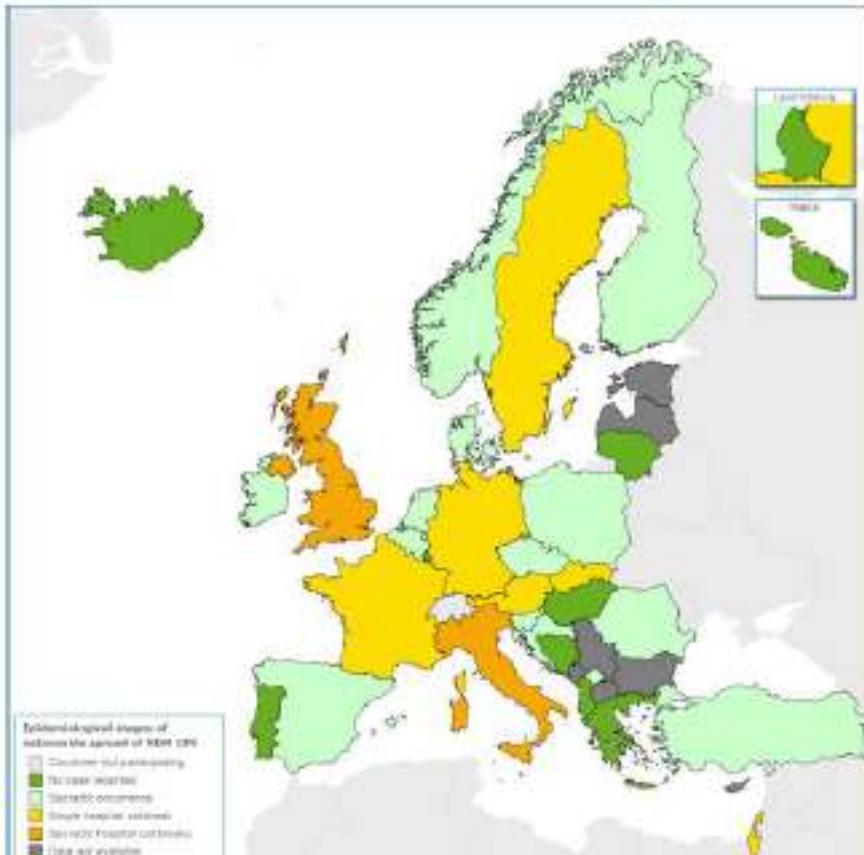
2015







# NDM 2013-2015





# 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri

01-03 Nisan 2016, Askeri Müze - Harbiye / İstanbul

P-90

## EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli<sup>1</sup> , Seda Uçal<sup>1</sup> , Meral Biçmen<sup>2</sup> , Ayрыз Tuba Gündüz<sup>3</sup> , Burak Ekrem Çitil<sup>4</sup> , Hörü Gazi<sup>5</sup> ,  
Feriha Çilli<sup>6</sup> , İlhan Afşar<sup>7</sup> , İlknur Kaleli<sup>8</sup> , Nisel Özkalay<sup>9</sup> , Recep Keşli<sup>10</sup> , Reyhan Yiş<sup>11</sup> , Deniz Gür<sup>12</sup> ,  
Zeynep Gülay<sup>12</sup>

- Ege Bölgesi'ndeki 11 hastaneden karbapeneme dirençli 164 köken (Eylül 2015 – Ocak 2016)
  - *Klebsiella pneumoniae* (n=156)
  - *Escherichia coli* (n=4)
  - *Enterobacter* spp. (n=3)
  - *Serratia marcescens* (n=1)

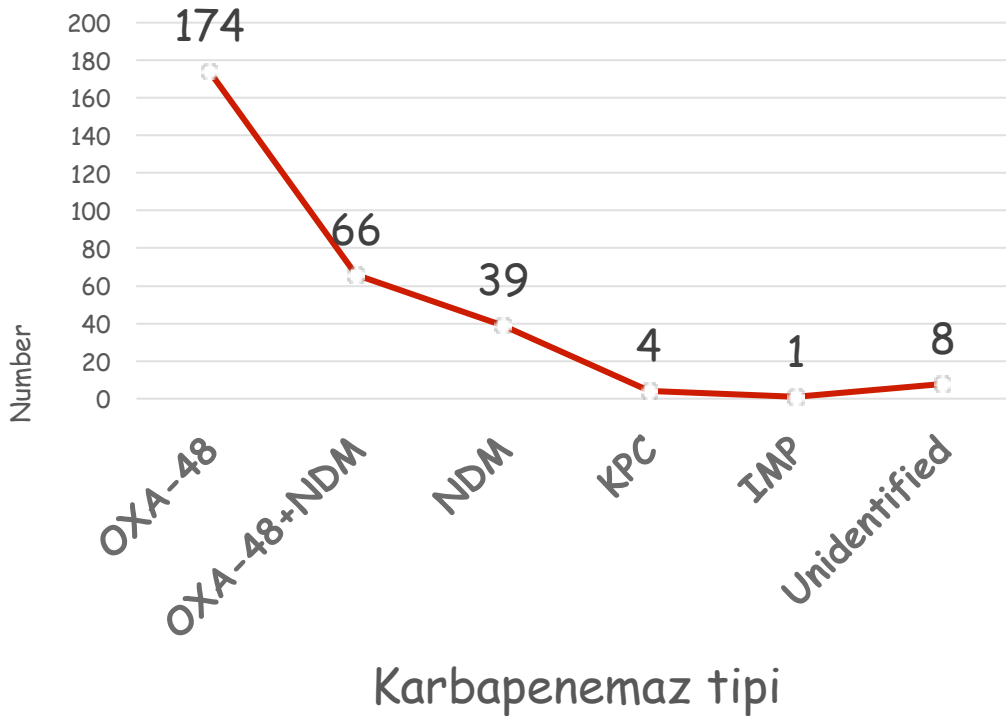
## EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli<sup>1</sup>, Seda Uçal<sup>1</sup>, Meral Biçmen<sup>2</sup>, Ayrız Tuba Gündüz<sup>3</sup>, Burak Ekrem Çitil<sup>4</sup>, Hörü Gazi<sup>5</sup>, Feriha Çilli<sup>6</sup>, İlhan Afşar<sup>7</sup>, İlknur Kaleli<sup>8</sup>, Nisel Özkalay<sup>9</sup>, Recep Keşli<sup>10</sup>, Reyhan Yiş<sup>11</sup>, Deniz Gür<sup>12</sup>, Zeynep Gülay<sup>12</sup>

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Diğer	Toplam
Karbapenemaz	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OXA-48	3 (75.0)	69 (44.3)	3 (100)	<b>75 (46.0)</b>
NDM	1 (25.0)	26 (17)	0	<b>27 (17.6)</b>
KPC	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
VIM	0	0	0	0
IMP	0	0	0	0
OXA-48 + NDM	0	60 (38)	0	<b>60 (35.4)</b>
Toplam	4 (100)	156 (100)	3 (100)	163 (100)

# Toplam 292 karbapenem dirençli izolat; 16 merkez/6 bölge

## *Klebsiella pneumoniae* (n= 283)



Karbapenemaz	%
OXA-48	<b>61.4</b>
OXA-48+NDM	<b>24.1</b>
NDM	<b>13.9</b>
KPC	1.2
IMP	0.3
?	2.5



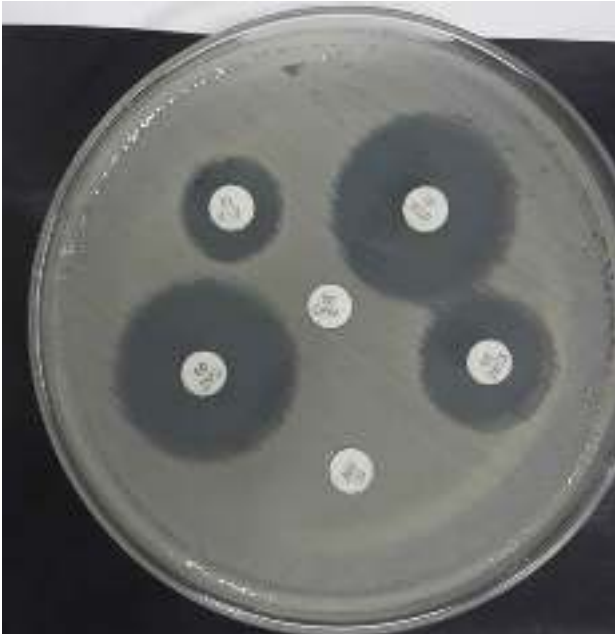


Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey

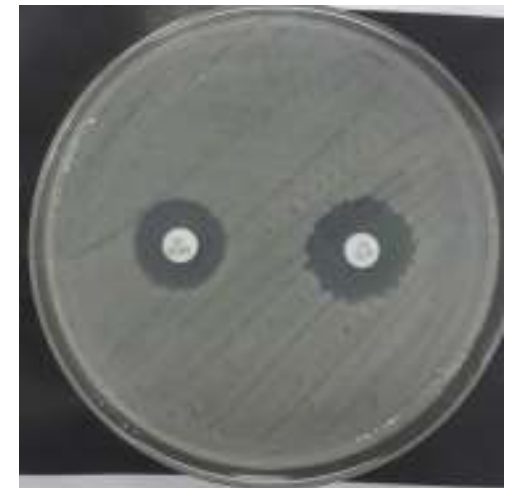
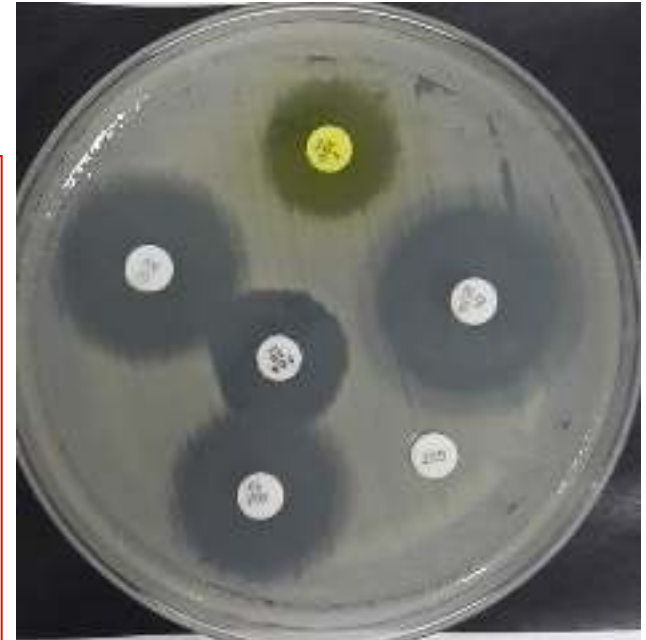
Mart 2013 - Ekim 2013 döneminde hastanede yatmakta olan 762 çocuk hastadan; 1840 rektal sürüntü örneği

72 (%9) hasta karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ile kolonize; 17 hastada da NDM (+) *A.baumannii*

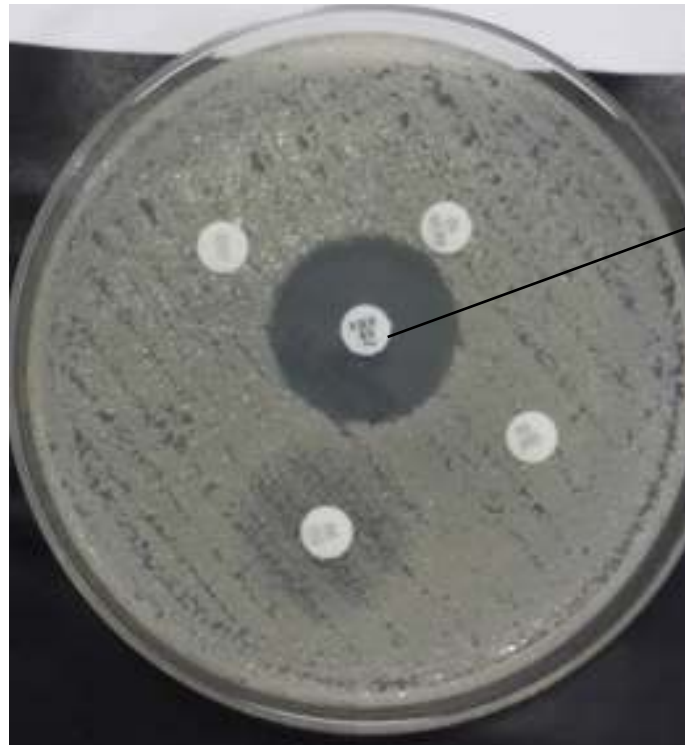
# OXA-48



Amp-R  
AMC-R  
CZ- 12 mm  
CAZ-28 mm  
CTX- 29 mm  
ETP-12 mm  
IPM- 12 mm  
MEM-18 mm  
FOS- 24 mm  
SXT-R  
GN- 26 mm



# NDM-1



FOS



Humphries et al AAC 2015 Oct: 6605

## First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate

Yeni antibiyotikler → ÇÖZÜM ???

CAZ-AVI 2014 sonunda onaylanmış, henüz yaygın kullanılmadan Şubat 2015'te ilk dirençli izolat saptanmış

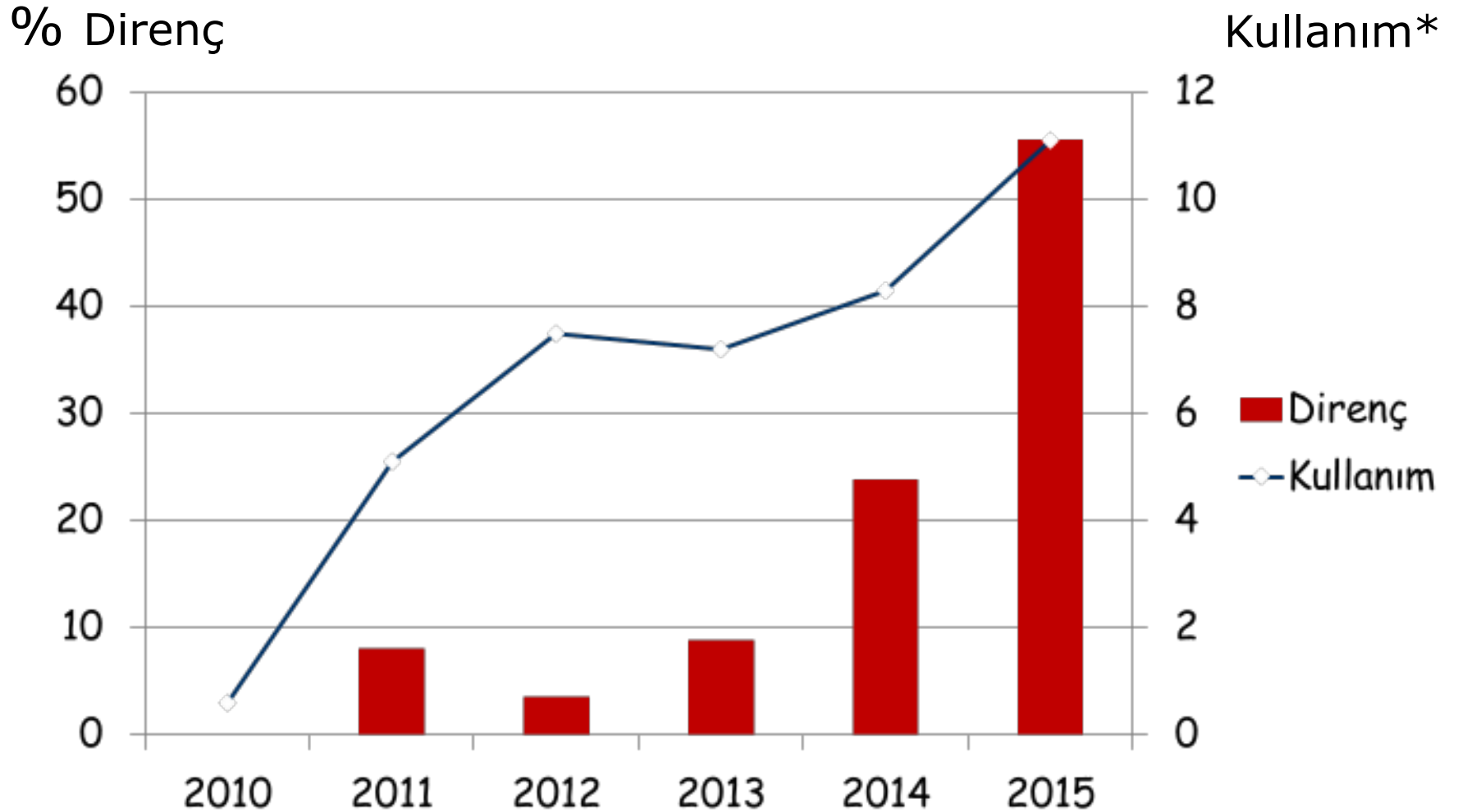
# Kolistine dikkat!

- Doğal dirençli türler ( *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Chryseomonas spp*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*)-  
**ÇOĞALIYOR!!!**
- Monoterapide direnç gelişimi yüksek

# Kolistine kazanılmış direnç

- LPS anyonik özelliğini değiştiren mutasyonlardan kaynaklanır.
- En sık PmrB ve *mgrB* (düzenleyici genler) mutasyonu
- Heterojen direnç olabilir.
- Duyarlılık testleri sorunlu
  - Yönteme göre değişiyor (sıvı dilüsyon standart)
  - $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  "S" ancak 0.5'i geçerse başarısızlık artıyor
- Direnç bulunursa tür tanımı ve ADT tekrarı

# Kolistin kullanımı ve karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatlarında direnç gelişimi



\*DDD/yatak gün x 1000

P0694

ECCMID 2016

Paper Poster Session

Emergence and worldwide outbreaks of carbapenemase-producing bacteria

Multiclonal outbreaks with colistin-resistant carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates responsible for bloodstream infections in Turkey

Aur lie Jayol<sup>1</sup>, Patrice Nordmann<sup>2</sup>, Zeynep Gülay<sup>3</sup>, M. Bicmen<sup>4</sup>, S. Alpcavus<sup>4</sup>, Laurent Poirel<sup>\*2</sup>

317 Karbapenem dirençli kan izolatu; 2012'de kolistin direnci **%5**, 2013- %10, 2014- %31, **2015-%68'e** yükselmiş.

- NDM (+) kolistin dirençli *K.pneumoniae* salgınına bağlı
- PmrB ve mgrB gen mutasyonları



# Plazmid kökenli kolistin direnci

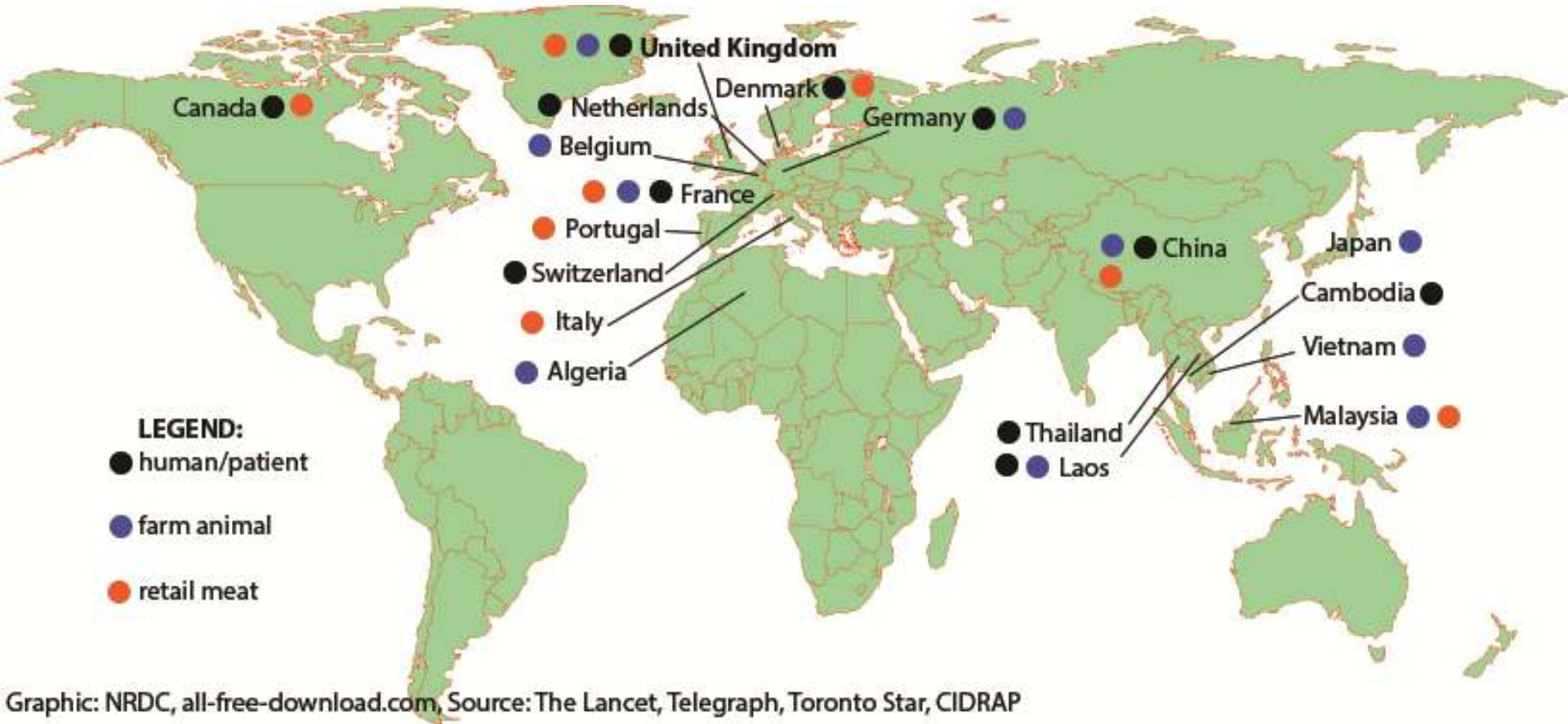
## Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

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



[Superbug resistant to last-resort antibiotics turns up in Europe](#) BY HELEN BRANSWELL  
DECEMBER 3, 2015

# Mcr-1 pozitif bakteri izole edilen ülkeler



[http://switchboard.nrdc.org/blogs/ccordova/were\\_losing\\_antibiotics\\_of\\_las.html](http://switchboard.nrdc.org/blogs/ccordova/were_losing_antibiotics_of_las.html)

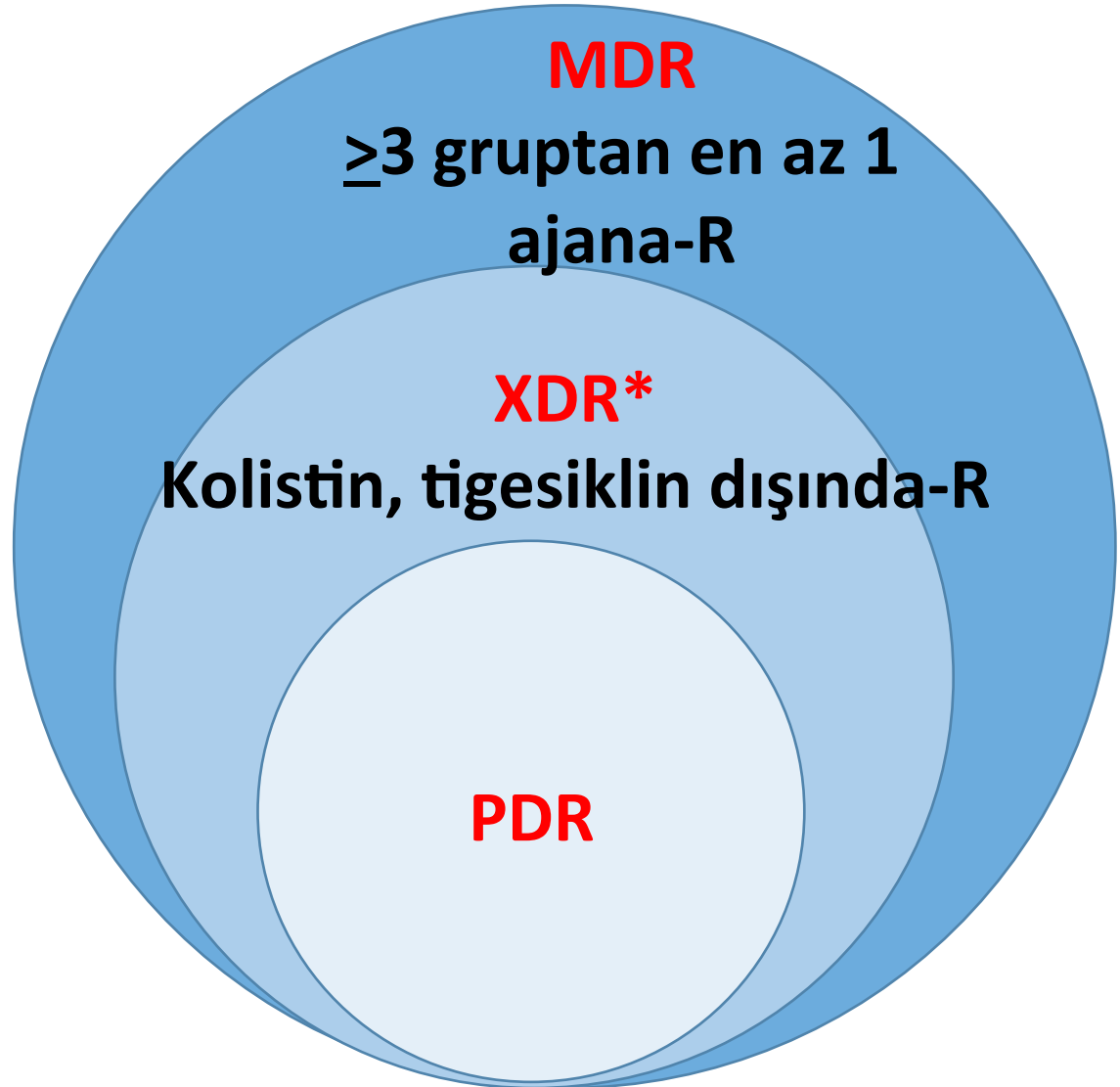
P-60

**ÜLKEMİZDE DEĐİŐİK MERKEZLERDEN İZOLE  
EDİLMİŐ *ENTEROBACTERIACEAE* ÜYELERİNDE  
PLAZMİD ARACILI KOLİSTİN DİRENÇ  
MEKANİZMASININ (MCR-1) ARAŞTIRILMASI**

Sarı AN ve ark. 22 merkezden toplam 324  
*Enterobacteriaceae*; *mcr* geni bulunmadı

# Çok Dirençli Non-Fermentatifler

# TANIMLAR



Çok-Dirençli

*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

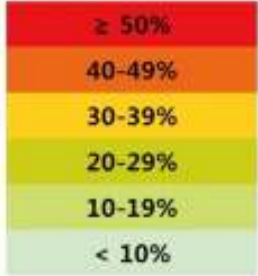
*Nom, nom, nom...*



# Direnç Mekanizmaları

- MDR aktif pompa sistemleri (MexAB/CD/EF/XY)
- Dış membran porin değişimleri (OprD değişimi-karbapenem direnci)
- Beta-laktamazlar (Amp C aşırı yapımı, GSBL'ler (GES ve PER grubu enzimler, OXA-2 ve -10 türevleri)
- Karbapenemazlar (en sık metallo-beta-laktamazlar)
- Aminoglikozit modifiye eden enzimler ve 16 sr RNA metilazları- **Aminoglikozitler**
- Topoizomerez mutasyonları (gyr A) –**Florokinolonlar**
- Membran geçirgenliğinde azalma -**kolistin** direnci

# *Pseudomonas aeruginosa* karbapenem direnci



Hong DJ et al Infection Chemother 2015



UAMDSS Verileri

2011-2013 %30,2- 44.1

2014 %25.5

Şimşek H ve ark.3.KLİMUD  
Kongresi, 2015



# MBL dağılımı

MBL	Pseudomonas	Acinetobacter	Enterobakteri
VIM-1 grubu	++	+/-	++
VIM-2 grubu	+++	+/-	+/-
IMP	++	+	+
SPM-1	+++	+*	-
NDM-1	+	+	+++

\*: VAN

# 12. AKG posterler

- P-91
- **YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE *ACINETOBACTER* VE *PSEUDOMONAS* İZOLATLARINDA KARBAPENEM DİRENCİ**
- Cennet Rağbetli<sup>1</sup> , Hüseyin Güdücüoğlu<sup>1</sup> , Barış Otlu<sup>2</sup> , Mehmet Parlak<sup>1</sup> , Nafia Canan Gürsoy<sup>2</sup> , Yasemin Bayram<sup>1</sup>
- *A.baumannii* %4 SPM(SaoPaulo MBL) bulunmuş. Dizi analizi?

# 12. AKG posterler

Ülkemizde şimdiye kadar VIM-1, VIM-5 bildirilmiştir.

- **KLİNİK *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATINDA VIM-38 METALLO-BETA-LAKTAMAZ TAŞIYAN YENİ BİR İNTEGRON GEN KASETİNİN KARAKTERİZE EDİLMESİ**
- Cemal Sandallı<sup>1</sup> , Esmâ Akyıldız , Ayşegül Çopur Çiçek<sup>2</sup> , Fatih Şaban Beriş<sup>1</sup> , Azer Özad Düzgün<sup>2</sup> , Umut Safiye Say Çoşkun<sup>3</sup>

# Çok Dirençli *Acinetobacter*



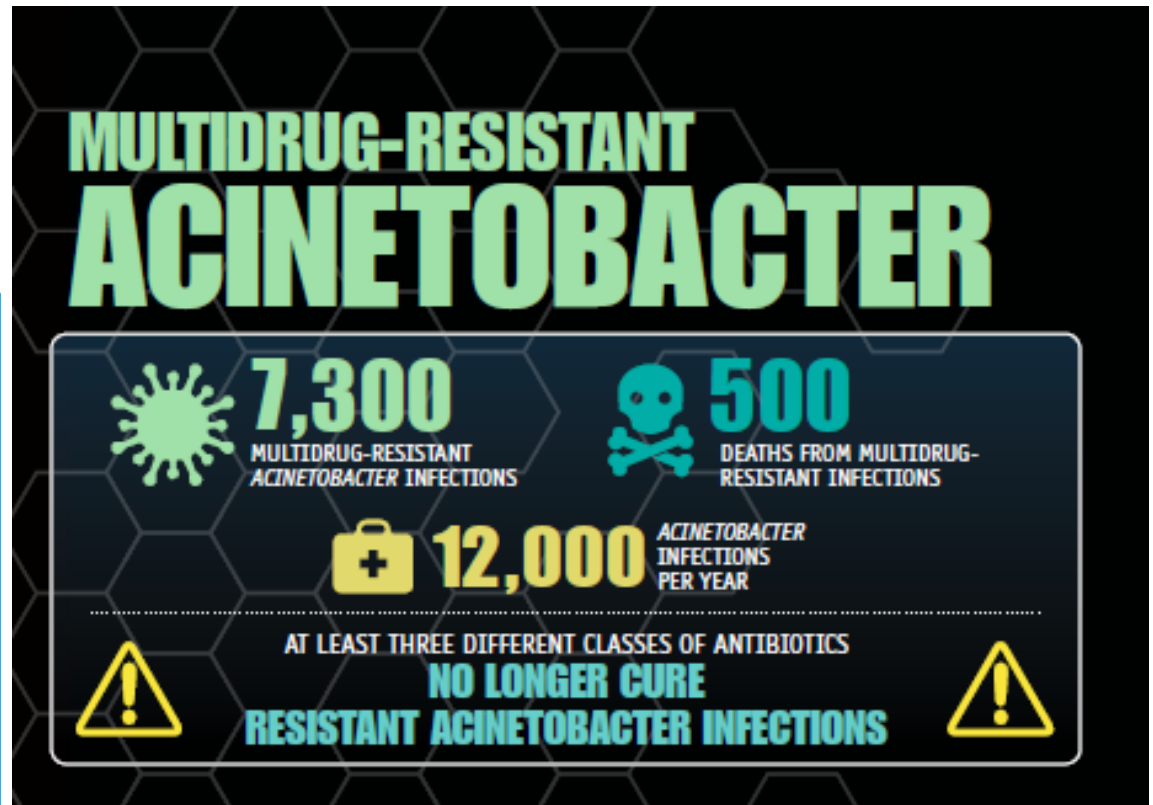
# *Acinetobacter baumannii*



*A. baumannii*

“Patojenler arasında ilk 7 sırada”

“İzole edilen ikinci en sık non-fermentatif basil”



# *Acinetobacter*

- 38 tür
- En sık karşılaştıklarımız *A.baumannii*/*calcoaceticus* kompleksi:
  - *Acinetobacter baumannii*
  - *Acinetobacter pittii*
  - *Acinetobacter nosocomialis*
  - *Acinetobacter calcoaceticus*

# Acinetobacter- niçin çok zel ?

- AYE AbaR1 suşu
- Bilinen en büyük direnç adası
- 88 ORF (45 direnç geni+ 23 hareket/aktarım ile ilgili olası transpozaz geni)
- 39 *Pseudomonas*
- 30 *Salmonella*
- 15 *E.coli* kökenli gen/dizi



# İnvazif (Kan-BOS) izolatlarda Karbapenem Direnci- 2014

Figure 3.19. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



ÜLKEMİZ  
% 88.5



# ULUSAL HASTANE ENFEKSİYONLARI SÜRVEYANS AĞI ÖZET RAPORU 2014

## Antimikrobiyal Direnç Hızları

A1

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Birim sayısı	Etken sayısı (toplam)	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama
<b>TÜRKİYE GENELİ</b>				
VRE	607(81)	1798	371	20.63
MRSA	400(73)	1731	840	48.53
MRKNS	301(86)	2429	2141	88.14
E.Coli suşlarında ESBL	457(126)	4688	2755	58.77
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	351(114)	3875	2436	62.86
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	338(146)	7197	6589	91.55
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	425(113)	3468	1491	42.99
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	603(174)	7714	428	5.55

91.55

5.55

# Karbapenem Direnç Mekanizmaları

- Karbapenemazlar (OXA grubu enzimler, daha az oranda MBL ve KPC)
- AdeABC pompa sistemi
- PBP değişimleri
- Dış membran porin değişimleri

# OXA tipi enzimler

## Sınıf D Beta-laktamazlar

- **Oxa-23 benzeri** *A. baumannii, A. junii, A. radioresistens, A. pittii*
- **Oxa-40 benzeri** *A. baumannii, A. haemolyticus, A. pittii*
- **Oxa-51 benzeri** *A. baumannii, A. nosocomialis*
- **Oxa-58 benzeri** *A. baumannii, A. pittii, A. nosocomialis*
- **Oxa-143** *A. baumannii*

### Mekanizma

Kromozomal ve plazmid aracılı

### Direnç

- Karbapenemler

# OXA karbapenemazlar

**Doğal:** OXA-51 türevleri (OXA-64-117) (intrinsik-kromozomal- *Acinetobacter baumannii*)

**Edinsel:** 4 grup

1- OXA 40 (=OXA-24)

OXA-25,-26,-72

2- OXA 23

OXA-27,- 49

3- OXA 58 (-96,-97)

4- **OXA -48 (-163,181,143)**

*Acinetobacter spp.*

*Enterobacteriaceae*

# *A. baumannii*'de kolistin direnci

- ✓ Lipid A bölgesinde glikolizasyon (*pmrA*, *pmrB* genlerinde modifikasyon) – **yük değişimi**
- ✓ Lipopolisakkarit kaybı (*lpxA*, *lpxC* ve *lpxD* genlerinde mutasyon)

Kolistin dirençli *A. baumannii* izolatları

- Üremede yavaşlama
- Virülansda azalma
- İnvaziv hastalık yapma potansiyelinde azalma

# ULUSAL HASTANE ENFEKSİYONLARI SÜRVEYANS AĞI ÖZET RAPORU 2014

## Antimikrobiyal Direnç Hızları

A1

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Birim sayısı	Etken sayısı (toplam)	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama
<b>TÜRKİYE GENELİ</b>				
VRE	607(81)	1798	371	20.63
MRSA	400(73)	1731	840	48.53
MRKNS	301(86)	2429	2141	88.14
E.Coli suşlarında ESBL	457(126)	4688	2755	58.77
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	351(114)	3875	2436	62.86
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	338(146)	7197	6589	91.55
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	425(113)	3468	1491	42.99
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	603(174)	7714	428	5.55

91.55

5.55



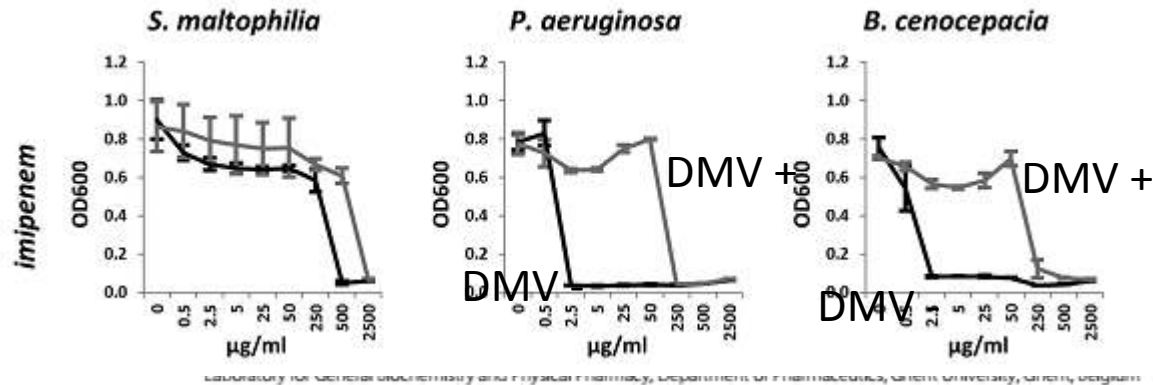
## “Swimming in resistance”: Co-colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*

Dror Marchaim, MD<sup>a,\*</sup>, Federico P. Tenenbaum, MD<sup>a</sup>,  
Andrea M. Hujer, BA<sup>b</sup>, Susan Rudolph, MD<sup>c</sup>,  
PhD<sup>d</sup>, Christopher Blunden, BS<sup>a</sup>, David A.  
Varkey, BA<sup>a</sup>, Palaniappan Manickavasagam,  
PharmD<sup>e</sup>, Teena Chopra, MD<sup>a</sup>, Emily J. Tenenbaum,  
MD<sup>a</sup>, and Keith S. Kay, MD<sup>a</sup>

Direnç içinde yüzmek

- ✓ 2008-2009 arası dönem
- ✓ 86 karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ile enfekte hasta
- ✓ **%40 karbapenem R *A. baumannii* veya karba R *P. aeruginosa* ile ko-kolonize**
- ✓ Ko-kolonizasyon karbapenemler için daha yüksek MİK değerleri ile ilişkili
- ✓ Ko-kolonizasyon mortalite hızlarında artışa neden oluyor.

Until more is known regarding the transfer of resistant determinants between genera, it seems prudent to avoid cohorting patients colonized with CRE together with patients colonized with PA and/or AB.



icles from

University, Ghent, Belgium\*

*S. maltophilia* dış membran  
vezikülleri aracılığıyla  
karbapenemaz ve GSBL  
niteliğindeki enzimlerini diğer  
türlerle paylaşıyor



**Gram pozitif bakteriler**

# *Clostridium difficile*

- 500.000 ishal/ yıl - 15.000 ölüm ABD
- CDC/ 2013: 'ACİL' halk sağlığı prob.
- Doğal direnci çok yüksek;
- Gereksiz antibiyotik kullanımı ve zayıf enfeksiyon kontrol uygulamaları

**Klinik mikrobiyoloji: *C. difficile* enfeksiyonlarının tanısını hızlı ve doğru olarak yapmak üzere organize olmalıdır**

# *C.difficile...*

- Son yıllarda epidemiyolojik değişikler oldu.
- Yeni, çok virulan konların yayılımı (NAP1 (K.Amerika klonu)= RT027 ve RT078)
- Klasik klindamisin (MLS direnci) değil florokinolonlarla seğilim
  - Daha dirençli
  - Adaptasyon yeteneği yüksek
  - Daha ağır tablolar, mortalite morbidite daha yüksek
  - Relaps daha sık
  - Sadece hastanede değil, toplumda da diyare etkeni
  - Ülkemiz???

Poster 02: Marmara Üniversitesi Hastanesi' nde izole edilen *Clostridium difficile* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumu  
Nurver Ülger ve ark 12. AKG 1-3 Nisan

Antibiyotik	MİK 50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	MİK 90	Duyarlı	Orta duy.	Dirençli	EUCAST	CLSI M11-A7 (sınır değerler)
Seftriakson	16						$\leq 16/32/\geq 64$
Moksifloksasin	4						$\leq 2/4/\geq 8$
Tigesiklin*	0,25						-
Klindamisin	4	8	31 (46.3)	24 (35.7)	12 (18)	-	$\leq 2/4/\geq 8$
Rifampisin*	0,015	0,031	-	-	-	0,004	-

MTZ –R direnç saptamak güç:  
EUCAST ( $> 2 \text{ mg/L}$ ) ve CLSI ( $\geq 32$ )  
sınır değerleri çok farklı

Besiyeri ve yöntem özellikleri  
etkili

metronidazol, vankomisin, ampisilin-  
sulbaktam, meropenem, TE %100 duyarlı

*Nom, nom, nom...*



# *Staphylococcus spp.*

- *"Given sufficient time and drug use, antibiotic resistance will emerge"*

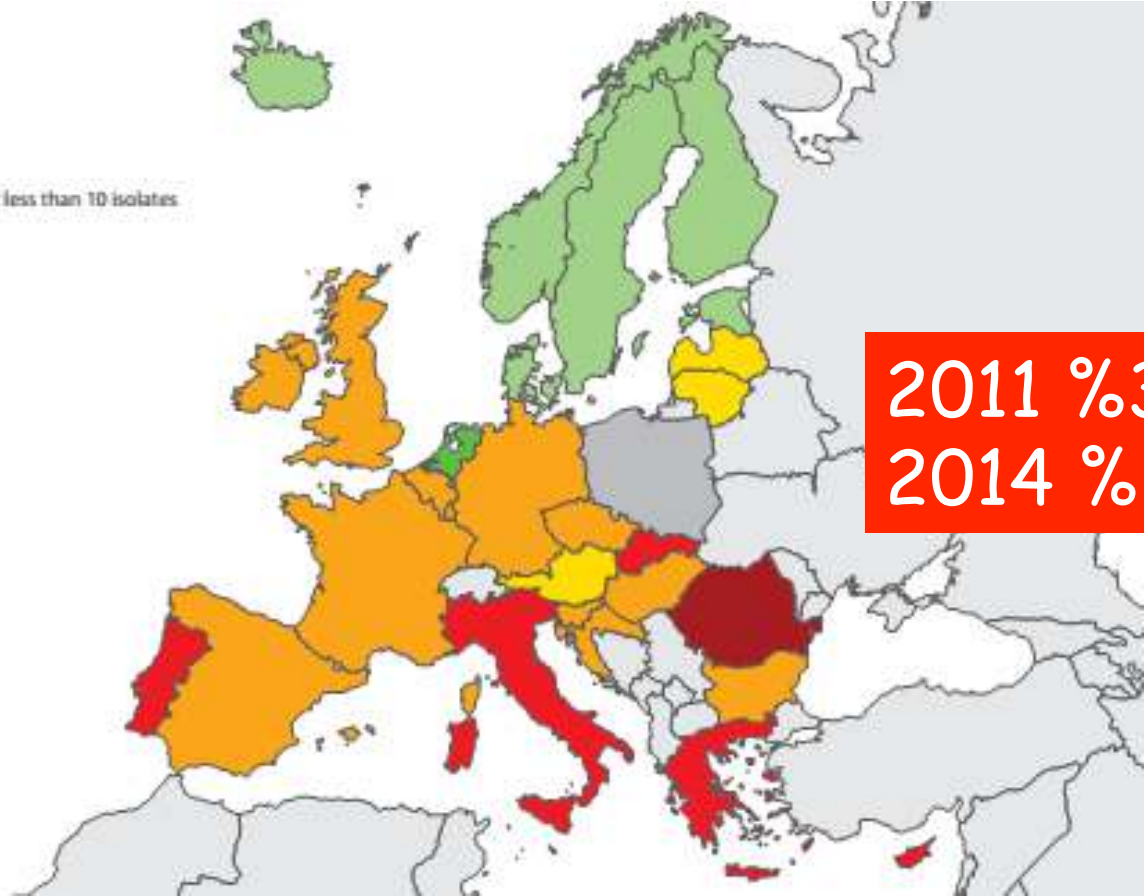
S.B Levy

## Direnç sorunu

- Metisilin direnci (1961-)
- Glikopeptidlere azalmış duyarlılık (VISA 1997-) (VRSA 2002- )

# *S.aureus*'ta beta-laktam ve Metisilin direnci

- Beta-laktamaz üretimi: Penisilinlere dirence neden olur. Klinik izolatlarda > %95
- Yeni bir PBP üretimi: Penisilinazlara dirençli penisilin türevlerine (örneğin metisilin, oksasilin) direnç gelişir.
- Sorumlu gen: *mec A* ve/veya *mec C* geni
- **MRSA izolatları 5. kuşak sef hariç tüm beta-laktamlara dirençlidir**



2011 %31.5  
2014 %26

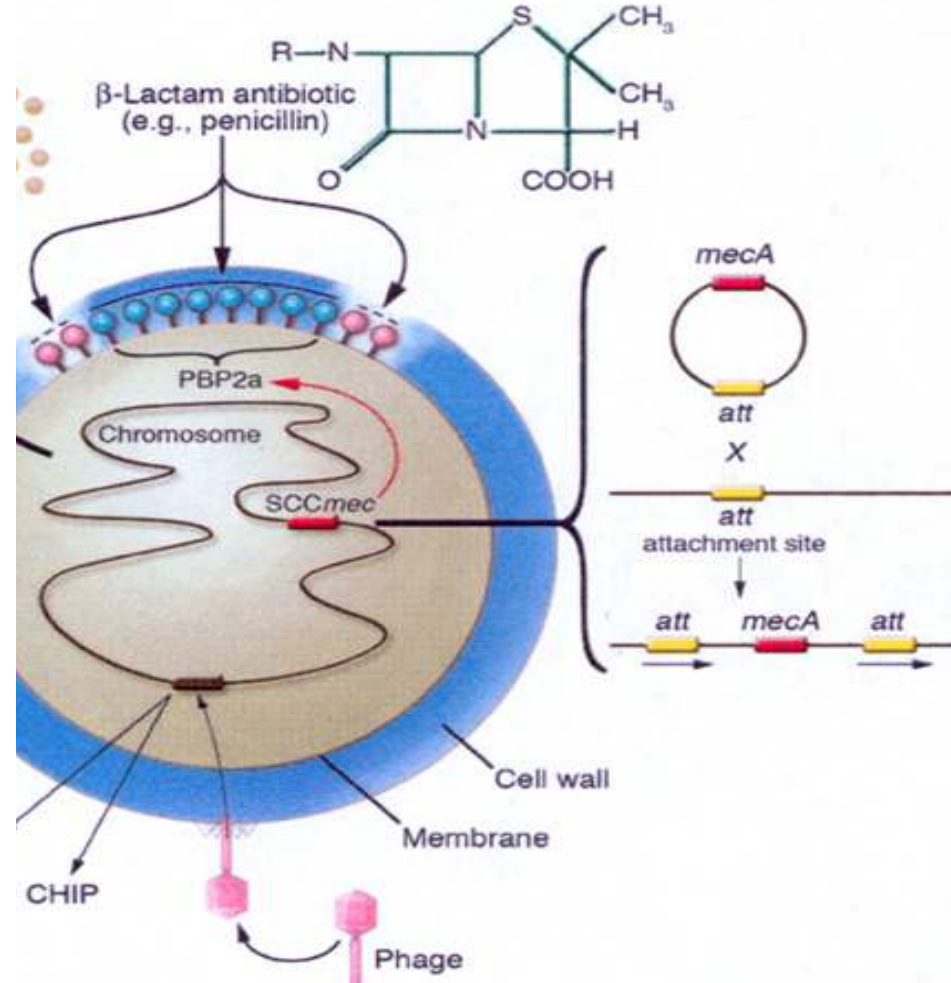
Non-visible countries  
■ Liechtenstein  
■ Luxembourg  
■ Malta

Şimşek ve ark. 2014

Ecdc 2014



# MRSA-Direnç Mekanizması



■ *mecA* ve *mec C*, SCC*mec* üzerinde yer alır.

■ SCC*mec* : **S**taphylococcus

**C**assette **C**hromosome *mec*

(büyük = 21-67kb, hareketli, genetik eleman)

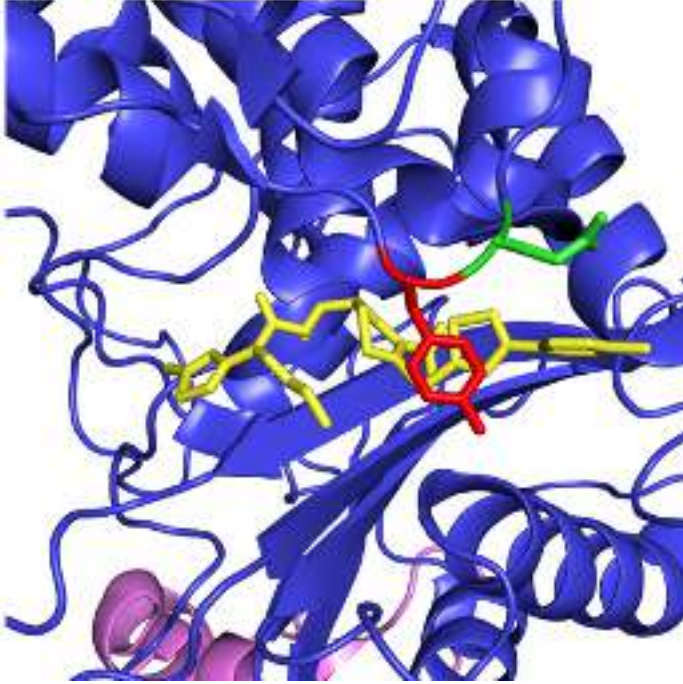
Günümüze kadar XII tip belirlenmiştir.

- 🔴 Hayvan kaynaklı; SCCmec Tip XI
- 🔴 mec A benzerliği %68.7; mec A (-);PBP 2a (-)
- 🔴 Sefoksitin oksasilinden daha güvenilir
- 🔴 BL-dışı AB.lere direnç az.
- 🔴 Avrupa dışından henüz bildirilmedi. Ülkemizde de...

## PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates

20 y kistik fibrozis hastası MRSAya bağlı tekrarlayan solunum ve kateter-ilifkili enfeksiyon; dış merkezde seftarolin ve diğer antibiyotikler uygulanmış. Yatışından hemen sonra kan ve solunum y örneklerinden MRSA üremiş. **Kan izolatu seftarolin MİK  $\geq 32$  mg/L bulunmuş;** solunum örneklerinden 5 farklı *S.aureus* izolatu üretilmiş. Hepsi SCV

Long SW, 2014



Site	S	S	S	S	B	S
Isolate no.	3125	3957	4147	4519	5006	5007
PBP2a amino acid changes	Y446N E447K			Y446N	Y446N E447K	E239K Y446N E447K
MIC (mg/L)	>32	1	1	1.5	>32	>32
Days Post Init Admission	4	63	70	112	153	154

## DİRENÇ;

Seftarolin bağlanan PBP2a transpeptidaz bölgesinde mutasyonlara bağlı

Mekanizma	Antibiyotik	Gen	Yorum
İlaç inaktivasyonu	B-laktam*	<i>blaZ</i>	Penisilinaza dirençli penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler hariç
Yeni hedef	B-laktam Vankomisin(VRSA)	<i>mecA, mecC</i> <i>van A</i> gen kümesi	5. kuşak sefalosporinler hariç tüm beta-laktamlara-Enterokoklardan geçmiştir. Az sayıda izolat
Hedef değişimi	Linezolid	23 S rRNA genleri, L3/ L4 ribozomal proteinleri, <i>cfr</i>	En sık 23 SrRNA mutasyonu görülür. <i>Cfr</i> aktarılabılır dirençtir.
Hücre yüzey değişimleri	Vankomisin (VISA)	<i>vraRS, yycFG, graRS, rpoB</i>	Çoğu düzenleyici olan birçok gen
	Daptomisin	<i>mprF, dlt vraRS, yycFG, pgsA, cls</i>	Hücre yüzey pozitif yükünün artması ile ilacın dışarıya itilmesi; birçok gen

\*Penisilinler, bazen sefazolin ile ted. Başarısızlığı olabilir

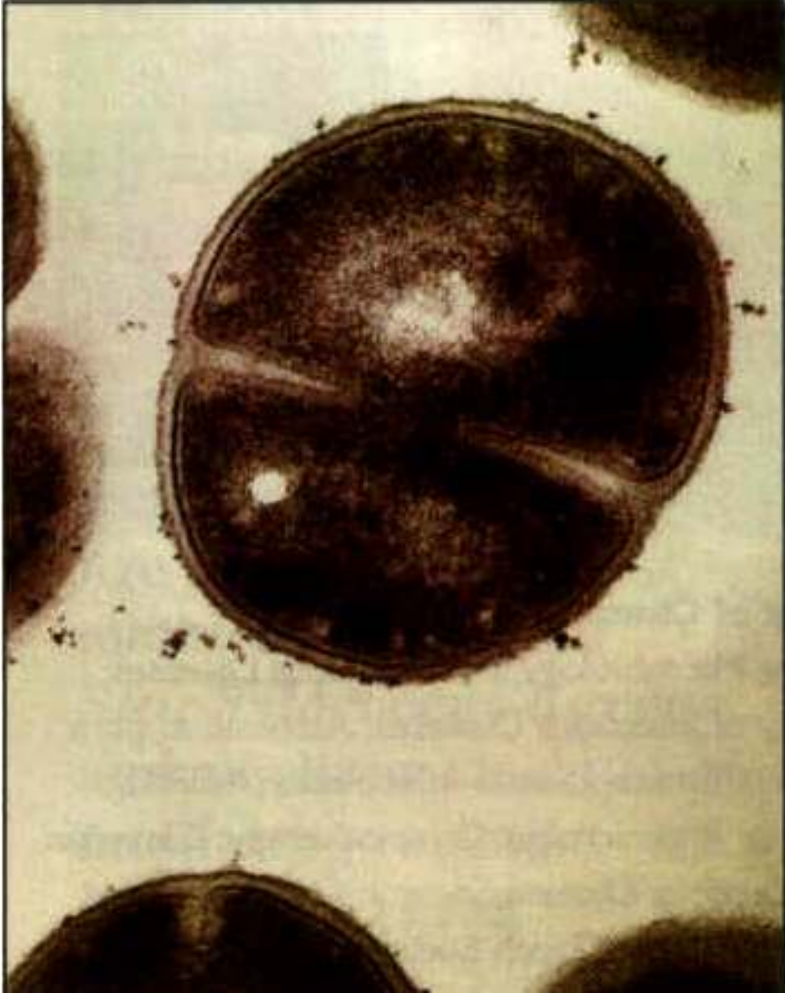
# Stafilokoklarda glikopeptid direnci /azalmış duyarlılık

- 1997de Japonya'da (1991'de vanko kullanımı başlamıştır)
- MİK düzeyleri 8-16mg/l ("I")

# Mekanizma

- Hücre duvarında kalınlaşma
- Çapraz bağların azalması
- $6 \times 10^6$  yeni Dala-Dala: "Afinite tuzakı"
- Vankomisin tükenir, etkisi gecikir.
- Peptidoglikan ağının bağlanan vankomisinlerle "tıkanması"

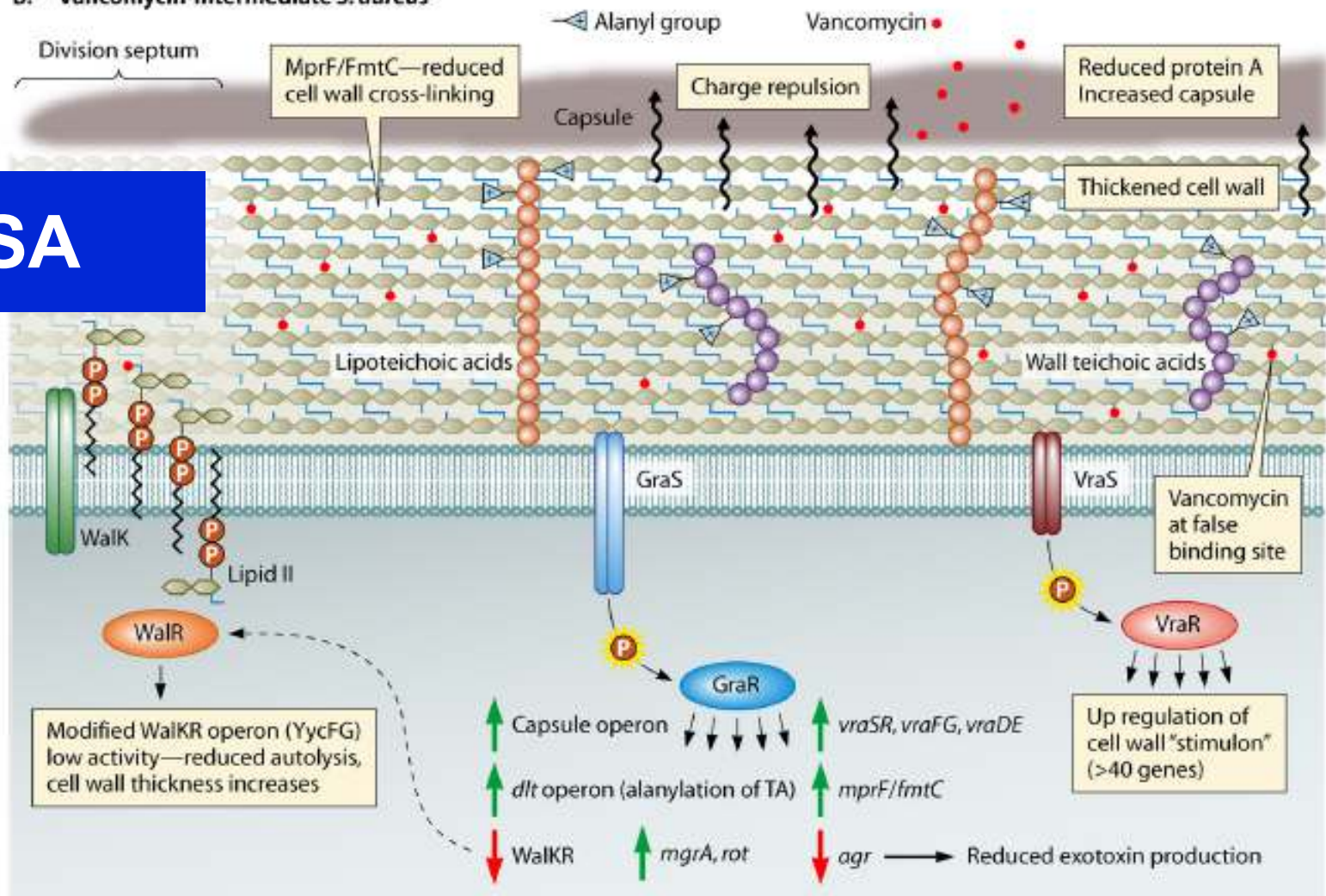




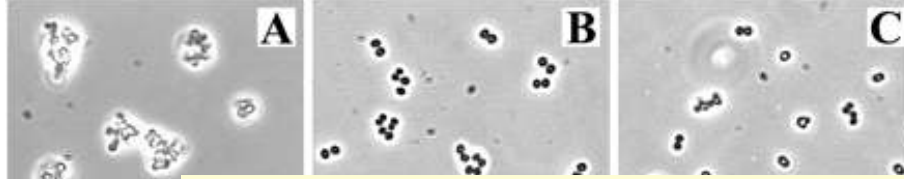


**B. Vancomycin-intermediate *S. aureus***

**VISA**

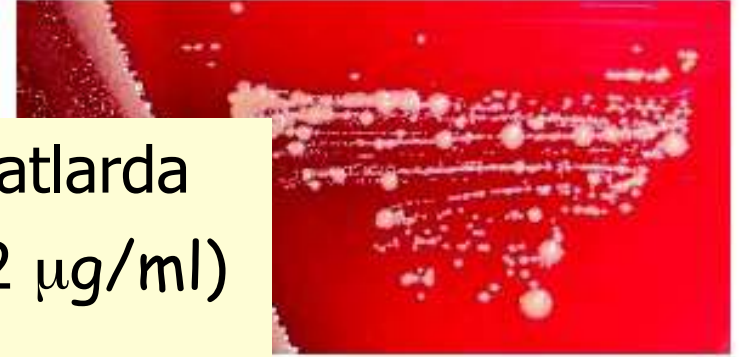


Hücre duvar metabolizması  
değişikliği=kalınlaşma ve  
antibiyotik sekestrasyonu



Aynı mekanizma ile bu izolatlarda  
daptomisin direnci ( $MIC \geq 2 \mu g/ml$ )  
de görülmektedir.

Cui L et al AAC 2006;50:1079-82



late incubated for 24h at 35°C in which the  
ologies of the Michigan VISA strain can be  
m colored colonies and smaller gray colonies  
antibiogram (vancomycin MIC= 8 ug/ml) and  
pulsed field gel electrophoresis profiles.

5 farklı koloni  
yapısı görülebilir.  
Geç ürer.

# Vancomycin MIC creeping

Duyarlılık aralığında kalmak koşuluyla vankomisin MİK değerlerinde yükselme görülmesi "*MIC creeping*" olarak adlandırılmaktadır.

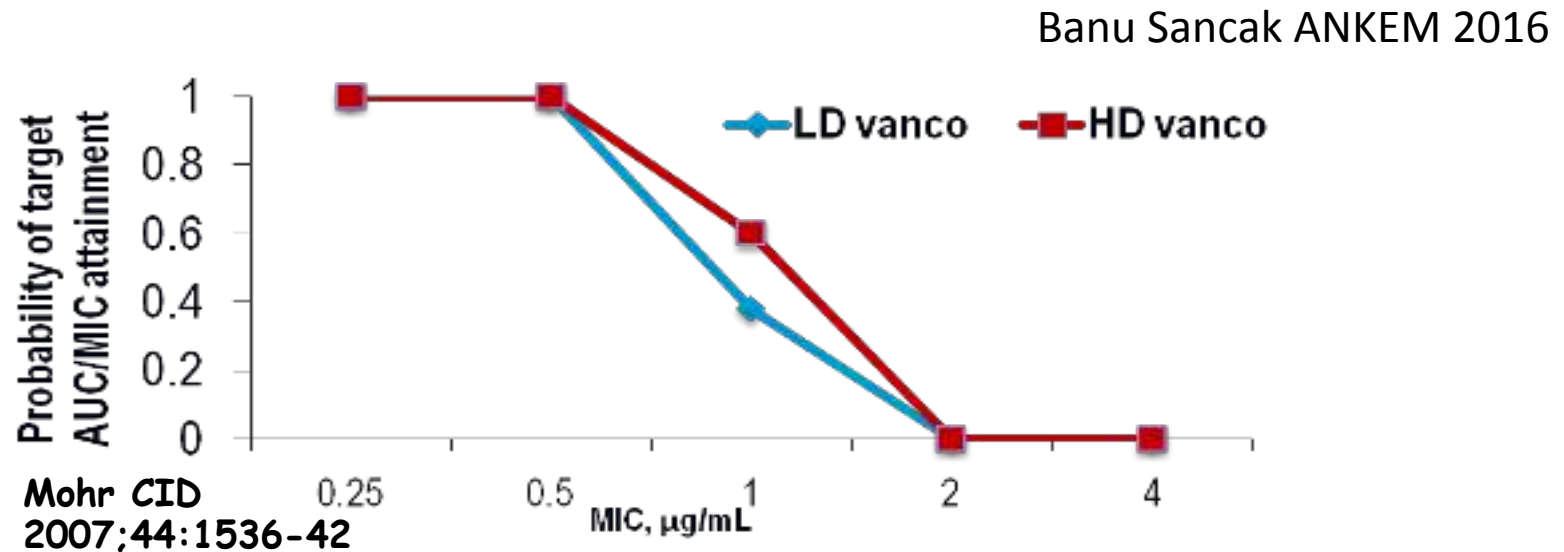
$VAN_{MİK} :1$  ve  $2\mu g/ml$  olan MRSA enfeksiyonları karşılaştırıldığında,  
 $VAN_{MİK} \uparrow$  olanlarda: Tedavi başarısızlığı  $\uparrow$

Banu Sancak ANKEM 2016

Moise PA, Lancet Infect Dis 2009

Hawser SP, Int J Antimicrob Agents 2011

# Vanko MIK....



- Hedef  $AUC/MIC > 400 \Rightarrow 0\%$  (Van MIK = 2 µg/mL ise)
- Van MIK = 2 µg/mL Vanko tedavi başarısızlığı

<sup>1</sup>Sakoulas JCM 2004;42:2398; Hidayat L Arch Intern Med 2006;166:2138; Lodise AAC 2008;52:3315; Maor JID 2009;199:619-24  
<sup>2</sup>Alos JAC 2008;62:773-5; Holmes AAC 2008;52:757-60; Jones CID 2006;42:513-24; Sader AAC 2009; 53:4127.

# VISA

	S	I	R
CLSI	$\leq 2$	4-8	$\geq 16$
EUCAST	$\leq 2$	-	$> 2$

**HeteroVISA- VA MIK**

1-2mg/L

Ancak  $1/10^{4-6}$  VA MIK

>2 olan izolatlar

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey

Banu Sancak<sup>1\*</sup>, Server Yagci<sup>2</sup>, Deniz Gür<sup>1</sup>, Zeynep Gülay<sup>3</sup>, Dilara Ogunc<sup>4</sup>, Güner Söyletir<sup>5</sup>, Ata Nevzat Yalcin<sup>6</sup>, Devrim Öztürk Dünder<sup>7</sup>, Ayşe Willke Topçu<sup>8</sup>, Filiz Aksit<sup>9</sup>, Gaye Usluer<sup>10</sup>, Cüneyt Özakin<sup>11</sup>, Halis Akalin<sup>12</sup>, Mutlu Hayran<sup>13</sup> and Volkan Korten<sup>14</sup>

PAP-AUC yöntemiyle kan izolatlarının **%13.7'si h VISA** (24/175)



# VRSA

- Enterokoklardan *vanA* gen kümesi  
(Tn 1546) aktarımına bağlı
- MİK 32-1024 µg/ml
- Dünyada toplam **15 VRSA kökeni** (Ayrıca İran, Pakistan, Hindistan- 20 izolat daha)
  - 14 A.B.D.  
Walters MS *et al.* MMWR 2015; 64(37): 1056.
  - 1 Portekiz (Avrupa'daki ilk köken)  
Friães A *et al.* Epidemiol Infect 2015; 143(4):745-8

Tenover F. Clin Infect Dis. 2008; 46:675-6; Sievert MS *et al.* Clin. Infect. Dis. 2008; 46:675-7; Emaneini M *et al.* J Hosp Infect. 2007;66:92-3; Saha B, *et al.* J Med Microbiol. 2008;57:72-9.; Finks J *et al.* Emerg Infect Dis. 2009;15:943-6

*Nom, nom, nom...*

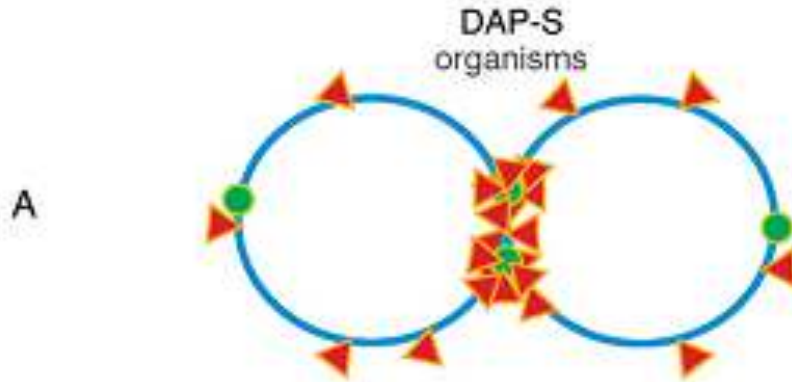




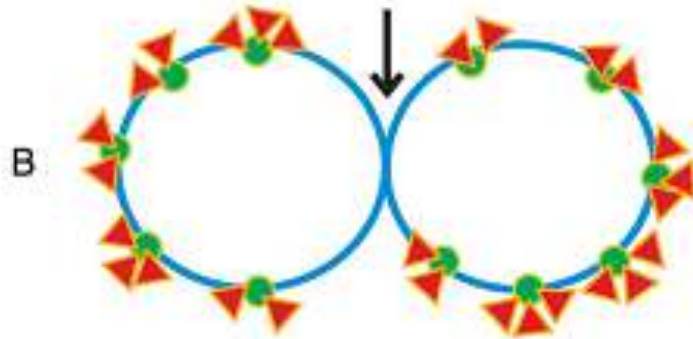
# Enterococcus faecium Enterococcus faecalis

Mekanizma	Antibiyotik	Gen	Yorum
İlaç inaktivasyonu	B-laktam (penisilinler)	<i>blaZ</i>	Nadir; <i>E. faecalis</i> 'de
Yeni hedef	Vankomisin (VRE)	<i>van</i> gen kümeleri	Birçok gen ; çoğu kazanılmış ve aktarılabir. Bazı türlerde ( <i>E.gallinarum</i> gibi ) intrinsik.
Hedef değişimi	B-laktam (penisilin, ampisilin)  Linezolid	<i>pbp5</i>  23 S rRNA genleri, L3/L4 ribozomal proteinleri, <i>cfr</i>	PBP5-R, PBP-Sye göre %5 (a.a dizisi) farklıdır  En sık 23 SrRNA mutasyonu görülür. <i>Cfr</i> aktarılabilir dirençtir.
Hücre yüzey değişimleri	Daptomisin	<i>liaFSR</i> , <i>ycyFG</i> , <i>gdpD</i> , <i>cls</i>	Mutasyon; birçok gen. <i>E.faecalis</i> ve <i>E.faecium</i> 'da farklı yollar

MIK dirençli olmasa da, sınıra yakınsa (ör 3 mg/L) liaFSR mutasyonu varsa, tedavi sorunu çıkabilir.

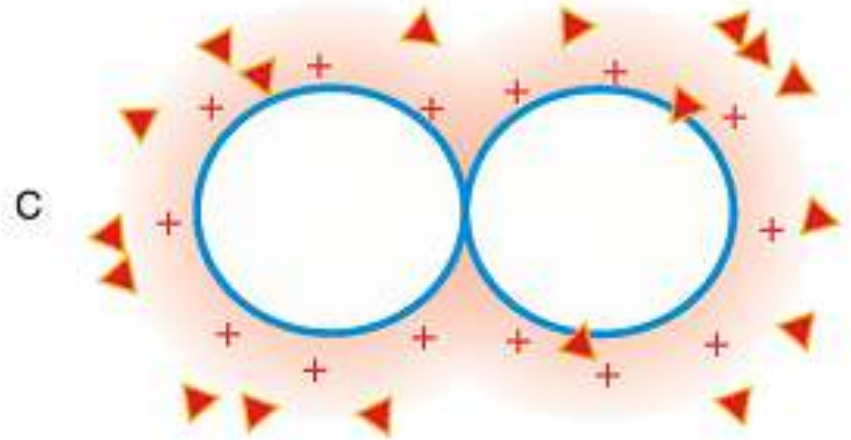


DAP-R *E. faecalis*



Antibiotic is "diverted" from the septum

DAP-R *S. aureus* and *E. faecium*

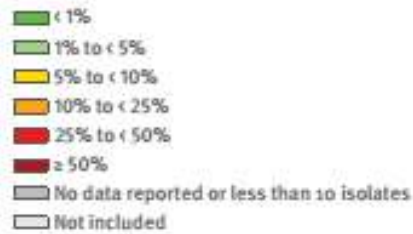


The positive charged daptomycin-calcium complex is "repelled" from the cell surface.

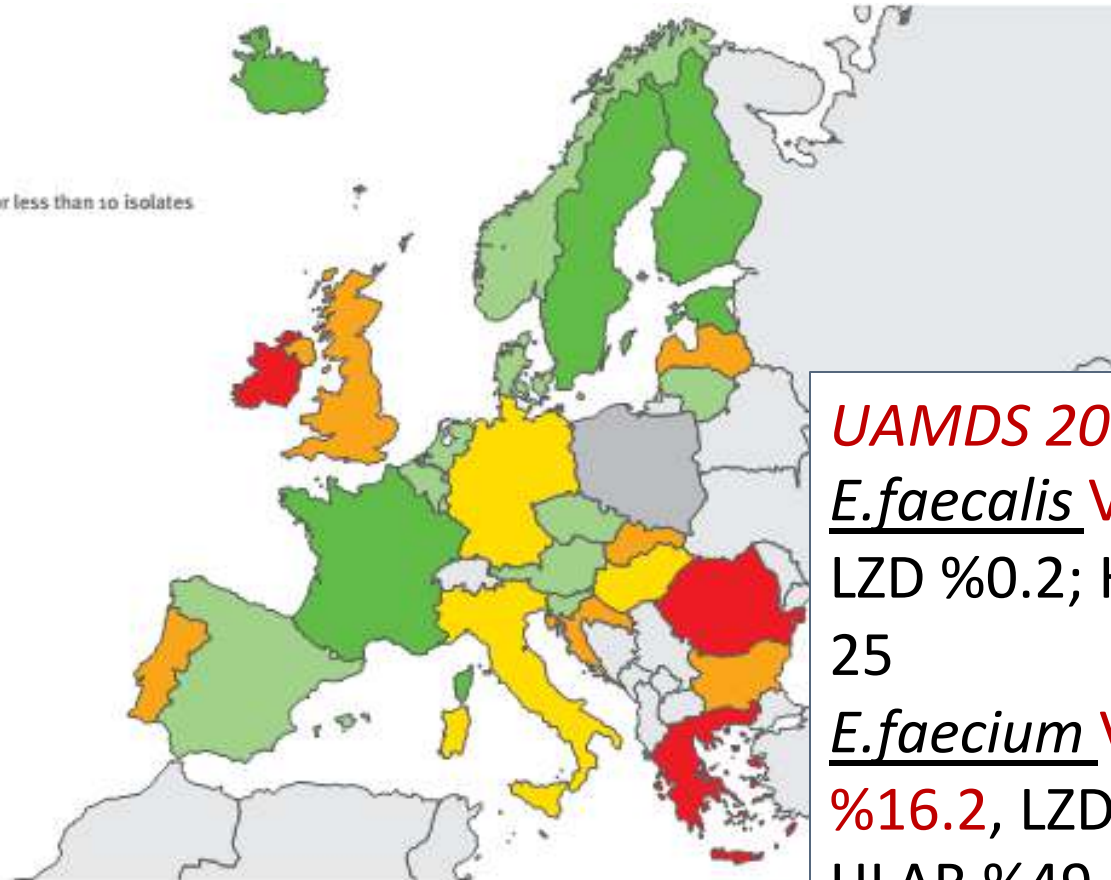
- ▶ Daptomycin-calcium complex
- Cardiolipin microdomains

# Enterokoklarda glikopeptid direnci

- **Hedef değişimlerine bağlıdır.**
- Dalanil-Dalanin--- Dalanil-Dlaktat/D serin olarak değişir
- Van A, Van B, Van C(C1,C2,C3), Van D (D1-D6), Van E, Van F, Van G, Van L,M,N tipi direnç söz konusudur.
- Van A ve Van B'nin Transpozonlarla taşındığı gösterilmiştir
- Van C tipi direnç doğal (intrinsik) dirençtir



Non-visible countries  
 Liechtenstein  
 Luxembourg  
 Malta



***UAMDS 2014***

***E. faecalis* VA %3;  
LZD %0.2; HLAR  
25**

***E. faecium* VA  
%16.2, LZD %0.7  
HLAR %49**

## Vancomycin-Variable Enterococcal Bacteremia

M. A. Downing,<sup>a,b</sup> J. Xiong,<sup>a</sup> A. Eshaghi,<sup>c</sup> A. McGeer,<sup>d,e</sup> S. N. Patel,<sup>c,d</sup> J. Johnstone<sup>a,b,c</sup>

St. Joseph's Health Centre, Toronto, ON, Canada<sup>a</sup>; Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada<sup>b</sup>; Public Health Ontario, Toronto, ON, Canada<sup>f</sup>; Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada<sup>d</sup>; Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada<sup>e</sup>

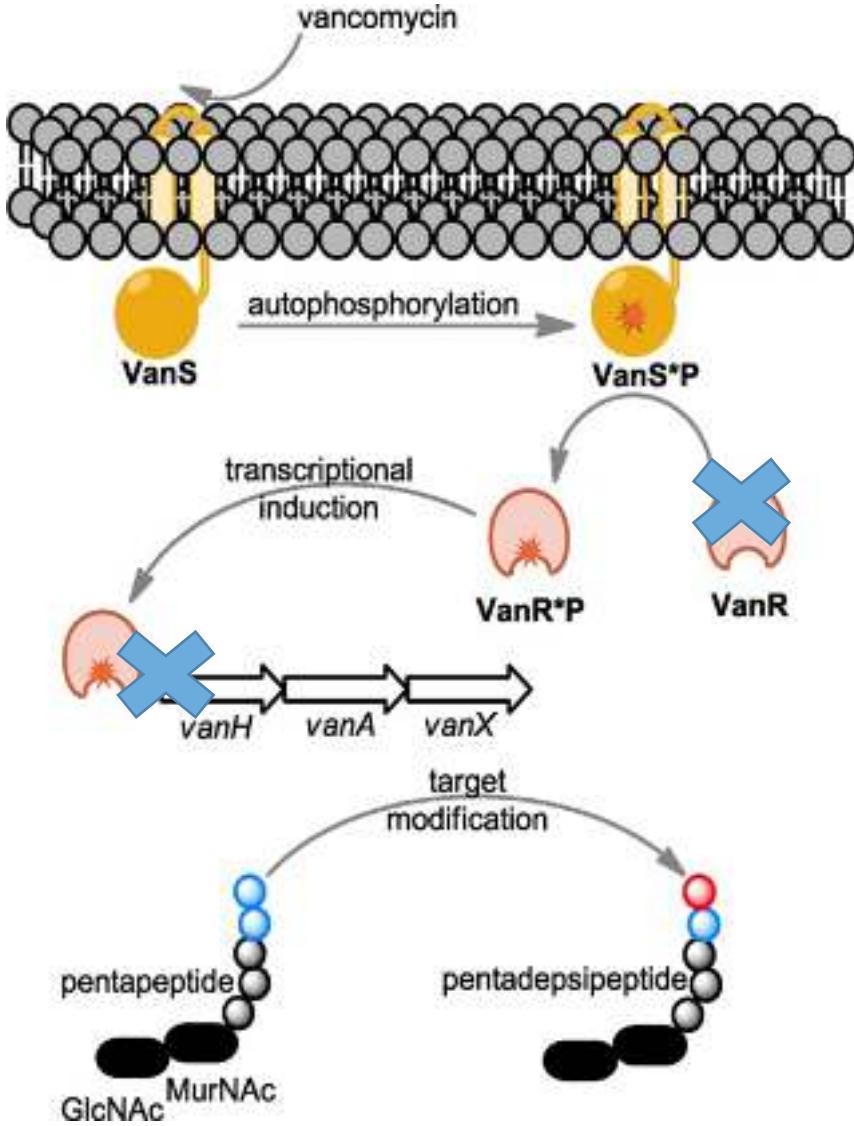
Vancomycin-variable enterococcus (VVE) is an emerging pathogen. VVE isolates initially appear phenotypically susceptible to vancomycin but possesses the *vanA* gene and can develop *in vitro* and *in vivo* resistance to vancomycin. We report a case of VVE bacteremia and describe how VVE poses diagnostic and therapeutic dilemmas.

**Yeni bir direnç fenotipi**  
Aktarılabılır *van A* geni (Tn 1546)  
taşıyan ancak glikopeptid direnci  
sessiz olan izolatlar

Silenced *vanA* gene cluster on a transferable plasmid cause outbreak  
of vancomycin variable enterococci

Audun Sivertsen<sup>1</sup>, Torunn Pedersen<sup>2</sup>, Kjersti Wik Larssen<sup>3</sup>, Kåre Bergh<sup>3,5</sup>, Torunn Gresdal  
Rønning<sup>4</sup>, Andreas Radtke<sup>4,5</sup>, Kristin Hegstad<sup>1,2#</sup>.

Horizontally transferable silenced *vanA* able to escape detection and revert into resistance during vancomycin therapy represents a new challenge in the clinic. Genotypic testing of invasive VSE by *vanA*-PCR is advised.



İki IS elemanı biri *orf* 2( *vanR* önü), biri *vanHAX* kompleksi öncesi

*van R* eksprese edilmiyor. *van A* bulunmasına rağmen *vanSR* aktivatörü zayıf olduğu için sessiz kalıyor







# Streptokoklar

Mekanizma	Antibiyotik	Gen	Yorum
Hedef değişimi	B-laktam (penisilin)  Linezolid	PBPler (pnömokokta <i>pbp2x, 2b</i> )  23 S rRNA genleri, L3/L4 ribozomal proteinleri, <i>cfr</i>	Mozaik PBPler en önemli direnç mekanizmasıdır.  Nadir
Hücre yüzey değişimleri	Daptomisin	Bilinmiyor	Bazı türlerde hızlı direnç gelişimi

# Penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus pneumoniae*

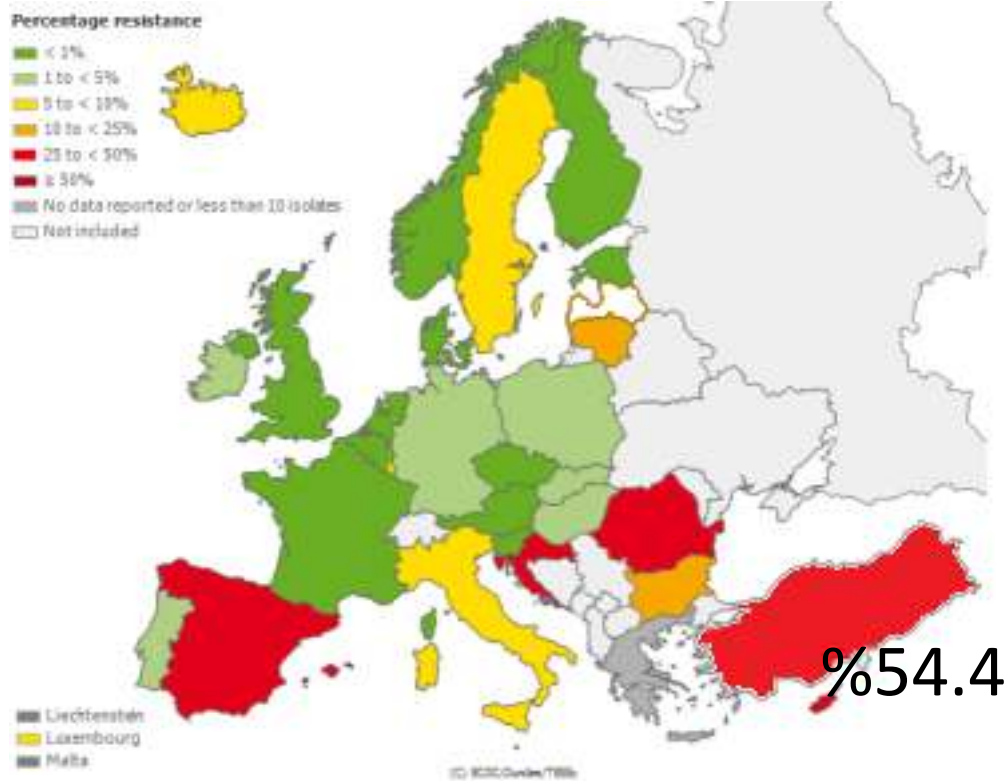
<b>Direnç saptanmasının önemi</b>	
Antimikrobiyal duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için gereklidir	Evet
Enfeksiyon kontrol	Hayır
Halk sağlığı	Evet

# *S. pneumoniae* -menenjit

	Duyarlı (S)	Dirençli (R)
Benzilpenisilin MİK (mg/L)	$\leq 0.06$	$> 0.06$

Endikasyonlar	MiK (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
B e n z i l penisilin (menenjit dışı)	?	2	<p>❖ Pnömonide, (1.2 g x 4) doz ile, <b>MiK ≤ 0.5 mg/L</b> olan izolatlar penisiline <b>duyarlı</b> olarak değerlendirilmelidir.</p> <p>❖ Pnömonide, 2.4 g x 4 veya 1.2 g x 6 doz ile, <b>MiK ≤ 1 mg/L</b> olan izolatlar <b>duyarlı</b> olarak değerlendirilmelidir.</p> <p>❖ Pnömonide, 2.4 g x 6 doz uygulandığında, <b>MiK ≤ 2 mg/L</b> olan izolatlar, <b>duyarlı</b> olarak değerlendirilmelidir.</p>

## EARSS 2013 Penisilin Direnç Oranı



**UAMDS- 2014**

P (düşük)-  
%38.3

3.Kuşak (I+R)-  
%19; R %5

Makrolid- %42



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 altünite	Hedef değişimi
Trimetoprim	DHFR	Hedef değişimi
Sulfonamid	DHPS	Hedef değişimi

# Postmortem örneklerde etken olarak bulunmuş Gram negatiflerde direnç

P-54 12. AKG s:158-159 POSTMORTEM ÖRNEKLERDEN ENFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN ENTERİK VE NONFERMENTER GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLİ Elgörmüş N ve ark.

**Tablo:** Enterik ve Nonfermenter Bakterilerde Antibiyotik Direnci [n (%)]

	Klebsiella spp.	E.coli	Acinetobacter	Pseudomonas (n:
Antibiyotikler	(n:51)	(n:45)	(n:23)	12)
Ampisilin-sulb	47(92)	14(31)	-	-
Piperasilin-tazobaktam	34(67)	0(0)	23(100)	4(33)
Sefuroksim	46(90)	31(69)	-	-
Seftriakson	44(86)	31(69)	-	-
Seftazidim	44(86)	23(50)	23(100)	6(50)
Sefepim	46(90)	31(69)	23(100)	8(67)



## Postmortem örnekler (devam)

Antibiyotikler	Klebsiella spp. (n:51)	E.coli (n:45)	Acinetobacter spp. (n:23)	Pseudomonas spp. (n:12)
Gentamisin	26(51)	16(36)	17(74)	5(42)
Amikasin	15(29)	0(0)	22(96)	4(33)
Ko-trimaksazol	40(78)	27(60)	20(87)	-
Siprofloksasin	43(84)	20(44)	23(100)	6(50)
Tigesiklin	-	-	23(100)	12(100)
İmipenem	10(20)	0(0)	23(100)	6(50)
Meropenem	23(45)	0(0)	23(100)	6(50)
Kolistin	-	-	0(0)	0(0)
*GSBL pozitifliği	46(90)	31(69)	-	-