

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
ΓΟΝΟΡΡΟΙΑ-ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΣ

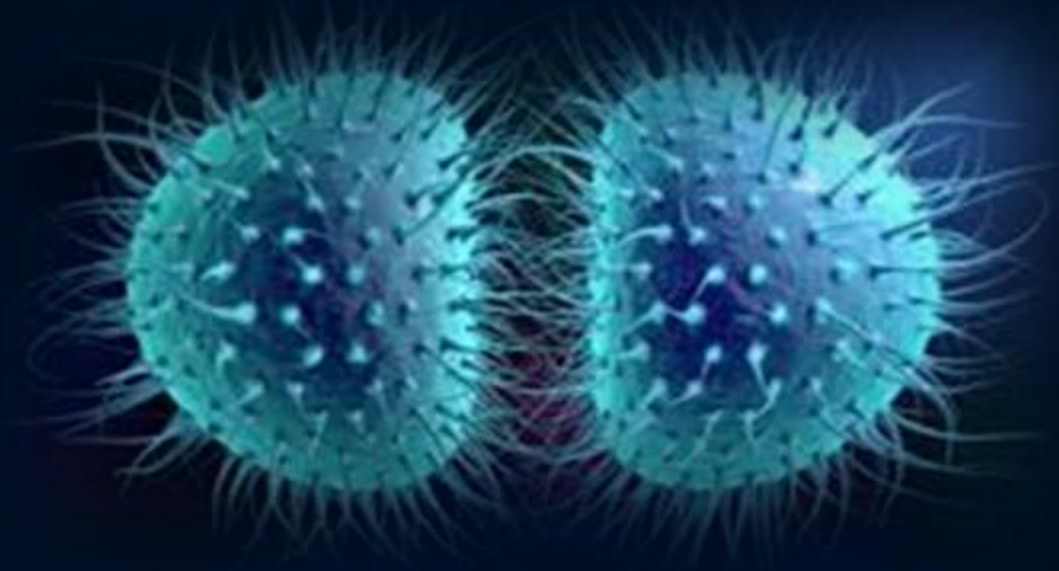
Ειρήνη Σιατραβάνη
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Γονοκόκκου
Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur

Σύντομη περιγραφή παρουσίασης

- ❑ Τι είναι ο γονόκοκκος
- ❑ Γονοκοκκικές λοιμώξεις
- ❑ Εργαστηριακή διάγνωση
- ❑ Τυποποίηση
- ❑ Θεραπεία
- ❑ Αντιγονορροικά αντιβιοτικά
- ❑ Επιδημιολογικά δεδομένα

ΓΟΝΟΡΡΟΙΑ Ή ΒΛΕΝΝΟΡΟΙΑ

Προκαλείται από τη *Neisseria Gonorrhoea*



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- Τομέας: Βακτήρια
- Φύλο: Proteobacteria
- Ομοταξία : Βήτα -πρωτεοβακτήρια
- Οικογένεια : Neisseriaceae
- Γένος Neisseria

Είδη: *N.gonorrhoeae*

N.meningitides

N.lactamica

N.polysacchareae

N.cinerea

N.flavescens

N.elongata

N.mucosa

N.subflava

N.sicca

- Γένος *Kingella* , *Moraxella*, *Eikenella*, *Simonsiella* & *Alysiella*.

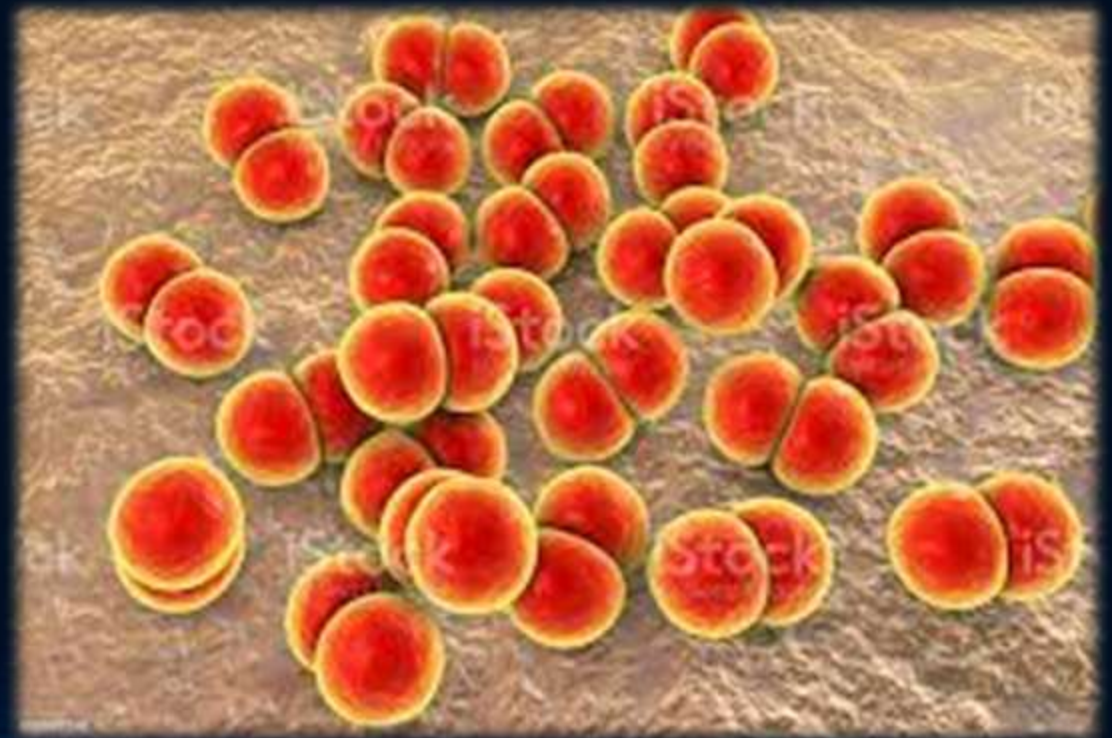
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- 2600 π.χ. περιγράφεται σε ιατρικό δοκίμιο από Κινέζο αυτοκράτορα.
- Περιγράφεται στην εποχή του Ιπποκράτη από τον ίδιο
- 130 μ.χ. ο Γαληνός δίνει το όνομα από τις λέξεις γόνος + ροή
- 1378 μ.χ. εμφανίζεται στην Ευρώπη με το όνομα clap
- 1879 μ.χ. οριστική διάκριση της γονόρροιας από τον Albert Neisser
- 1882 μ.χ. απομόνωση γονόκοκκου σε καλλιέργεια από τους Leistikow & Loffler.

Albert Neisser (1855-1916)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- Gram –αρνητικοί διπλόκοκκοι
- Σχήμα νεφροειδές με εφαπτόμενες τις επίπεδες ή κοίλες πλευρές
- Ακίνητοι
- Δεν παράγουν σπόρια
- Αερόβιοι
- Διάμετρο 0,8 – 1,0 μm
- Φέρουν ινίδια



ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΠΟΙΚΙΩΝ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

Κελοqq 1963

Ανάπτυξη σε διαυγές Άγαρ



T₁ & T₂

Μικρές
κυρτές
γυαλιστερές
φέρουν ινίδια



T₃ & T₄

μεγαλύτερες
επιππεδες
Δεν φέρουν
ινίδια

Swanson 1978

Βαθμός διαφάνειας



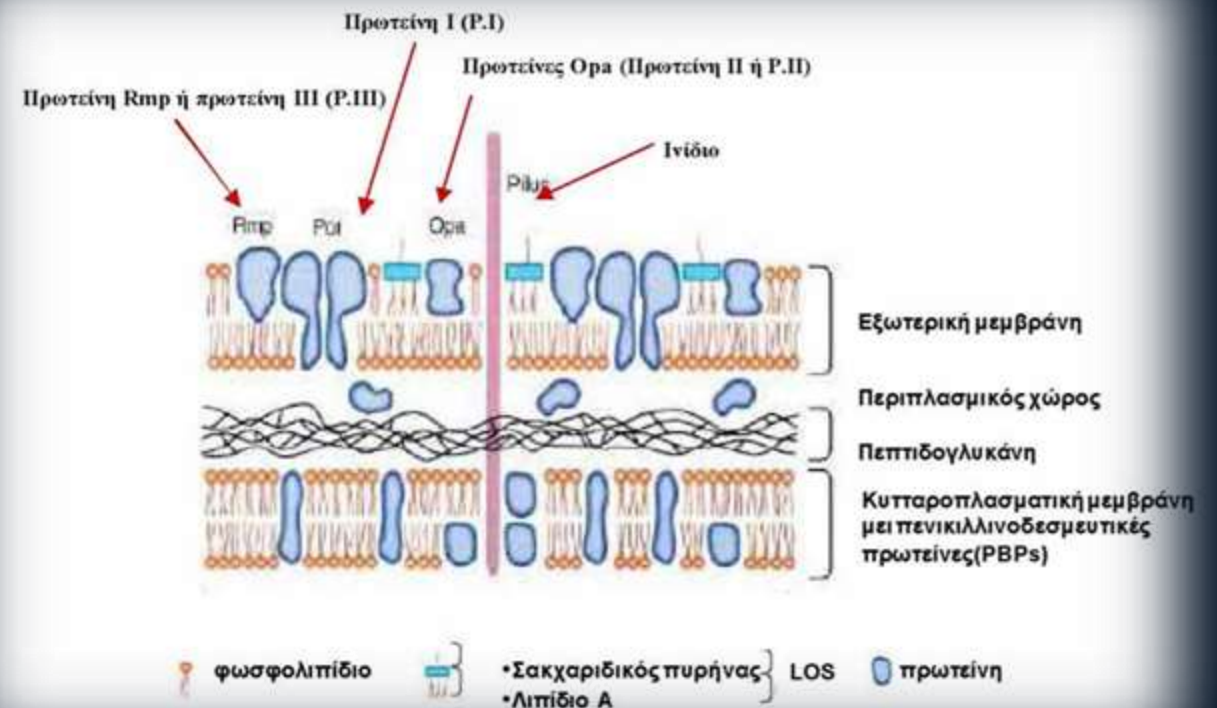
Αδιαφανείς
Σκούρες
Κοκκιώδης
Εκφράζουν τις
πρωτεΐνες Opa



Διαφανής,
απουσιάζουν
οι πρωτεΐνες
Opa

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΤΟΥ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- Τυπική δομή εξωτερικής μεμβράνης gram (-) βακτηρίου.
- Πρωτεΐνες
- Λιποολιγοσακχαρίτης(LOS)



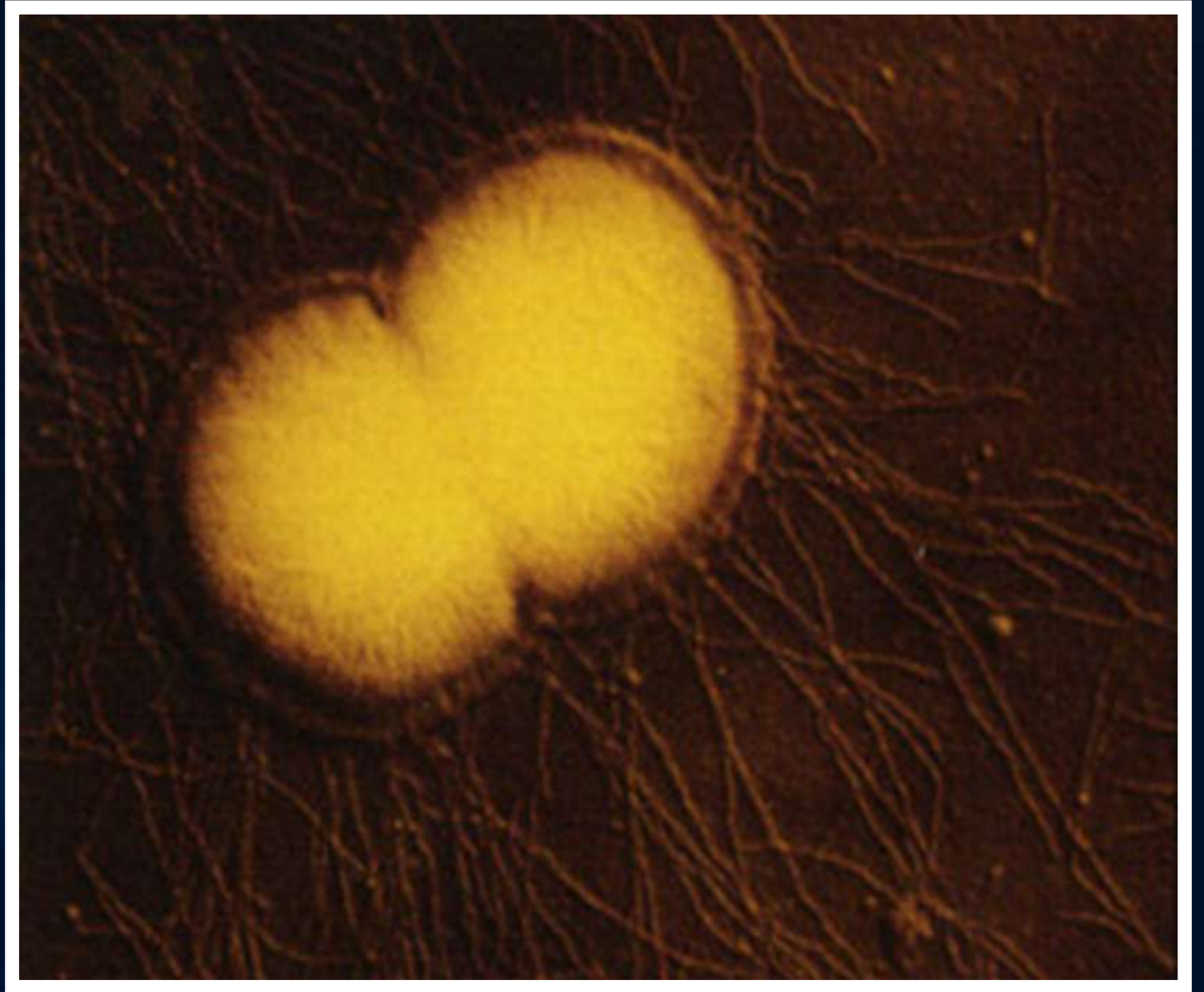
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- **Por** ή **πορίνες** (σχηματίζουν υδρόφιλους πόρους εγκάρσια της εξωτερικής μεμβράνης και λειτουργούν ως κανάλι εισόδου)
- **Opa** (εμπλέκονται στην προσκόλληση των γονόκοκκων στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή)
- **Rmp** (αναστέλλει τη βακτηριοκτόνο δράση του ανθρώπινου ορού)
- **H.8**(παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του γονόκοκκου)
- **Irp**(παράγονται κάτω από συνθήκες έλλειψης σιδήρου)
- **Ig a1**(μείωση της ανοσολογικής άμυνας του βλεννογόνου)

ΙΝΙΔΙΑ

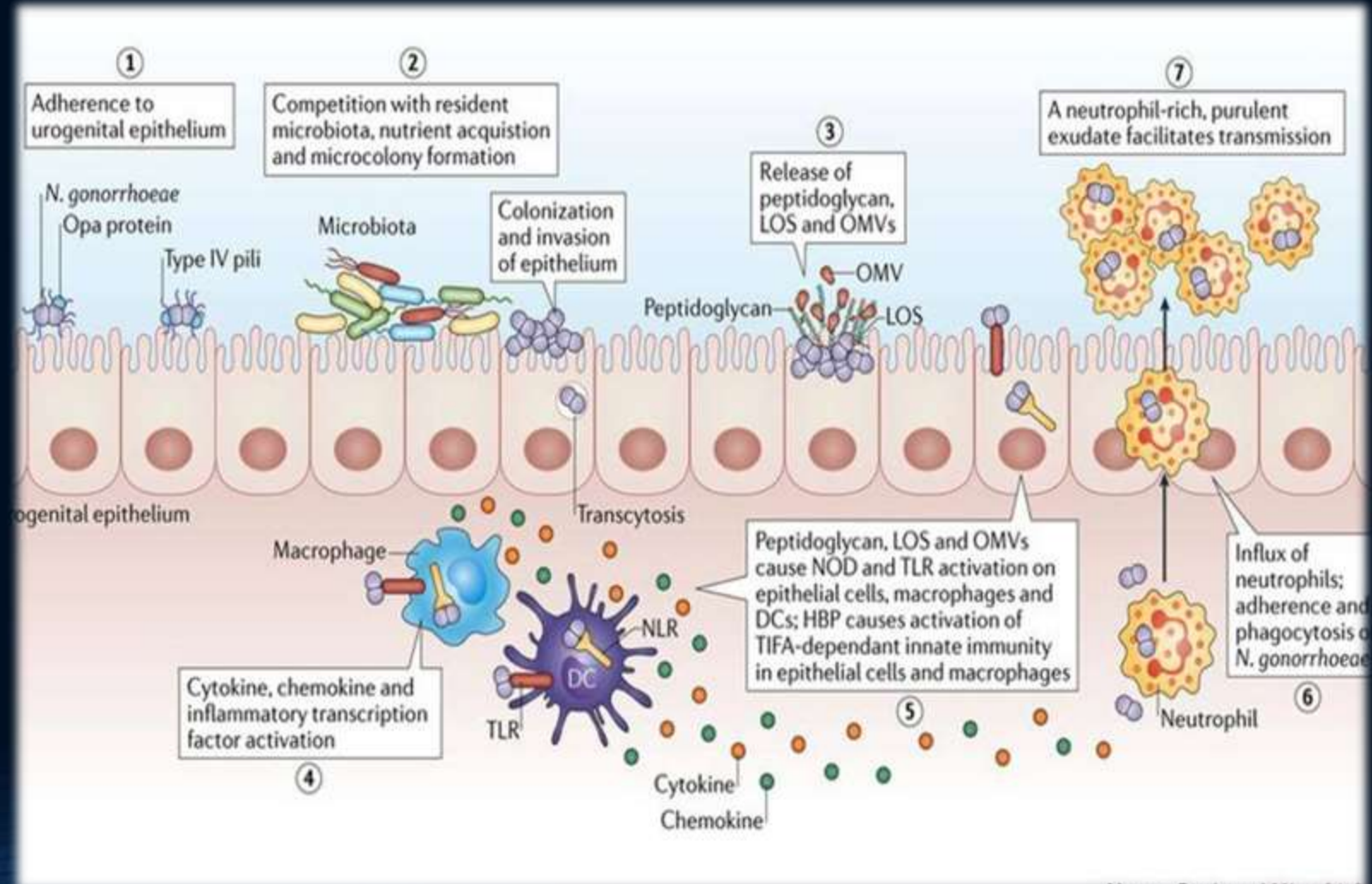
Τριχοειδικές δομές που χρησιμεύουν:

- Στην προσκόλληση προσβολή και βλάβη του ξενιστή
- Μεταφορά γενετικού υλικού
- Έχουν λοιμογόνο δράση



ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- ❑ Προσκόλληση στο ουρογεννητικό επιθήλιο.
- ❑ Ανταγωνισμός με μικροβιακή χλωρίδα, αποικισμός και εισβολή στο επιθήλιο.
- ❑ Απελευθέρωση θραυσμάτων πεπτιδογλυκάνης LOS και κυστίδια εξωτερικής μεμβράνης.
- ❑ ενεργοποίηση κυτοκινών και χημειοκινών καθώς και των φλεγμονωδών παραγόντων.
- ❑ Τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα φαγοκυτταρώνουν τα γονοκοκκικά κύτταρα.
- ❑ Κάποια γονοκοκκικά κύτταρα επιζούν και μεγαλώνουν μέσα στα πολυμορφοπύρρηνα σχηματίζοντας μολυσματικές μονάδες.



Γενετική του γονόκοκκου

Χρωμόσωμα

- Μέγεθος: 980MDa (1/3 του χρωμοσώματος του E.coli)
- Σύσταση: 50 % G,C.

Γενετική ομολογία 80% με τη Neisseria της μηνιγγίτιδας και μικρότερη με τις άλλες ναισέριες <5% με στελέχη διαφορετικού γένους.

Πλασμίδια :

- ενδογενή συζευτικό (24,5Mda) και το κρυπτικό (2,6 Mda)
- Επίκτητα πλασμίδια αντοχής στην πενικιλίνη ή /και στην τετρακυκλίνη

Γενετική ετερογένεια

- ❑ Φυσική ικανότητα ανταλλαγής γενετικού υλικού
 - Βακτηριακή σύζευξη(μεταφορά πλασμιδιακού DNA)
 - Γενετική μεταμόρφωση
- ❑ Απαγόρευση τροποποίηση (προστασία από ετερόλογο DNA)
 - Περιοριστικές ενδονουκλεάσες (Ngo I ,Ngoll, NgoIII)
Μεθυλίωση κυτοσίνης /αδενοσίνης σε κάποια στελέχη

ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Άνδρες
- Γυναίκες
- Κοινές και στα δύο φύλα
- Παιδιά
- Νεογνά

ΓΟΝΟΚΟΚΚΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

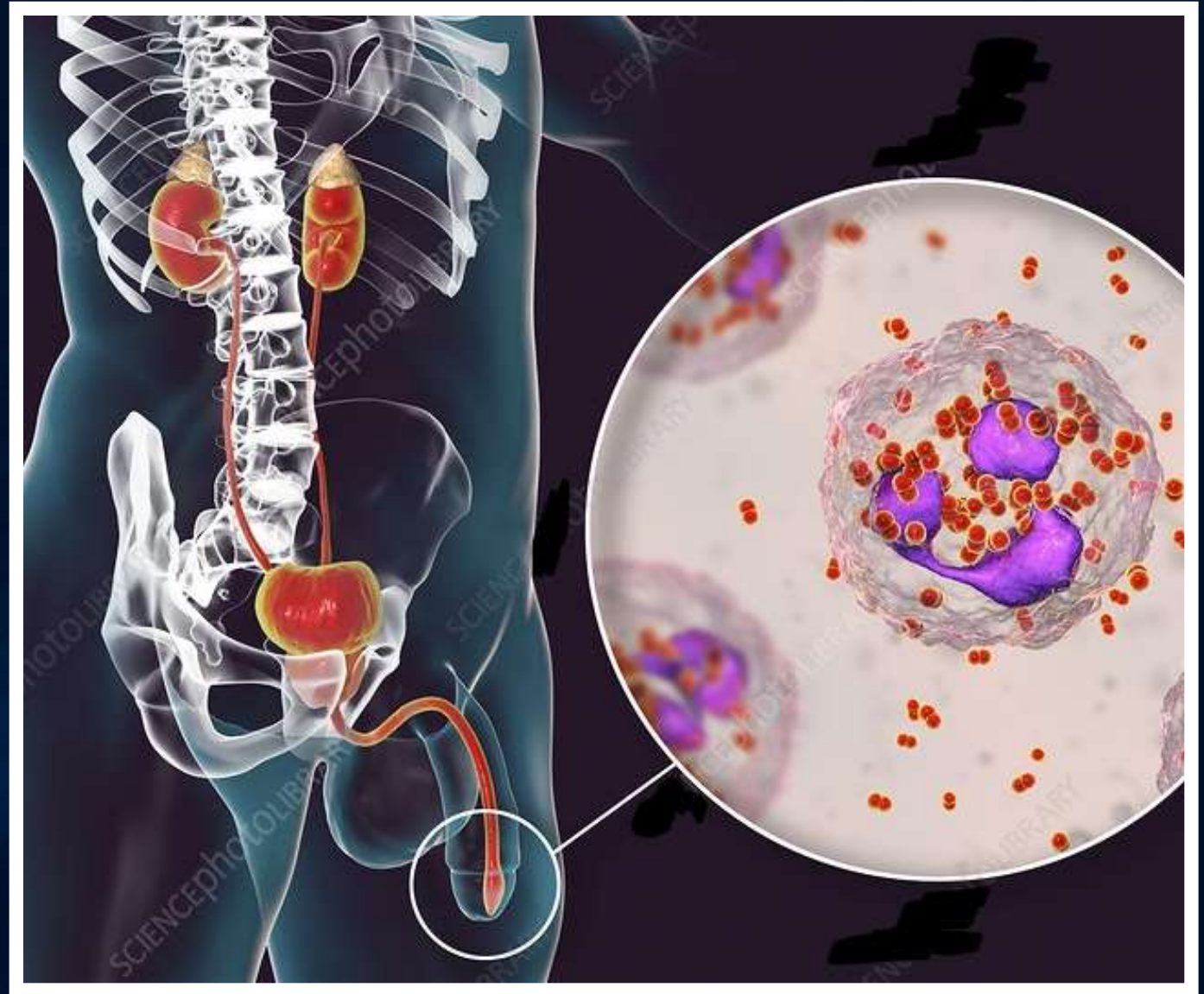
ΑΝΔΡΕΣ

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ

- ουρηθρίτις
- παραουρηθραίων πόρων
- αδένων του Tyson (σπάνια)
- μεσαίας ραφής (σπάνια)

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- προστατίτις
- περιουρηθρικό απόστημα
- ουρηθρική στένωση
- επιδιδυμίτις
- φλεγμονή κυστικού τριγώνου



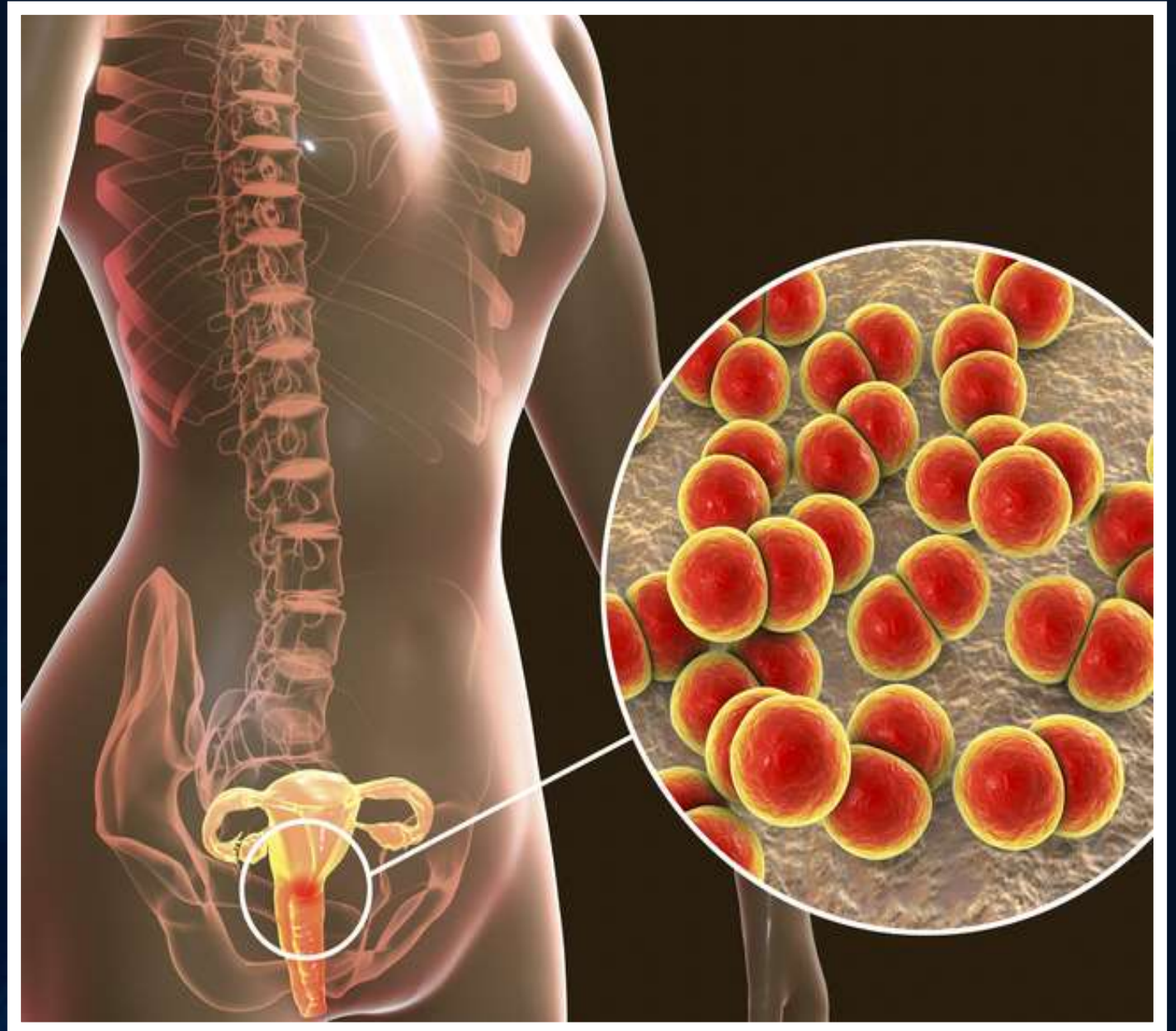
ΓΥΝΑΙΚΕΣ

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ

- ουρηθρίτις
- τραχηλίτις
- βαρθολινίτις

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- πυελική φλεγμονή
- στειρότητα
- έκτοπη κύηση
- περιηπατίτις (σπάνια)



ΚΟΙΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ ΦΥΛΑ

- Πρωκτίτιδα
- Φαρυγγίτιδα
- αρθρίτιδα
- Σηψαιμία

ΣΠΑΝΙΕΣ

- ενδοκαρδίτιδα
- μηνιγγίτιδα
- επιπεφυκίτιδα



ΠΑΙΔΙΑ-ΝΕΟΓΝΑ

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ

- αιδοιοκολπίτις
- νεογνική οφθαλμία

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Συστημικές επιπλοκές



Εργαστηριακή Διάγνωση

- Χρώση Gram
- Συνθήκες ανάπτυξης γονοκόκκου
- Θρεπτικά υλικά
- Καλλιέργεια Γονοκόκκου
- Προσεγγιστική ταυτοποίηση
- Βιοχημική ταυτοποίηση
- Μοριακή Ανίχνευση

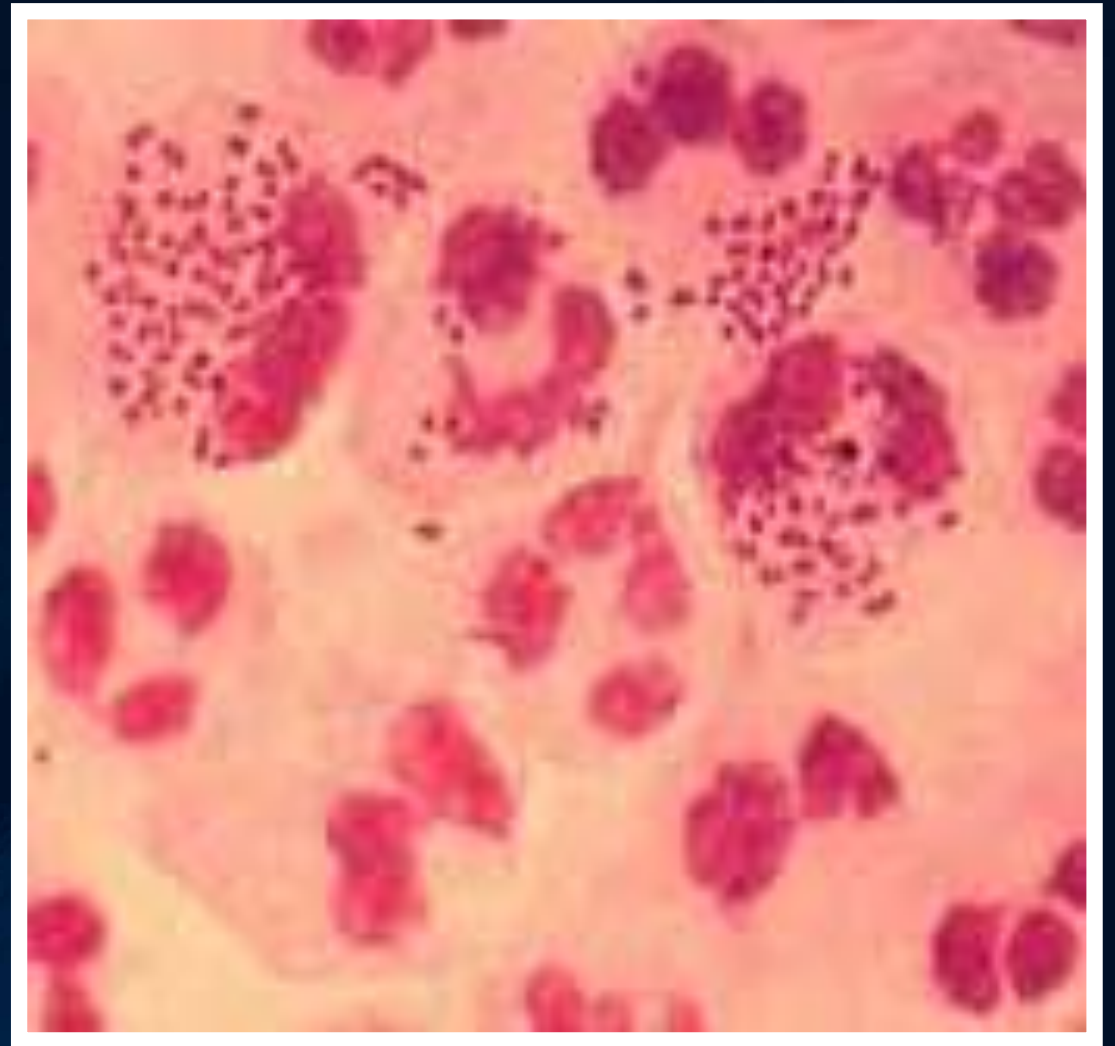
*ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΓΟΝΟΚΚΟΚΟΥ-ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ*

ΧΡΩΣΗ GRAM

Χρώση Gram, η ευρύτερη χρησιμοποιούμενη μέθοδος

Παρατήρηση ενδοκυττάρων κόκκων

- Άμεση
- Υψηλή ευαισθησία στα ουρηθρικά επιχρίσματα



ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- Αυστηρά αερόβιο βακτήριο
- Θερμοκρασία 35-37 °C
- Απαίτηση για CO₂, 3-5% (έναρξη αύξησης)
- Ευαισθησία στην ξηρασία (απαίτηση για υγρασία 70%)
- Ευπάθεια στις χαμηλές θερμοκρασίες (ποτέ φύλαξη σε ψυγείο)

ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

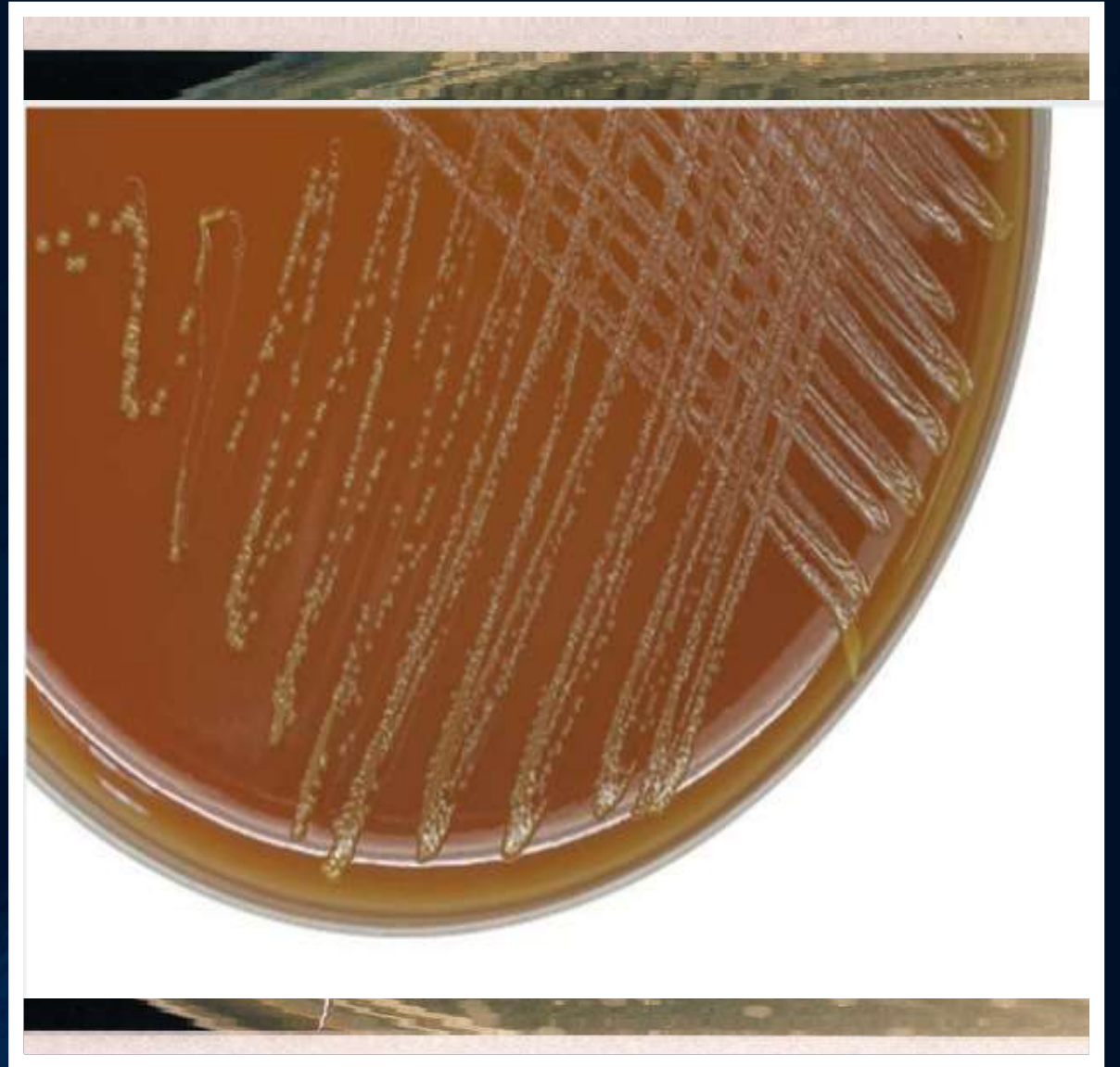
- Πηγή άνθρακα: γλυκόζη (διαφοροποίηση από άλλες ναϊσσέριες)
- Πηγή αζώτου: πεπτίδια, γλουταμίνη, άλλα αμινοξέα
- Απαίτηση για κυστίνη ή κυστεΐνη (διαφορά από μηνιγγιτιδόκοκκο)
- Ποικιλία αυξοτροφικών απαιτήσεων (αρχή αυξοτυπίας)
- Αναστολή αύξησης από λιπαρά οξέα, βαρέα μέταλλα κ.ά. (ανάγκη προσθήκης προσροφητικών ουσιών στα καλλιεργητικά υλικά)
- Σύνηθες θρεπτικό υλικό για την ανάπτυξη του γονόκοκκου είναι το τροποποιημένο Thayer Martin όπως και το GC άγαρ με προσθήκη κατάλληλων αντιβιοτικών.

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

- Καλλιέργεια 24-48h σε ειδικές συνθήκες.
- Μορφολογία αποικίας
- Αντίδραση οξειδάσης

(οξείδωση φαινυλενοδιαμίνης από κυτόχρωμα C)

Ευαισθησία καλλιέργειας: >95% σε ουρηθρικά, 85% σε τραχηλικά



ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΤΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΔΑΣΗΣ



ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ H₂O₂ 30%



ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Ο μεταβολισμός των σακχάρων διακρίνει την *Neisseria gonorrhoeae* από τις άλλες ναισσέριες.

Κάθε είδος του γένους παρουσιάζει ένα χαρακτηριστικό φάσμα μεταβολισμού των σακχάρων.



ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ (NAATs)

Ανίχνευση DNA ή RNA γονόκοκκου στα κλινικά δείγματα

Πλεονεκτήματα

- Ταχύτητα
- υψηλή ευαισθησία

Μειονεκτήματα

- παράκαμψη της καλλιέργειας
- ▶ μη-απομόνωση γονόκοκκου
- ▶ έλλειψη στοιχείων για την αντοχή στα αντιβιοτικά

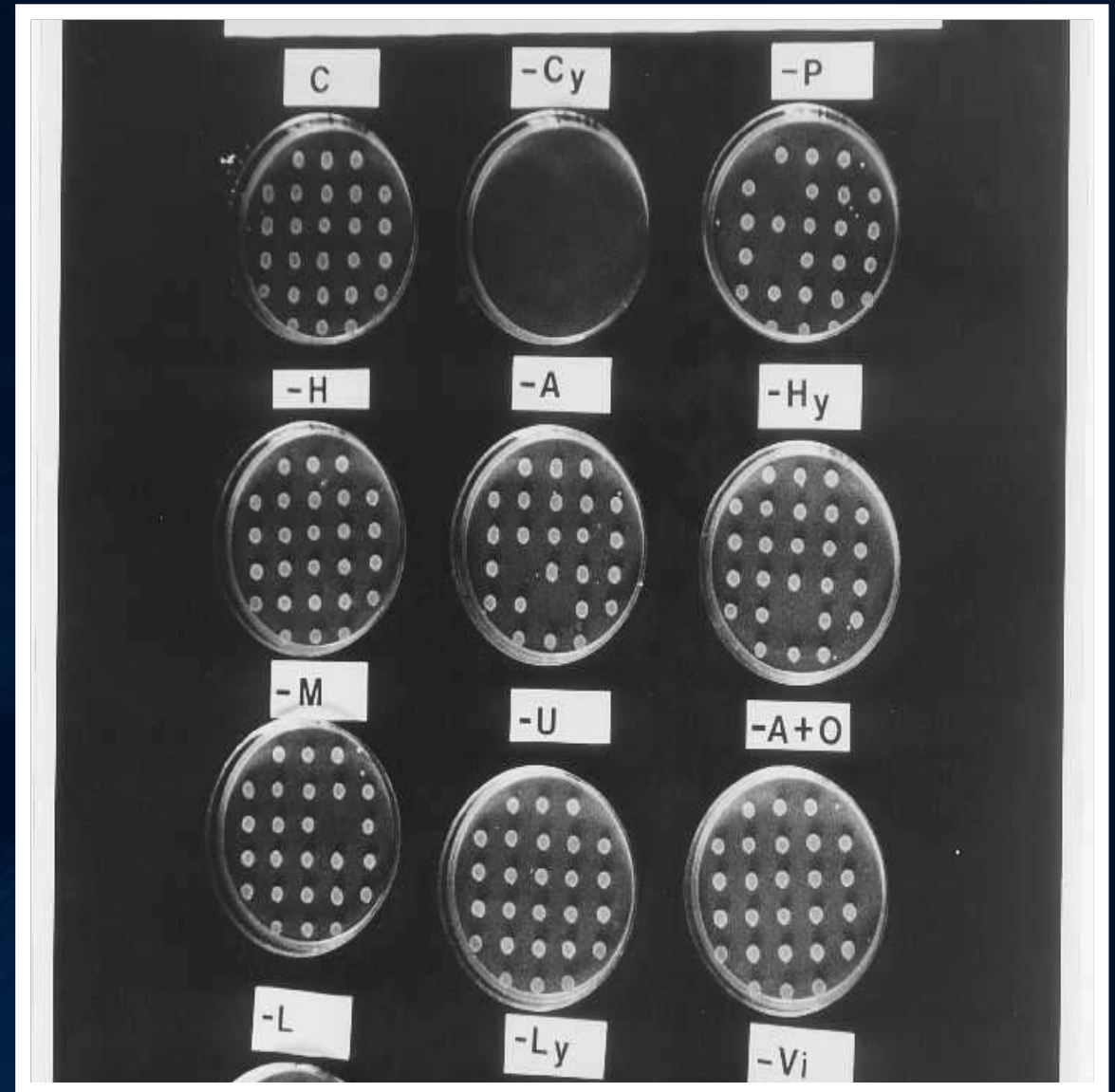
ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ

- Αυξοτυπία
- Οροτυπικός έλεγχος
- Τυποποίηση πλασμιδίων
- Ηλεκτροφόρηση παλλόμενου πεδίου (PFGE)
- Ανάλυση αλληλουχίας πολυποίκιλων ανταγωνικών τόπων (NG-MAST)
- Πολυτοπική ανάλυση αλληλουχίας (MLST)
- Ανάλυση αλληλουχίας νέας γενιάς (NGS)

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ *Neisseria gonorrhoeae*

ΑΥΞΟΤΥΠΙΑ

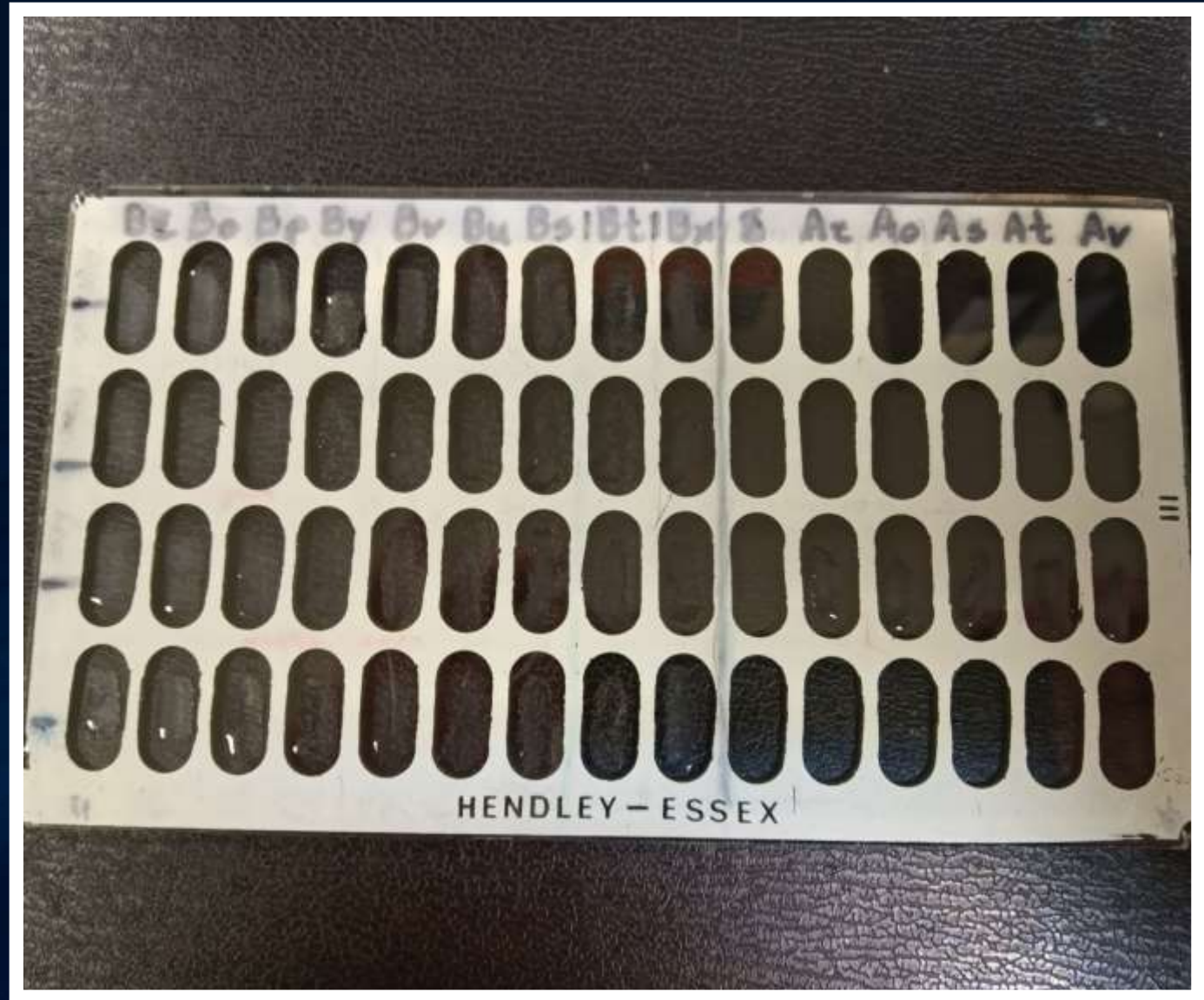
- Διακρίνει τα στελέχη σε τύπους από τις διαφορές των τροφικών τους απαιτήσεων.
- Φαινοτυπική μέθοδος τυποποίησης.
- Έχει σχετικά χαμηλή διακριτική ικανότητα.
- Παλαιότερη μέθοδος δεν χρησιμοποιείται πλέον.



ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ

Βασίζεται στη αντιγονική ετερογένεια της κύριας πρωτεΐνης της εξωτερικής μεμβράνης του γονόκοκκου.

- Υψηλή διακριτική ικανότητα
- Ταχύτητα
- Χαμηλό κόστος
- Δεν απαιτεί προηγμένο εξοπλισμό.



Ανάλυση πλασμιδιακού περιεχομένου

Δικρίνει τα στελέχη μεταξύ τους ανάλογα με τον αριθμό των πλασμιδίων που φιλοξενούν.

Ενδογενή πλασμίδια γονοκόκκου :

- Συζευτικό ανάλογα με τον τύπο των στελεχών.
- Κρυπτικό >95% των στελεχών.
- Επίκτητα πλασμίδια, είναι τα πλασμίδια αντοχής στα αντιβιοτικά.

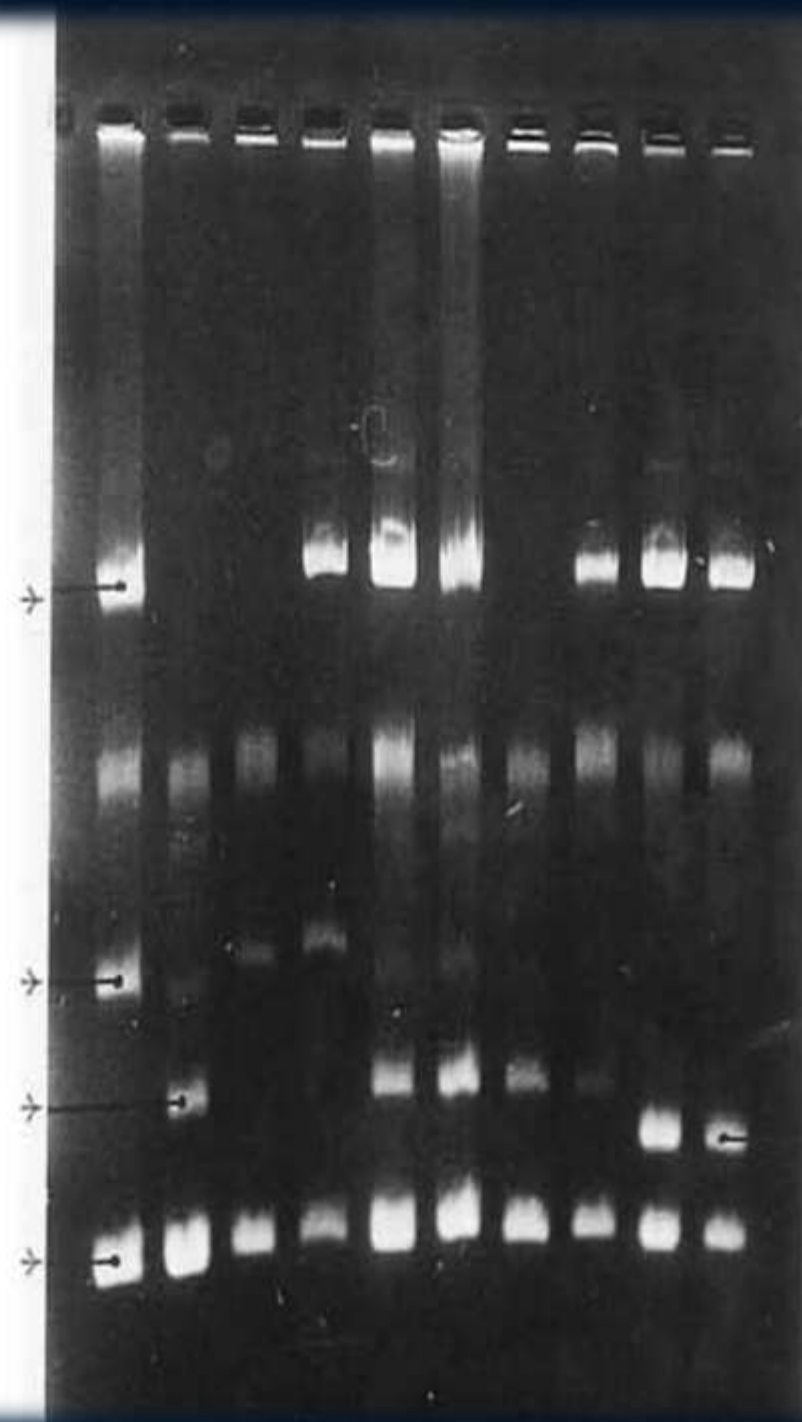
συζευτικό
(ενδογενές, συζευτικό) →
(24,5 MDa)

Χρωμοσωματικό DNA →

ασιατικού τύπου
Pen-R (4,5 Mda) →

αφρικανικού τύπου
Pen-R (3,2 Mda) →

κρυπτικό →
(ενδογενές, 2,6 Mda)

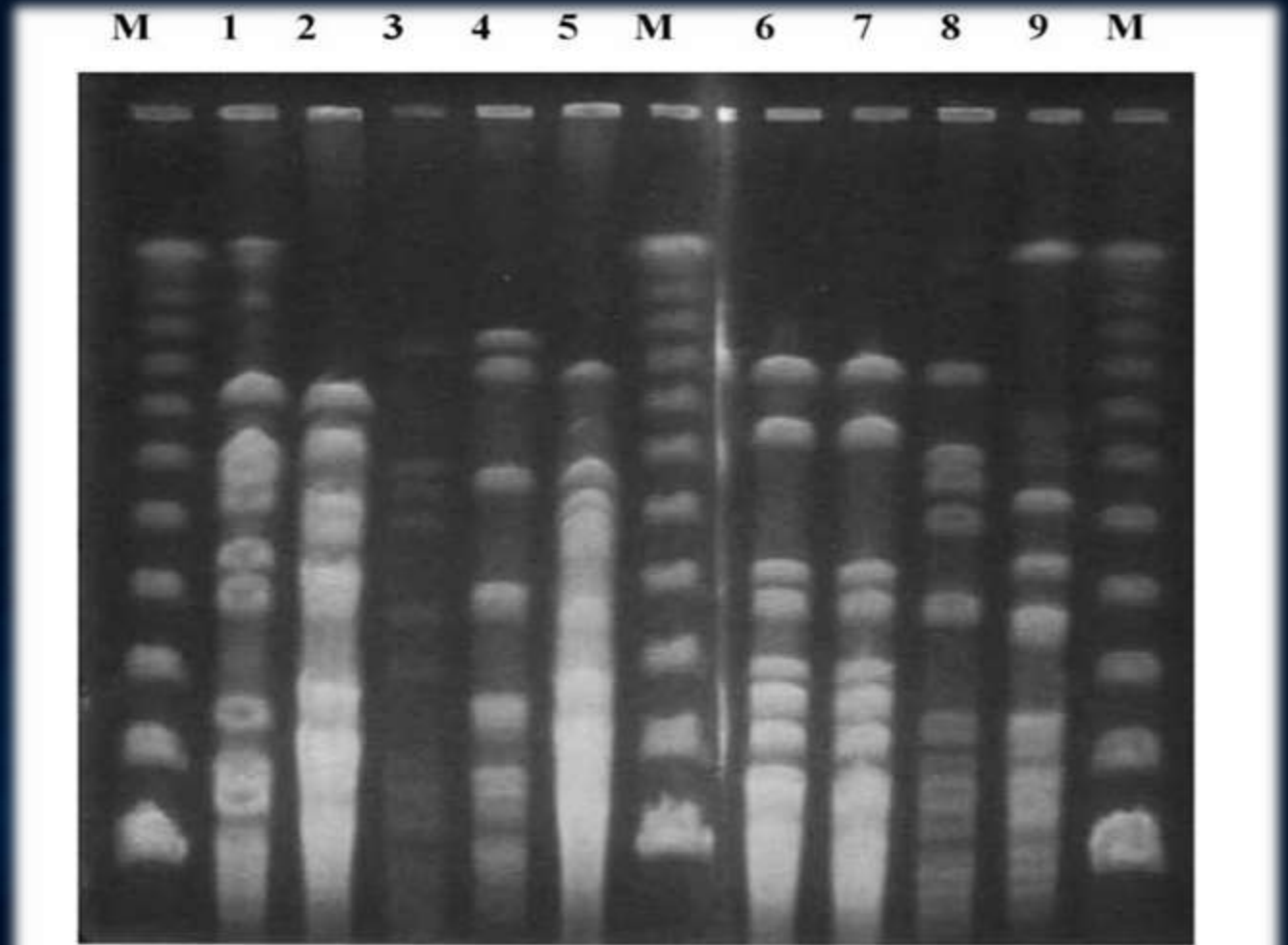


← Tet-M
συζευτικό
(25,2 MDa)

← 5 Τύπου Rio
Pen-R(2,9 MDa)

ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΠΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΠΕΔΙΟΥ (PFGE)

Με τη χρήση περιοριστικών ενζύμων μεγάλα τμήματα DNA διαχωρίζονται σε πήκτωμα αγαρόζης με την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου εναλλασσόμενου προσανατολισμού.



PFGE. αντιπροσωπευτικών TRNG στελεχών (1-9). Στις διαδρομές 6 & 7, τα δύο μοναδικά TRNG στελέχη που είχαν πανομοιότυπους SpeI παλσότυπους. M: DNA ladder, 8200, 3500, 2700, 1700, 800, 500 bp.

Ανάλυση Αλληλουχίας Πολυποίκιλων Αντιγονικών Τόπων NG-MAST

- Βασίζεται στην γενετική ανάλυση δυο υπερμεταβλητών γονιδίων (*porB*, *tbpB*)
- Κατάλληλη για αναζήτηση συγγένειας (κλωνικότητας) στελεχών που απομονώνονται με μικρή χρονική απόσταση.
- Δίνει πληροφορίες και για όμοια στελέχη που δεν έχουν αλλάξει το γενετικό τους υλικό ακόμα και σε βάθος χρόνου.
- Υψηλή διακριτική ικανότητα και επαναληψιμότητα.
- Μέθοδος σχετικά προσιτή σε πολλά εργαστήρια αναφοράς.
- Συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ εργαστηρίων.

Πολυτοπική Ανάλυση Αλληλουχίας (MLST)

- Βασίζεται στη γενετική ανάλυση του DNA εσωτερικών περιοχών επτά συντηρημένων γονιδίων (housekeeping)
- Κάθε στέλεχος αποκτά έναν τύπο MLST .
- Συγκρίνονται οι MLST τύποι όλων των εργαστηρίων σε μία βάση δεδομένων.

Είναι μέθοδος που :

- Έχει ως στόχο την εκτίμηση των φυλογενετικών σχέσεων μεταξύ στελεχών.
- Επιδημιολογική παρακολούθηση της διασποράς των στελεχών.
- Ανάλυση πληθυσμών γονόκοκκου
- Υψηλή διακριτική ικανότητα.

Αλληλούχιση Νέας Γενιάς (NGS)

Νέα μέθοδος γενωμικού χαρακτηρισμού στελεχών

- Χαρακτηρισμός ολόκληρου του γονιδιώματος.
- Σύγκριση γονιδίων στελεχών.
- Ύπαρξη - έλλειψη - προσθήκη γονιδίων.
- Εύρεση νέων σημειακών μεταλλάξεων.
- Σύγκριση αποτελεσμάτων με άλλα εργαστήρια.
- Μέγιστη γενωμική πληροφορία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΗΜΕΡΑ

- Κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (κεφτριαζόνη, κεφιζίμη, κεφοταξίμη)
- Νεότερες φθοριομένες κινολόνες (σιπροφλοξακίνη)
- Σπεκτινομικίνη

ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ Ή /ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΙΚΑ

- Πενικιλίνες
(πενικιλίνηG, αμοξυκιλλίνη+/-κλαβουλανικο οξύ, αμπικιλλίνη)
- Τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη)
- Μακρολίδες (αζιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη)
- Αμινιγλικοσίδες, Χλωραμφαινικόλη, Θειαμφαινικόλη

Εμπειρική θεραπεία της γονόρροιας

Η εμπειρική θεραπεία της γονόρροιας συνίσταται στη χρήση δυο αντιβιοτικών .

- Ceftriaxone 125mg εφάπαξ (ενδομυϊκός)
- Azithromycin 1gr εφάπαξ (per os)
- Βασική προϋπόθεση είναι η συχνότητα αντοχής για το κάθε αντιβιοτικό να είναι < 5% των στελεχών.
- ΑΝΑΓΚΑΙΑ η επιτήρηση του γονοκόκου ως προς την αντοχή για να προσδιορίζεται η εμπειρική θεραπεία ανάλογα με την επιδημιολογική εικόνα του πλυθισμού.

ΑΝΤΙΓΟΝΟΡΡΟΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

- Έλεγχος ευαισθησίας /αντοχής
- Κριτήρια αντοχής
- Μηχανισμοί αντοχής
- Ανίχνευση μηχανισμών αντοχής
- Ανάπτυξη και διασπορά αντοχής του γονοκκόκου

ΑΝΤΙΓΟΝΟΡΡΟΪΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Έλεγχος ευαισθησίας-αντοχής
γονοκκόκου στα αντιβιοτικά

E-test

Προσδιορισμός τιμών ελαχίστων
ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MICmg/L)
των αντιβιοτικών.

Πλαστικές ταινίες με ενσωματωμένο
αντιβιοτικό σε συνεχή διαβάθμιση
συγκεντρώσεων.



Κριτήρια αντοχής στα αντιβιοτικά

EUCAST Clinical Breakpoint

Αντιβιοτικό	Αντοχή(mg/L)	Ευαισθησία (mg/L)
Penicillin G (PG)	>1	≤0,06
Azithromycin (AZ)	>1	≤ 1
Cefixime (IX)	>0,125	≤0,125
Ceftriaxone (TX)	>0,125	≤0,125
Ciprofloxacin (CI)	>0,06	≤0,03
Spectinomycin (SC)	>64	≤64
Tetracycline (TC)	>1	≤0,5

Μηχανισμοί Αντοχής Γονοκόκκου στα Αντιβιοτικά

- Καθορίζονται από γονίδια στο χρώμόσωμα ή σε πλασμίδια.

Στοχεύουν:

- 1). Παρεμπόδιση πρόσβασης των αντιβιοτικών στο στόχο τους
(κυτταρική διαπερατότητα, απορρύθμιση αντλιών)
 - 2). Αποπροσανατολισμός των αντιβιοτικών
(τροποποίηση ή προστασία του στόχου τους στο κύτταρο)
 - 3) Αποδόμηση /καταστροφή των αντιβιοτικών με ένζυμα.
- Μη- ειδικοί μηχανισμοί που δίνουν αντοχή σε ομάδα αντιβιοτικών
 - Στο ίδιο στέλεχος μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός μηχανισμοί για το ίδιο ή διαφορετικά αντιβιοτικά.

Μηχανισμοί αντοχής γονόκοκκου στα αντιβιοτικά

ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΕΣ-ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

- Πλασμίδια αντοχής (παραγωγή πενικιλινάσης TEM-1)
- Μεταλλαγές *penA* (σύνθεση τροποποιημένης PBP-2)
- Μωσαικό *penA* (μειωμένη συγγένεια PBP-2 για 3GC)

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Ενσωμάτωση tet-M γονιδίου σε προϋπάρχων πλασμίδιο του γονοκόκκου
(πρωτεΐνη που προστατεύει το ριβόσωμα)

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

- Απόκτηση συζευκτικών μεταθετών στοιχείων(transposons) με γονίδια *ermF* και *ermB* (προστασία ριβοσώματος 23S) με γονίδια *mef* (ενεργοποίηση ειδικής αντλίας εκροής)
- Μεταλλάξεις στα γονίδια 23S rRNA

Μηχανισμοί αντοχής γονοκόκκου στα αντιβιοτικά

ΣΠΕΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ

Χρωμοσωματικές μεταλλαγές (τροποποίηση ριβοσώματος)

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Χρωμοσωματικές μεταλλαγές (σύνθεση τροποποιημένης γυράσης,
στα γονίδια *gyrA* & *parC* τοποισομεράσης IV)

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΑΝΤΟΧΗ (χαμηλού επιπέδου - κλινικά σημαντική)

Χρωμοσωματικές μεταλλαγές

Γονίδια *por* (Παρεμπόδιση εισόδου αντιβιοτικών)

Γονίδια *mtr* (RCDE) ενεργοποίηση μη ειδικής αντλίας (*mtr*) εκροής (efflux)

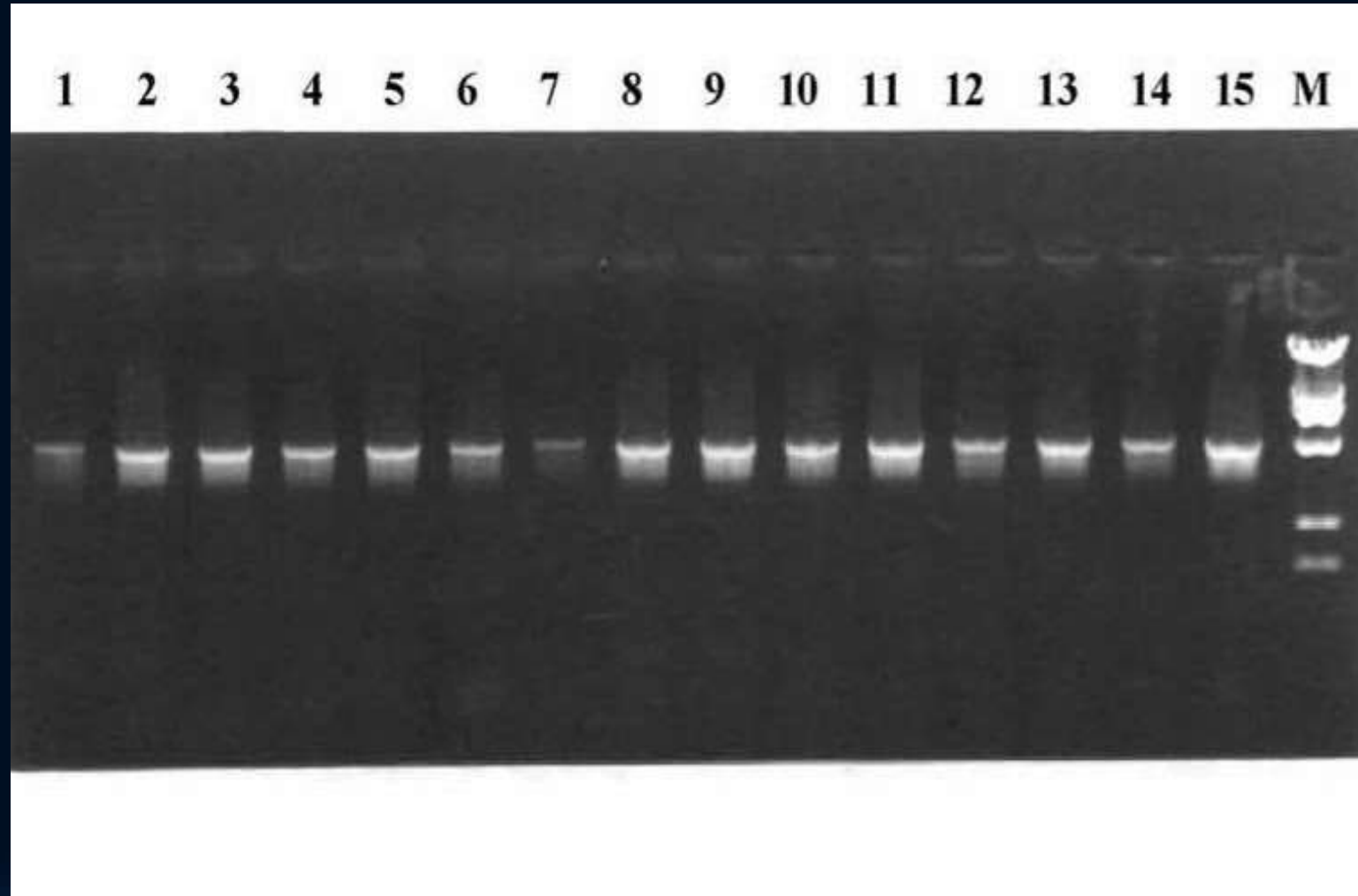
Ανίχνευση μηχανισμών αντοχής

Η ανίχνευση μηχανισμών αντοχής πραγματοποιείται:

- Με τη χρήση κατάλληλων εκκινητών και PCR
- Με την τυποποίηση γονιδίων RFLP
- Με την αλληλούχιση των γονιδίων

Ανίχνευση Tet-M γονιδίου

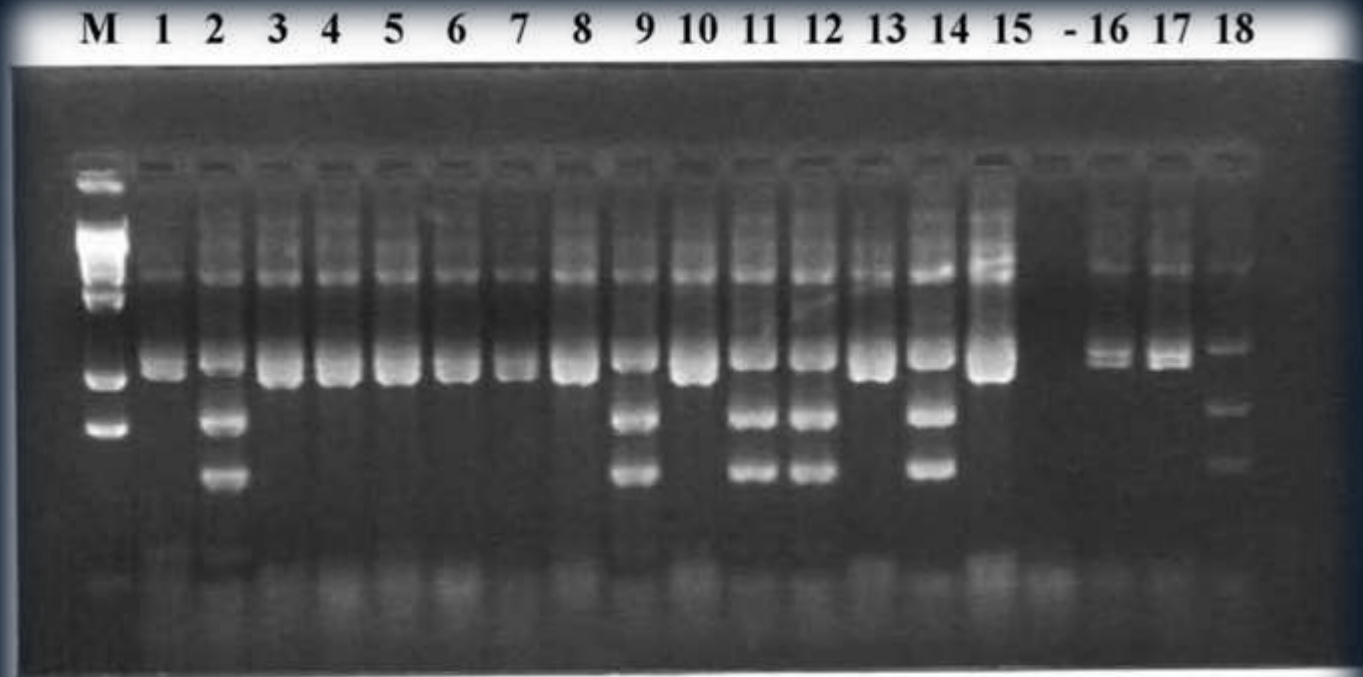
1-15 : Με τη χρήση
εκκινητων και
πολλαπλασιαστικής PCR
ανιχνεύεται ζώνη DNA με το
αναμενόμενο μοριακό
μέγεθος που αντιστοιχεί
στην περιοχή Tet-M γονιδίου



Ανάλυση πολυμορφισμού περιοριστικών θραυσμάτων (RFLP)

Με τη χρήση περιοριστικών ενδονουκλεασών πραγματοποιείται πέψη του DNA . Τα θραύσματα που προκύπτουν με ηλεκτροφόρηση σε ηλεκτρικό πεδίο δίνουν χαρακτηριστικούς τύπους γονιδίων.

- ❑ Θέση 1 :M μάρτυρας DNA
(8200,3500,2700,1700,800,500bp)
- ❑ Θέσεις: 2,9,11,12,14,18:
τρια θραύσματα μήκους 912,549,357 bp)
Αμερικανικός τύπος
- ❑ Θεσεις:1,3-8,10,13,15,16,17, :
δυο θραύσματα μήκους 912 & 906 bp
Ολλανδικός τύπος



Ανάπτυξη και διασπορά αντοχής γονοκόκκου

Μεταλλαγές στο
χρωμόσωμα

Οριζόντια μεταφορά
γενετικού υλικού

- Βακτηριακή σύζευξη
- Γενετικής μεταμόρφωσης

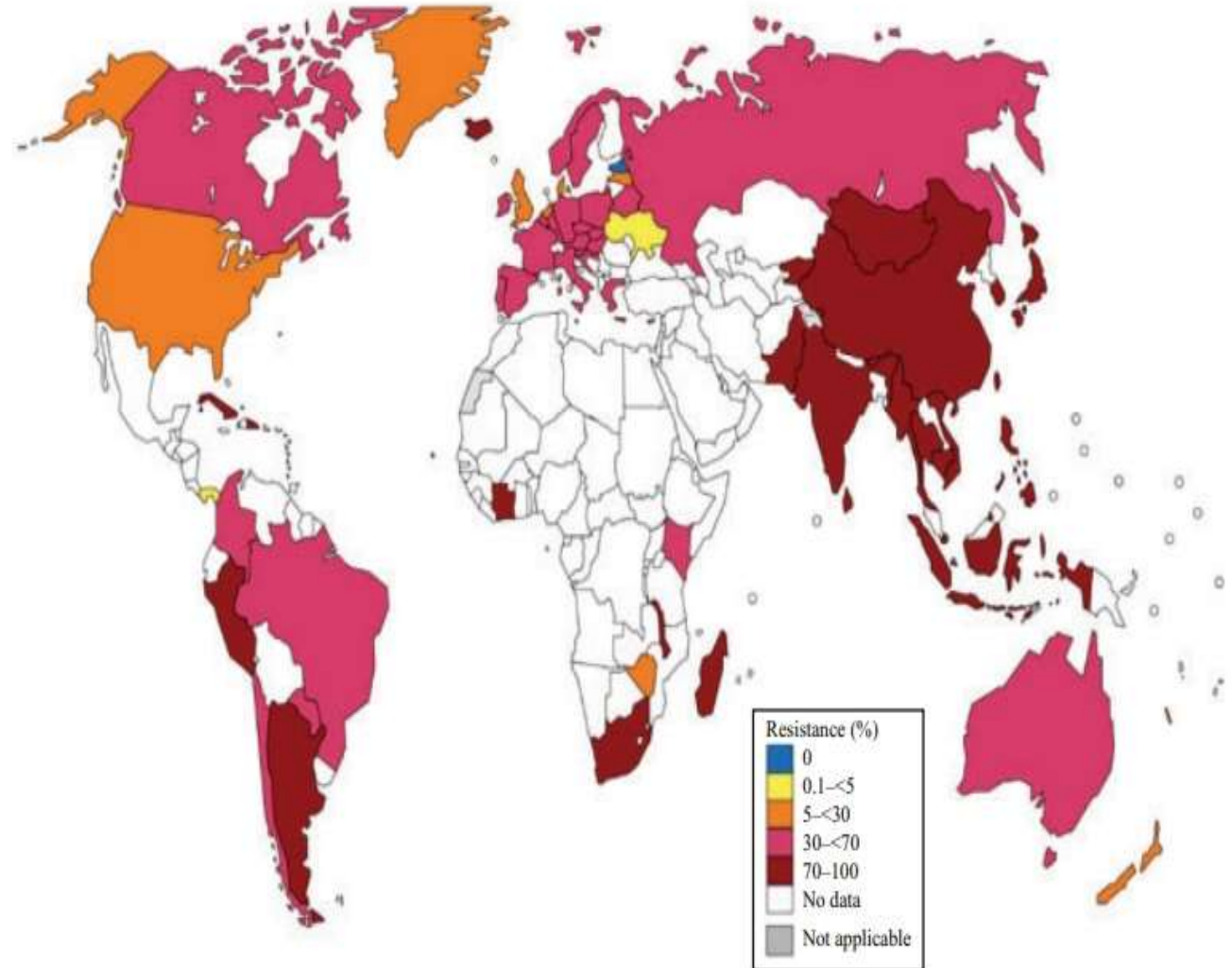
Κλωνική επιδημική
διασπορά

- Μετάδοση ανθεκτικών στελεχών από άνθρωπο σε άνθρωπο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ

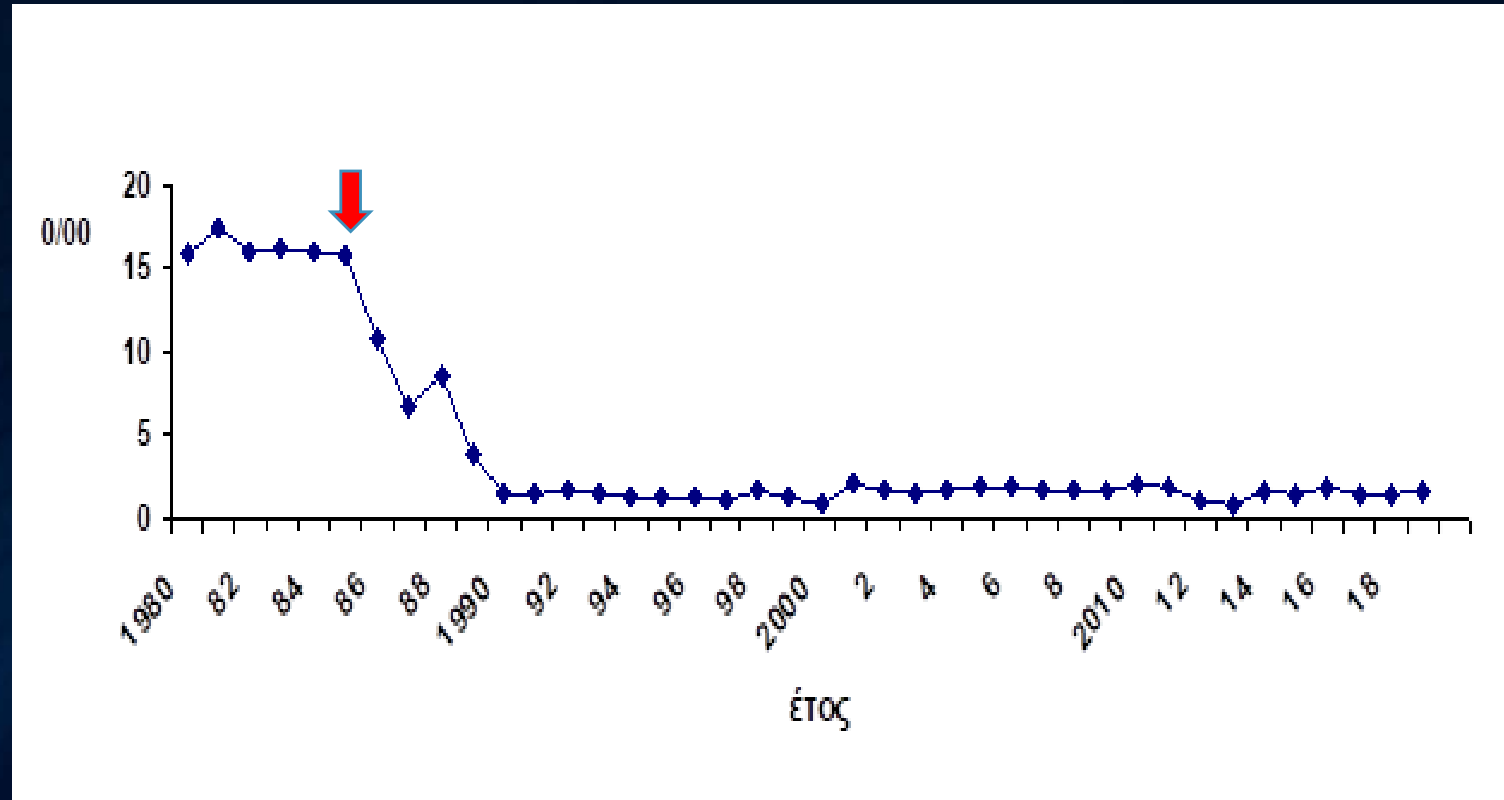
- Σχεδόν 87 εκατομμύρια περιστατικά γονόρροιας (WHO 2016)
- Η αύξηση των επιπέδων μειωμένης ευαισθησίας για τα αντιβιοτικά επιλογής προκαλεί παγκόσμιο ενδιαφέρον.
- Ηλιακές ομάδες 15-49 ετών.
- Πληθυσμιακές ομάδες υψηλού ρίσκου:
 - ομοφυλόφιλοι
 - εργαζόμενοι σε οίκους ανοχής
 - αμφιφυλόφιλοι
 - Άτομα χαμηλού κοινωνικού επιπέδου
 - Προκλητικές σεξουαλικές συμπεριφορές.



Percentage of isolates with resistance to ciprofloxacin reported to World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program

ΕΛΛΑΔΑ

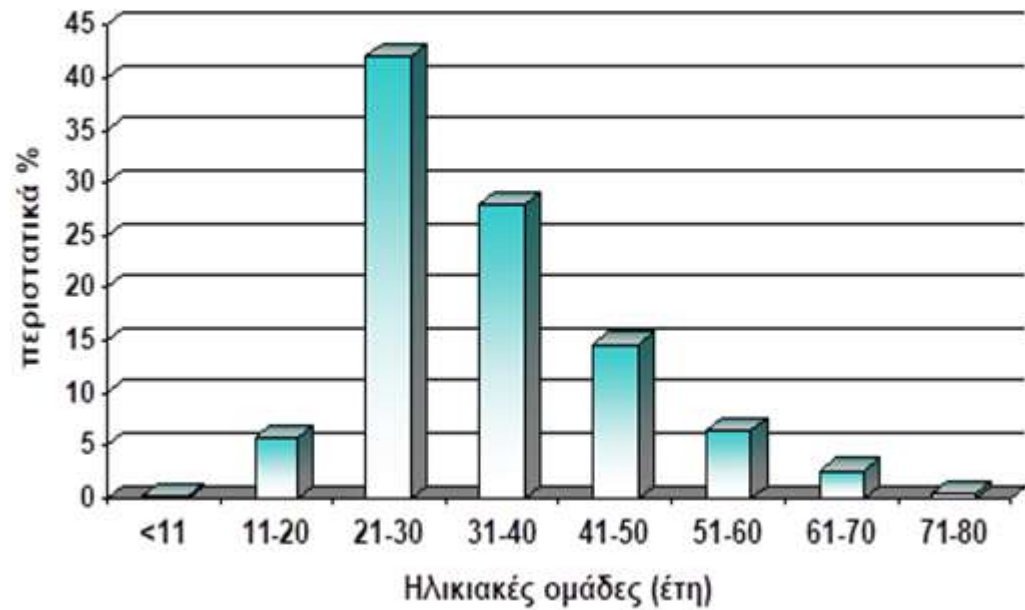
- Η επίπτωση της γονόρροιας στην Ελλάδα παραμένει σε χαμηλά επίπεδα τα τελευταία χρόνια.
- Το 2019 ήταν 1,44 ο/οο



Ηλικιακή κατανομή

Κατανομή ασθενών με γονόρροια
σε ηλικιακές ομάδες κατά τη
δεκαετία 2010-2019

(% επί του αριθμού των ασθενών
που δήλωσαν την ηλικία τους
(n=1525))



Κατανομή οροτύπων στελεχών γονόκοκκου για τη δεκαετία 2010-2019

n=1130

80 ορότυπους και 8 φαινότυπους αντοχής/ευαισθησίας

PMR: πλασμιδιακή αντοχή στην πενικιλίνη ή/και την τετρακυκλίνη

ERNG: υψηλού επιπέδου αντοχή στις μακρολίδες

cmR: χρωμοσωματική αντοχή σε ένα τουλάχιστον από τα αντιβιοτικά Pen, Te, Azm

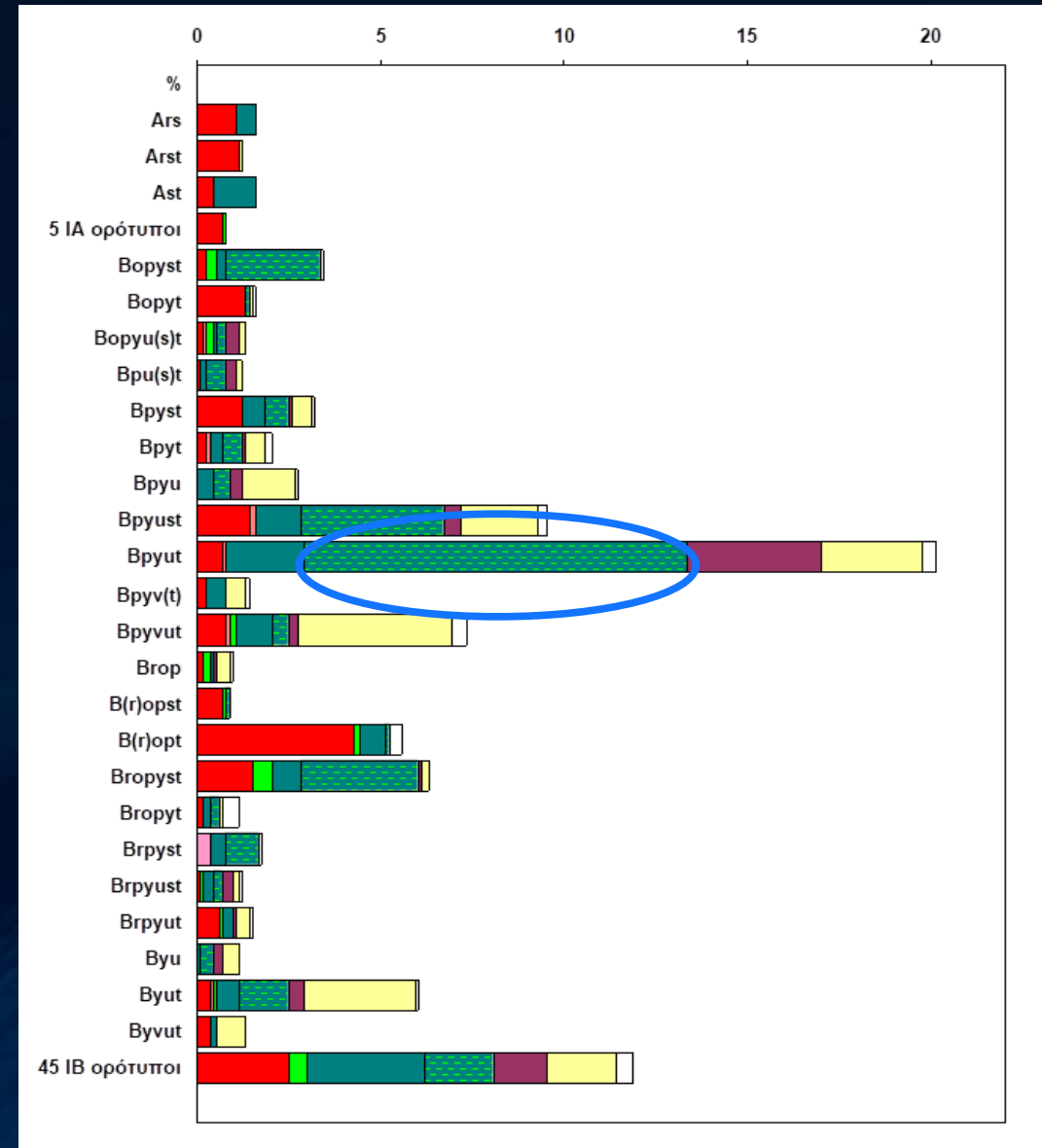
QRNG: αντοχή στις νεότερες κινολόνες χωρίς άλλους χαρακτήρες αντοχής

QRNG-cmR: αντοχή στις νεότερες κινολόνες σε συνδυασμό με χρωμοσωματική αντοχή

CDS: αντοχή σε μία τουλάχιστον 3ΓΚ

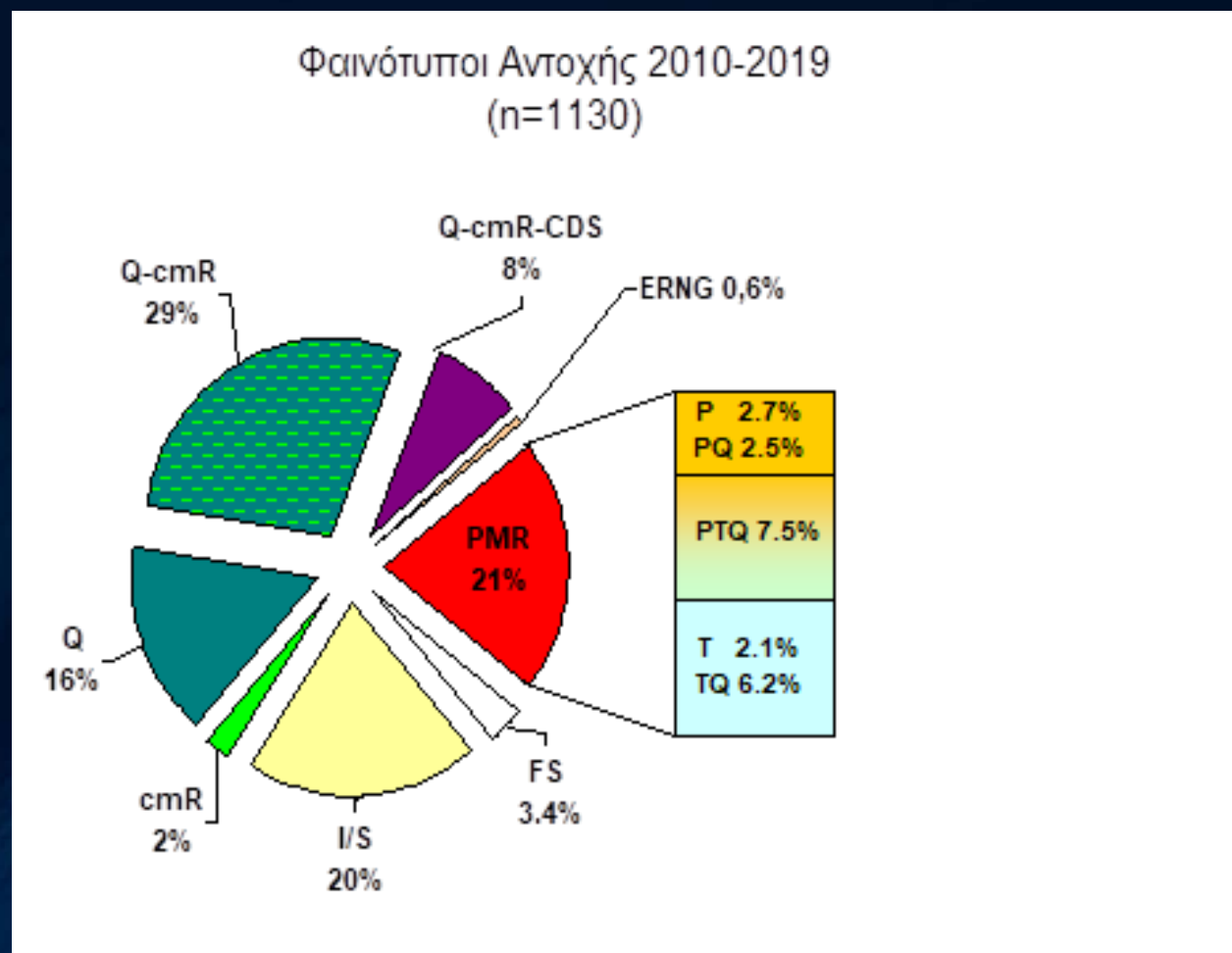
I/S: χωρίς χαρακτήρες αντοχής, αλλά μέτρια ευαισθησία σε ένα τουλάχιστον αντιβιοτικό

FS: ευαισθησία σε όλα τα αντιβιοτικά που ελέγχθηκαν.



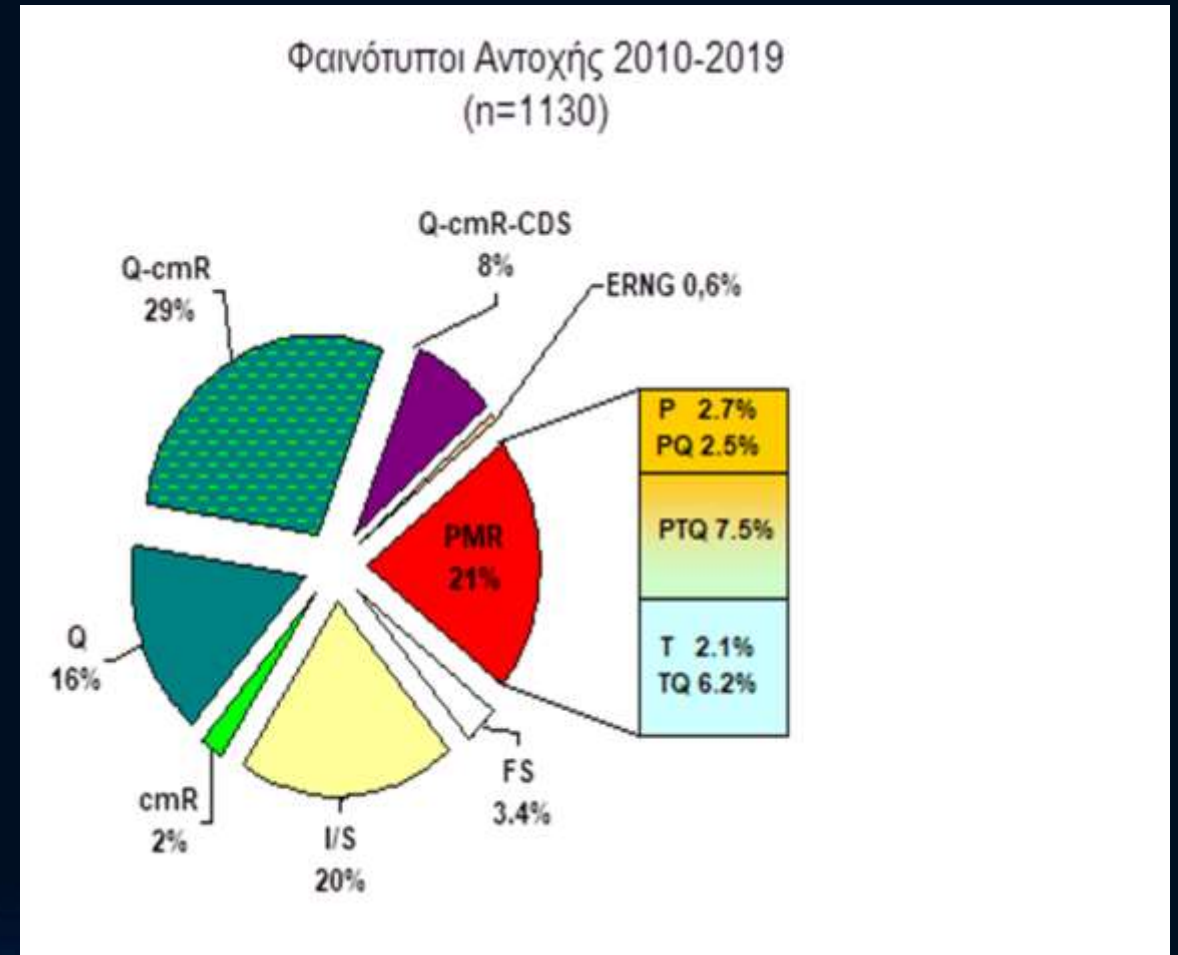
Φαινότυποι αντοχής 2010-2019

- PMR: πλασμιδιακή αντοχή (Plasmid-Mediated-Resistance)
- P: πλασμιδιακή αντοχή στην πενικιλίνη – πενικιλινασο-παραγωγά στελέχη (Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* –PPNG)
- T: πλασμιδιακή αντοχή στην τετρακυκλίνη –TRNG στελέχη με Tet-M πλασμίδιο αντοχής



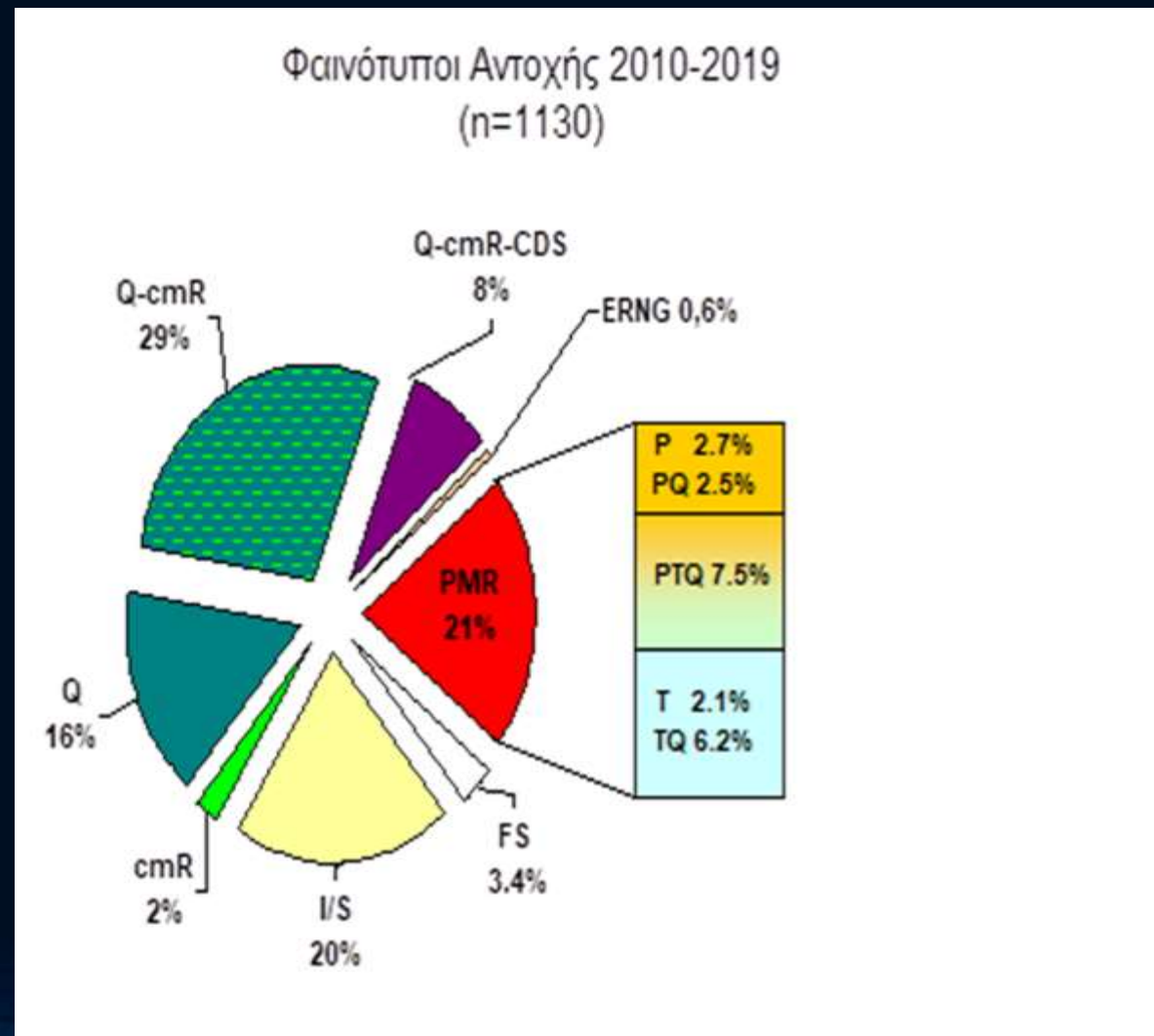
Φαινότυποι αντοχής 2010-2019

- Q : αντοχή στις νεότερες κινολόνες (Quinolone Resistance) –QRNG στελέχη
- CDS :Cephalosporin Decreased Susceptibility: αντοχή σε μία τουλάχιστον από τις τρεις 3ΓΚ (κεφοταξίμη, κεφιξίμη, κεφτριαξόνη)



Φαινότυποι αντοχής 2010-2019

- cmR: χαμηλού επιπέδου χρωμοσωματική αντοχή (chromosomally mediated Resistance) σε ένα ή και σε περισσότερα αντιβιοτικά
- I/S: στελέχη χωρίς χαρακτηριστική αντοχή, αλλά με μέτρια ευαισθησία σε ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά
- FS: στελέχη ευαίσθητα σε όλα τα αντιβιοτικά που ελέγχθηκαν



ΕΛΛΑΔΑ –ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα προσέρχονται από το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς για το Γονόκοκκο.

1987-σήμερα

- παρακολούθηση αντοχής στα αντιβιοτικά
- Επιδημιολογικές τάσεις στη χώρα
- Ανάλυση μηχανισμών αντοχής
- Το ΕΚΑΓ από το 2002 συνδέθηκε στο Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης των Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Λοιμώξεων (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections –ESSTI-Network)
- 2009 το ΕΚΑΓ ανέλαβε την εκπροσώπηση της Ελλάδας ως εξουσιοδοτημένο εργαστήριο ως προς την επιτήρηση της αντοχής του γονοκόκκου στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα
- συμμετέχει στις δραστηριότητες του Δικτύου που στοχεύουν στην αναβάθμιση και εναρμόνιση των συστημάτων επιτήρησης των Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (ΣΜΝ) στις χώρες της Ευρώπης, υπό την αιγίδα του ECDC.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!