

ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Dr.Öğr.Üyesi Emel MATARACI KARA
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Direnç gelişiminin genetik kökenleri

A)- İntrinsik (Doğal) Direnç

B)- Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç

C)- Kazanılmış Direnç

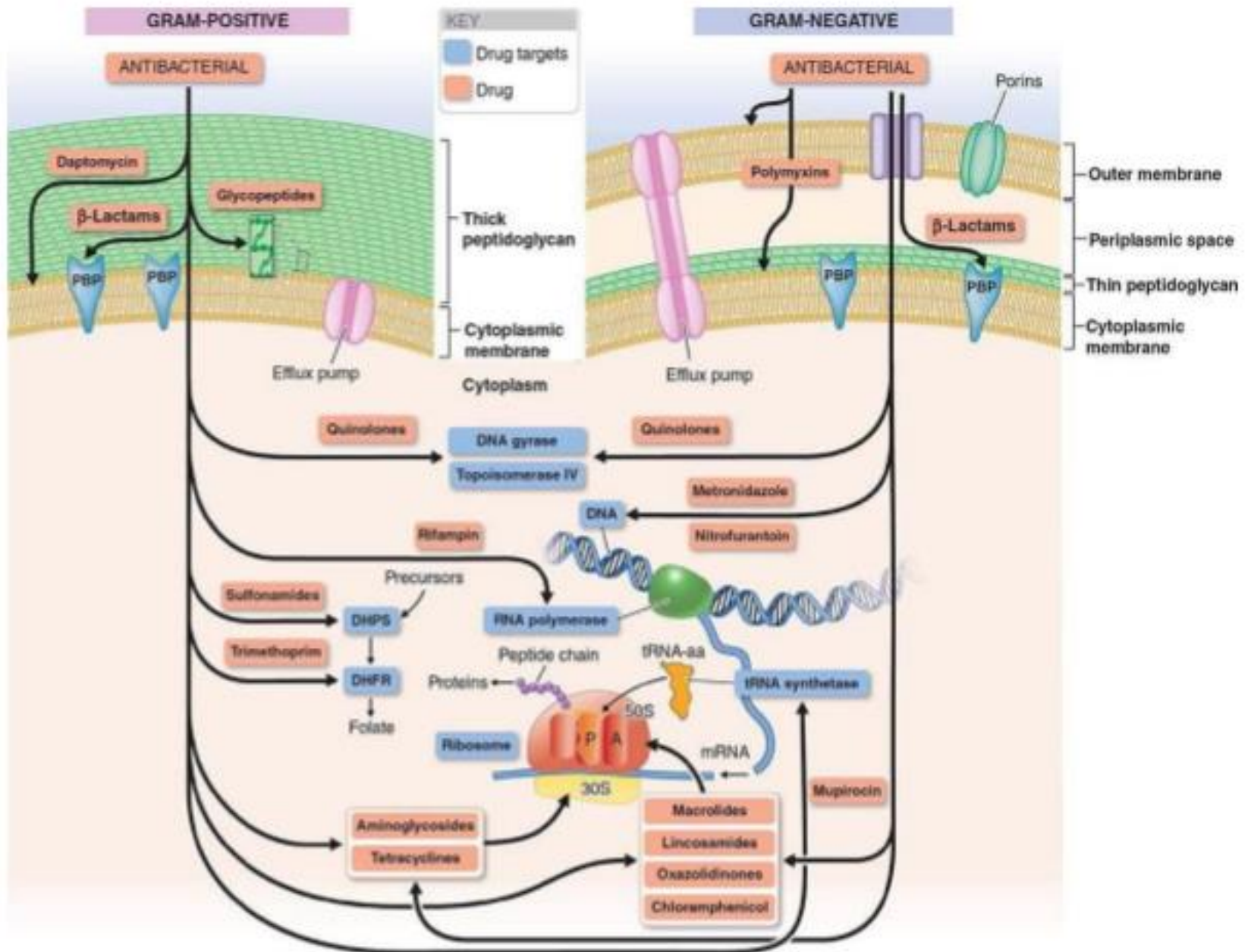
1-Kromozomal mutasyonlar

2-Kromozom dışı yapılarla

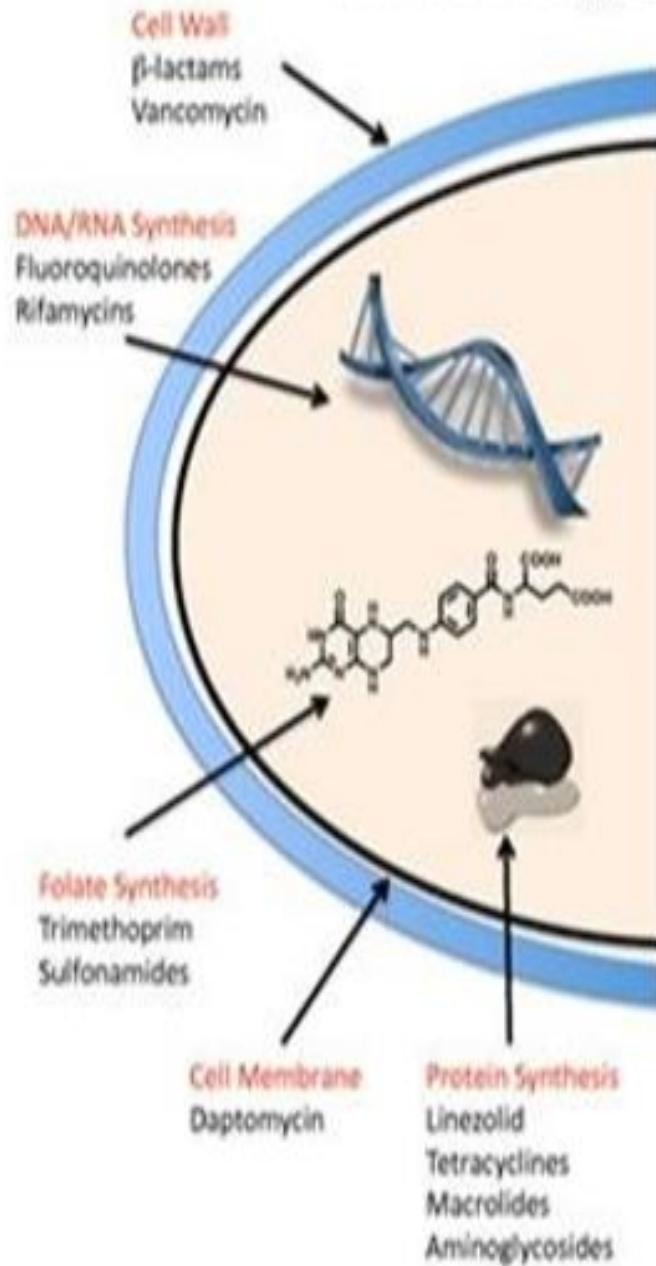
(plazmid, integron...)

3-Çapraz direnç

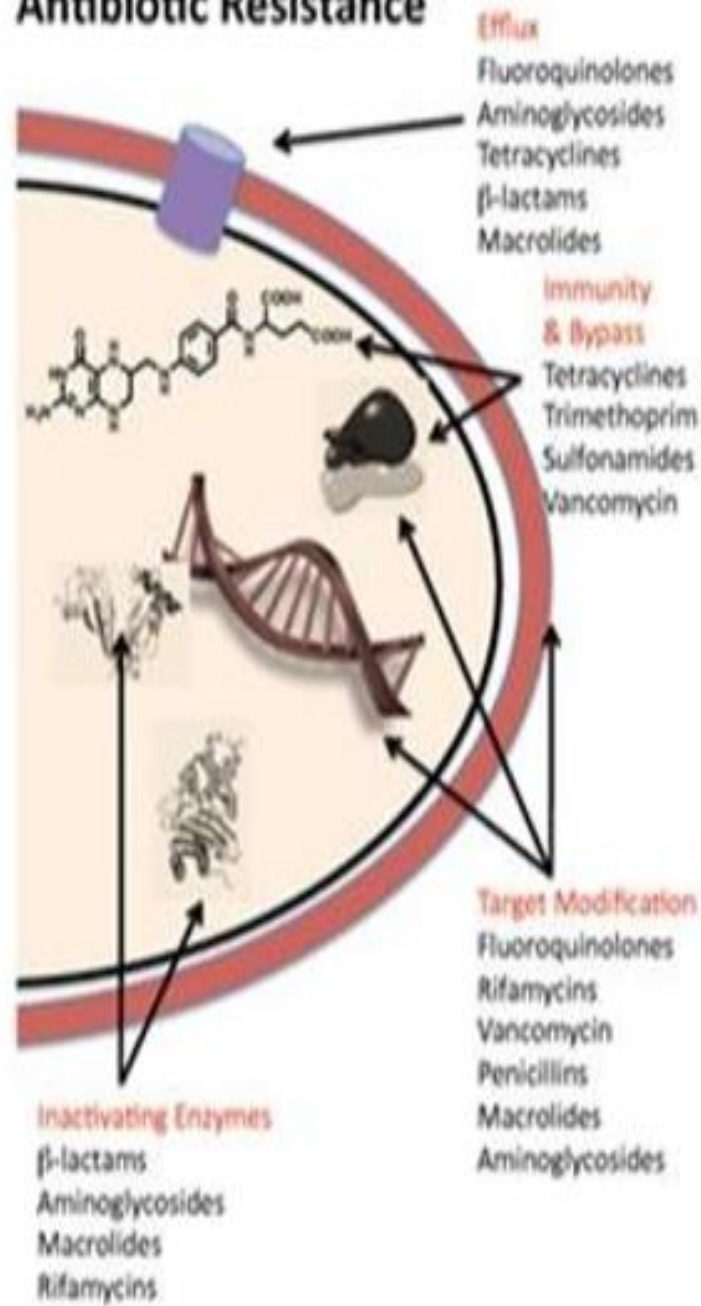
Bakterilerde Direnç Mekanizmaları



Antibiotic Targets



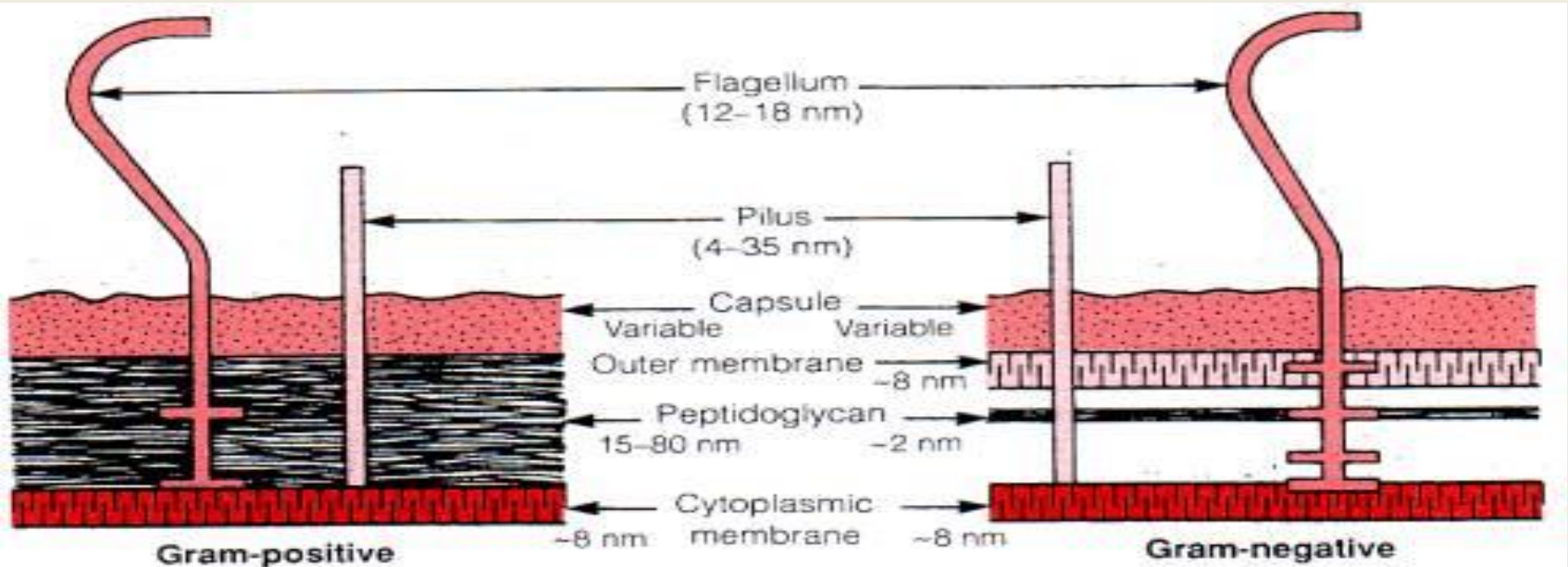
Antibiotic Resistance



A)- İntrensik (Doğal) Direnç

Mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur.

(AG- anaerop mo; GR neg mo- vankomisin, metisilin R, vd.)



B)-Çevre ve şartlara bağlı direnç

- Antimikrobiyal ajanın in vitro ve klinik etkinliği arasındaki farkı gösteren bir durumdur.
- Lab ortamında mikroorganizmaya etkili olarak değerlendirilen antimikrobiyal ajan; dokudaki oksijen basıncı, pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamama konağa ait nedenlerle tedavide etki göstermeyebilir.
- Örn: 1. kuşak sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil, vd.) kan-beyin bariyerini geçemedikleri için etkene karşı etkili bulunsalar da menenjit tedavisinde kullanılamazlar.

C)-Kazanılmış Direnç

- Bakterinin genetik yapısındaki değişimlere bağlı olarak, önceden duyarlı olduğu bir antimikrobiyal ajandan genetiğinde (DNA) meydana gelen değişmelere bağlı olarak artık etkilenmemesidir.
- *** Günümüzde antimikrobiyal direncin en önemli mekanizmasını oluşturmaktadır.

Kazanılmış direnç mekanizmaları

1. İlacın hedefinde değişiklik olması

- Penisilin bağlayan proteinlerin değişimi (β -laktamlara karşı direnç)
- Ribozomal hedefin değişimi (aminoglikozit, makrolit, linkozamitlere karşı direnç)
- Değişmiş enzimatik hedef (sulfonamid, trimetoprim, rifampin, kinolon)

2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktif veya modifiye edilmesi,

- β -laktamaz Aminoglikozid modifiye eden enzimler (asetilaz, adenilaz, fosforilaz) Kloramfenikol asetil transferaz

3. Hücreye giren veya biriken ilaç miktarının azalması

- a) Geçirgenliğin (permeabilite) azalması
- b) Antibiyotiğin alım ve transport sisteminin zayıflığı veya yokluğu
- c) Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması

4. Antimikrobik maddenin etkisinin sonuçlarını önlemek ilaç hedefi veya yarışıcı substratların aşırı oluşumu (sulfonamid, trimetoprim)

5. Tolerans (bakterisid etki gösterebilen dozun inhibe edici dozdan normale göre çok yüksek olması)

C)-Kazanılmış Direnç

1- Kromozomal mutasyonlar:

- Değişiklik, kromozomal DNA'da sıralı bulunan genlerde olur (spontan).
- Hücrede belli işlevden sorumlu olan gende değişiklik olunca onun yönettiği işlevde değişir.
- Bir mo. ya bir antimikrobiyalin etkili olma mekanizmasını yöneten genlerin mutasyonla değişmesi o mo. da o antimikrobiyale karşı direncin oluşmasına yol açar.
- Örn: ilacın bağlandığı reseptörün yapısı değişir yada yeni bir reseptör oluşur.

Kromozomal mutasyonla gelişen direnç başka türden bakterilere yayılmadığından ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişebilip üremesi kısıtlanabileceğinden dolayı plazmidle oluşan dirence göre daha seyrek görülür.

Kromozomal mutasyonla gelişip klinik öneme sahip direnç örnekleri şunlardır:

Rifampin, izoniazid, kinolon direnci ile stafilokoklarda metisilin direnci.

C)-Kazanılmış Direnç 2- Kromozom dışı yapılar ile

Üzerlerinde ilaçlara karşı direnç genlerini taşıyan direnç yapıları;

plazmidler, transpozonlar, insersiyon dizileri

aktarıldıkları mo.ya bir/birden çok antimikrobiyale karşı dirençli olma özelliğini kazandırırılar.

C)-Kazanılmış Direnç

2- Kromozom dışı yapılar ile

■ Bakterilerde genlerin aktarım yolları:

a-Transduksiyon (bakteriyofaj yolu ile)

b-Konjugasyon (F plazmidi ile)

c-Transpozon (çıplak DNA transferi)

Direnç plazmidleri diğer duyarlı bakterilere;

- **transdüksiyon** (direnç plazmidleri bakteriyofajlarla birleşir ve bakteriyofajlar bu direnç genlerini taşıyarak diğer bakterilere aktarır, örnek olarak β -laktamaz geninin duyarlı stafilokoklara aktarımı, salmonella'larda direnç aktarımı),
- **transformasyon** (diğer bakterilerin lizisiyle ortama dökülen plazmidler veya DNA kırıntıları duyarlı başka bakteriler tarafından alınır)
- **konjugasyon** (temasla oluşan sitoplazma köprüsü aracılığı ile R-plazmidleri dirençli bakteriden duyarlıya geçer) olaylarıyla geçerek direnç gen paketini aktarır ve böylece direncin yayılmasına neden olur.

Plazmidlere bağlı direnç bulaşıcıdır ve genellikle antibiyotiği inaktive eden veya bakterinin geçirgenliğini değiştiren enzimler ile oluşmaktadır.

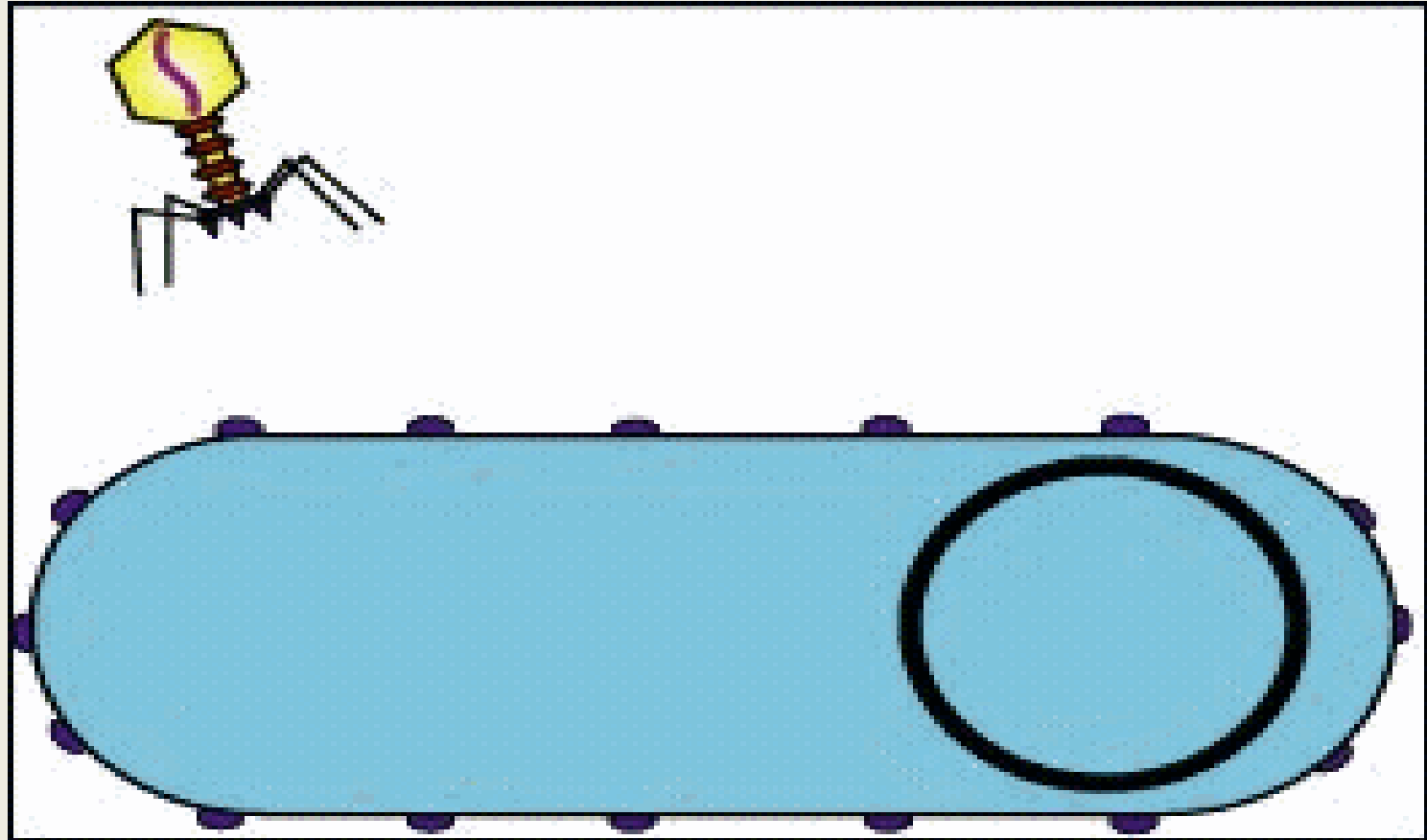
C)-Kazanılmış Direnç

2- Kromozom dışı yapılar ile

a)-Transduksiyon:

Bakteriyofaj yolu ile direnç plazmidlerinin/genlerinin aktarılması olayıdır.

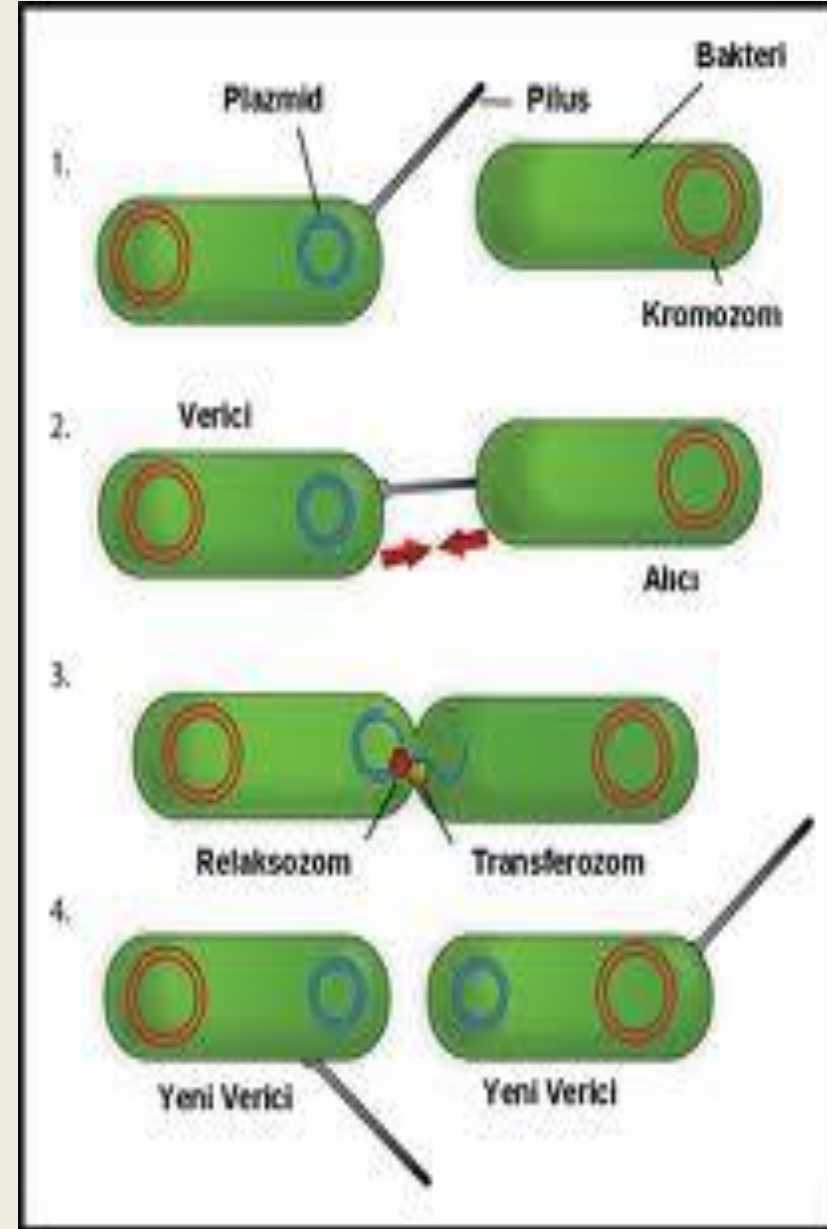
Daha çok **Gram pozitif** bakterilerde görülür. Tetrasiklin, kloramfenikol, beta laktam grubu antibiyotikler, neomisin, kanamisin gibi aminoglikozitler ve pek çok dezenfektana karşı direnç kazanılabilir.



C)-Kazanılmış Direnç 2- Kromozom dışı yapılar ile

b)-Konjugasyon (F pilusu ile):

İki bakterinin birleşerek aralarında oluşan köprüden plazmidlerin bakteriden bakteriye geçmesi şeklinde olur.



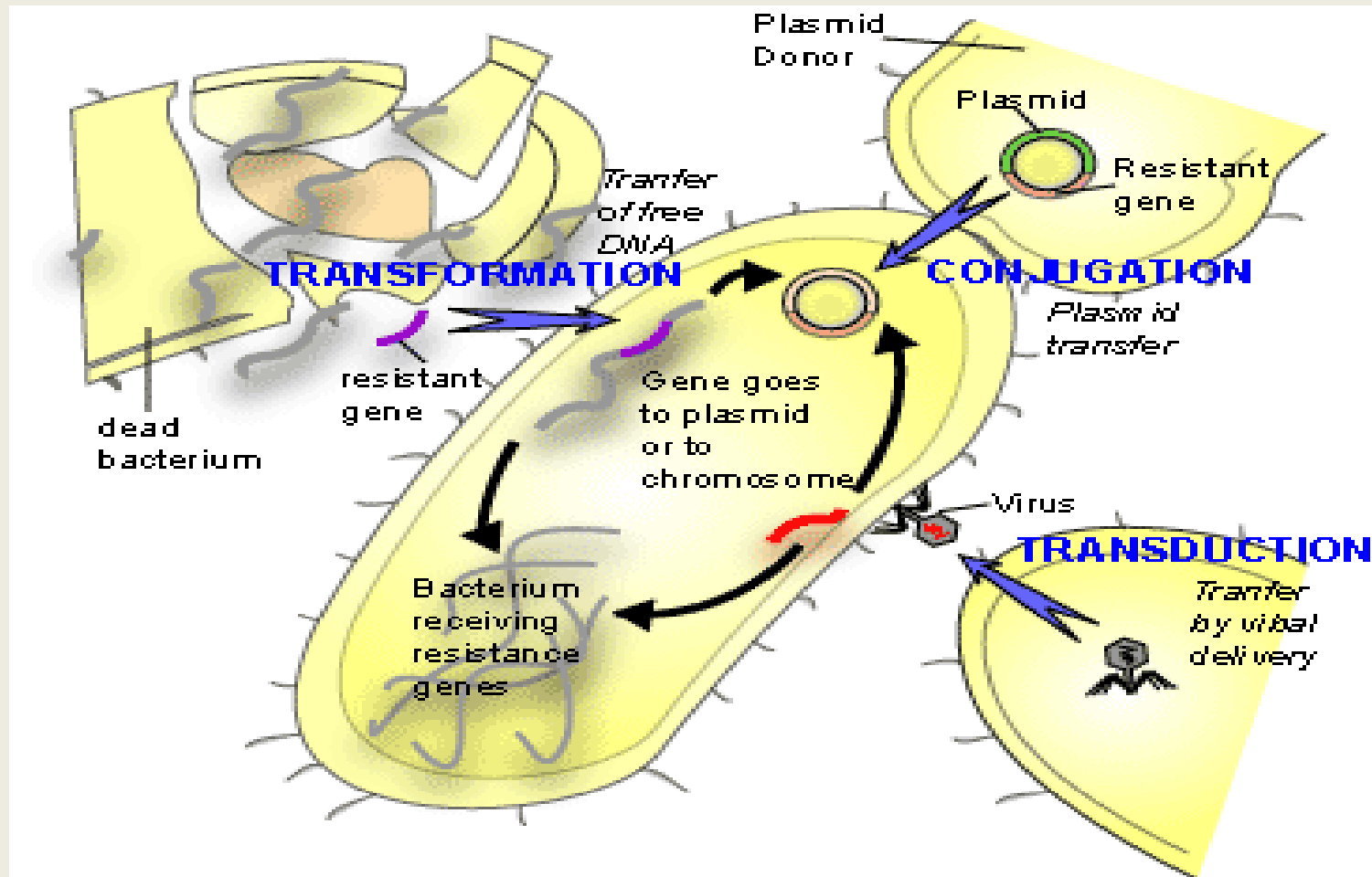
C)-Kazanılmış Direnç

2- Kromozom dışı yapılar ile

c)Transformasyon:

Ortamda ikinci bir canlı hücre yada bakteriyofaj aracılığı bulunmaksızın verici hücre tarafından ortama bırakılmış erimiş DNA'nın alıcı hücre tarafından alınarak yenibileşen (rekombinant) hücreler oluşmasına denir.

Kazanılmış direnç gelişimindeki genetik mekanizmalar



Vücuttaki normal floranın plazmid transferine karşı bir koruma sağladığı belirtilmektedir.

Normal barsak florasının çoğunluğunu anaerop organizmaların oluşturduğu ve anaerop koşullarda plazmid transferinin inhibe edildiği, bu nedenle normal sağlıklı barsak florasının R-plazmidlerine karşı en iyi savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir.

Transpozonlara Bağlı Direnç:

- Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine (kromozomdan plazmide, plazmidden kromozoma) geçebilen DNA dizileridir (sıçrayıcı gen).
- Plazmidden farklı olarak bağımsız olarak replike olamazlar.
- Ampisilin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim karşı direnç gelişiminden sorumludurlar.

İntegron:

- Bazı transpozon veya plazmidlerde bulunan genetik yapılar olup yeni genlerin kazanılmasından sorumludurlar.
- Özellikle çok kısa süre içerisinde çok ilaca dirençli kökenlerin ortaya çıkıp yayılışında integronların rolü vardır.
- R plazmidleri ve transpozonlar sadece aynı tür bakteriler arasında değil, başka türden bakterilere de geçerler.
- Örnek olarak gonokoklarda pensilinaz yapımını yöneten plazmidlerin Haemophilus influenza'ya, Shigella cinsi bakterilerde tetrasiklin, kloramfenikol, streptomisin ve ampisilin direncinden sorumlu plazmidin E.coli'ye geçişi verilebilir.

R plazmidleri ve transpozonların etkisiyle şu değişimler sonucu direnç gelişir:

1. Antimikrobik maddeyi parçalayan enzim oluşturulması
(beta-laktamazlar, kloramfenikol asetil transferaz, aminoglikozitleri asetilasyona, nukleotidilasyona ve fosforilasyona uğratan enzimler)

2. Hücre çeperi geçirgenliğinin bozulması: Gram-negatif bakterilerde lipoprotein dış tabaka nedeniyle bunlarda daha sık görülür. Dirençli kökenlerde porusları oluşturan porin proteinlerin sentezi bozulmuştur.

3. İlacın hücreden dışarı atılması yani pompalanması (efflux) hızlanabilir (tetrasiklinlere direnç gelişiminin bir yolu da budur)

4. İlacın ortamdan alınışı (uptake) azalır.

5. İlacın hücre içindeki etki yerine bağlanması azalır.

C-Kazanılmış direnç

3)-Çapraz direnç:

- Bir kemoterapötik maddeyi karşı direnç kazanmış mo.ların aynı veya benzer mekanizma ile etki eden başka bir antimikrobiyale direnç kazanmaları haline denir.
- Kimyasal yapı bakımından birbirine çok yakın antimikrobiyaller arasında olabileceği gibi:polimixin B-kolistin; neomisin-kanamycin vb...
- Farklı yapıda iki antimikrobik arasında da olabilir:eritromisin-linkomisin

Mikroorganizmanın yapısı ve etkisi farklı bir çok antimikrobik maddeye karşı dirençli hale gelmesi durumuna çok ilaca dirençlilik (multiple-drug resistance) denir.

TB'dan öldü

Tutankhamun 1358-1340 B.C.



Eleanor Roosevelt 1884-1962



Anton Chekov 1860-1904



Frederic Chopin 1810-1849



George Orwell 1903-1950



Franz Kafka 1883-1924



Jane Austen 1775-1817



Vivien Leigh 1913-1967



D. H. Lawrence 1885-1930



Moliere, Voltaire, Balzac, Stravinsky...

TB geçirdi



Mandela



Tom Jones



Tina Turner



Cat Stevens



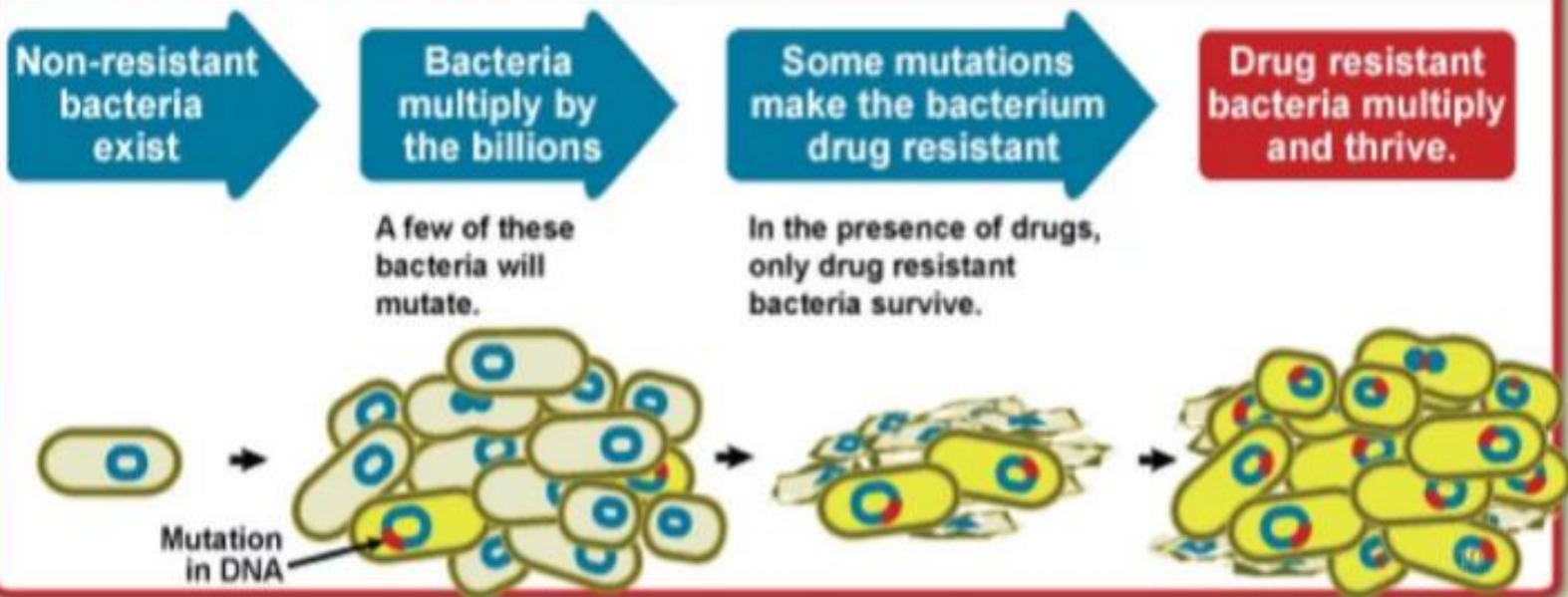
Carlos Santana



TB



Genetic Mutation Causes Drug Resistance



Tolerans

Tolerans; bir antimikrobik madenin in vitro testlerde minimal bakterisidal konsantrasyonunun (MBK) artması sonucu MBK/MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) oranının 32'nin üstüne çıkışını ifade eder; bu oran normalde 2-4'tür.

Toleransa, *S. aureus* ve bazı streptokoklar örnek olarak verilebilir.

Sonuçta ilgili antibiyotikle bakterinin üremesi durduğu halde bakteri bu ilaçların öldürücü ve eritici etkisine direnç göstermektedir.

Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

1.İlacın hedefinde değişiklik olması:

Penisilin bağlayan proteinlerin değişimi (β -laktamlara karşı direnç)

Ribozomal hedefin değişimi (aminoglikozit, makrolit, linkozamit)

Değişmiş enzimatik hedef (sulfonamid, trimetoprim, rifampin, kinolon)

2.Sentezlenen enzimle ilacın inaktive veya modifiye edilmesi:

β -laktamaz enzimi

Aminoglikozid modifiye eden enzimler (asetilaz, adenilaz, fosforilaz)

Kloramfenikol modifiye eden enzimler (kloramfenikol asetil transferaz)

3.Hücreye giren veya biriken ilaç miktarının azalması:

a. Hücresel zar/duvar geçirgenliğinin (permeabilite) azalması

b. Antibiyotiğin alım ve transport sisteminin zayıflığı veya yokluğu

c. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması

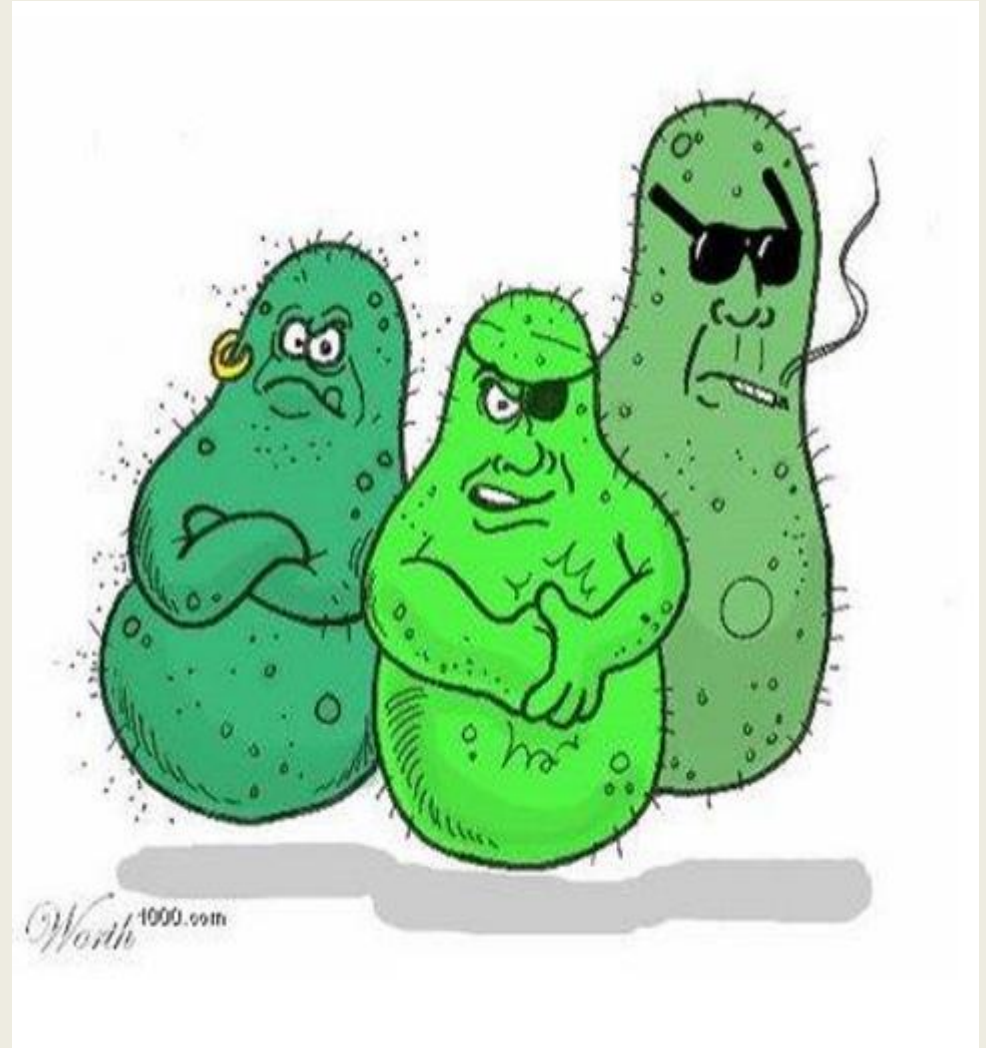
4.Antimikrobik maddenin etkisini önlemek.

İlaç hedefi olan substratların aşırı oluşumu (sulfonamid,trimetoprim)

Mekanizma	Antibiyotik grubu	Örnekler
Enzimatik inaktivasyon	β-laktamlar Aminoglikozidler	β-laktamazlar, penisilinazlar, sefalosporinazlar karbepenamazlar Gm(+) ve Gm(-) bakterilerin Ag-modifiye edici enzimler (adenilaz, fosforilaz, asetilaz)
Reseptörlerin değişimi	β-laktamlar Ribozom değişimleri DNA-giraz değişimi Bakteri enzimlerinde değiş	PBP'lerde değişim Tetrasiklin, eritromisin, aminoglikoz Kinolonlar, Sulfametaksazol, trimetoprim
Antibiyotik transportunun değişimi	Dış membran porinler değişme Bakteri hücrelerinden aktif transport	Gm(-)lerde ;azalmış influx Gm(-) bakterilerde aminoglikozidler; azalmış influx Tetrasiklinler, eritromisin; efluks

Hayatın kaçınılmaz gerçekleri

1. ÖLÜM
2. VERGİLER
3. ANTİBİYOTİK DİRENCİ



Son sözü mikroplar söyler
Louis Pasteur



.. It is the microbes that will have the last word"...
Louis Pasteur