



Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Genotipik Direnç Mekanizmaları

Genotypic Resistance Mechanisms of Antibiotics Used in the Treatment of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

Zerife Orhan¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş, Turkey

ABSTRACT

Antibiotics have been successful in treating numerous diseases, from a simple infection to a serious life-threatening infection. However, inappropriate and unnecessary use of antibiotics has led to the rapid emergence of antibiotic-resistant species today. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains are one of the most persistent antibiotic-resistant pathogens and cause a high proportion of nosocomial infections. Great progress has been made in understanding the genetics and biochemistry of antimicrobial resistance, the origins of resistance markers, and the transmission pathway of resistance markers among bacteria. In this review, genotypic resistance mechanisms of antibiotics used in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are examined.

Keywords: Antibiotic, genotypic resistance, *staphylococcus aureus*.

ÖZET

Antibiyotikler basit bir enfeksiyondan tutun da hayatı tehdit eden ciddi bir enfeksiyona varıncaya dek sayısız hastalığın tedavisinde kullanılarak tedavilerde büyük başarılar sağlamıştır. Ancak, antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanılması, bugün antibiyotiğe dirençli türlerin hızla ortaya çıkmasına neden olmuştur. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşları, en inatçı antibiyotiğe dirençli patojenlerden biridir ve yüksek bir oranda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Antimikrobiyal direncin genetiği ve biyokimyası, direnç belirleyicilerin kökenleri ve bakteriler arasında direnç belirleyicilerin bulaşma yollarının anlaşılmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu derlemede metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin genotipik direnç mekanizmaları irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, genotipik direnç, *staphylococcus aureus*.

Giriş

Antibiyotiklerin keşfi ve kullanıma girmesinden bu yana antibiyotikler basit bir enfeksiyondan tutun da hayatı tehdit eden ciddi bir enfeksiyona varıncaya dek sayısız hastalığın tedavisinde kullanılarak tedavilerde büyük başarılar sağlamıştır¹. Ne yazık ki, antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanılması, bugün antibiyotiğe dirençli türlerin hızla ortaya çıkmasına neden olmuştur². İngiltere Hükümeti tarafından desteklenen son O'Neill raporunda, artmaya devam eden antibiyotik direncinin, 2050 yılına kadar her yıl 10 milyon insanın antibiyotiğe dirençli enfeksiyondan ölmesine ve Gayri Safi Yurt İçi Hasıla'da % 2 ila % 3.5 düşmesine neden olacağı ve bu durumun da dünyaya 100 trilyon dolara kadar mal olacağı ifade edilmektedir³. Dünya Sağlık Örgütü antibiyotik direncini bakteriyel bulaşıcı hastalıkların tedavisinde en büyük tehditlerden biri olarak görmektedir⁴. Dünya çapında hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %50'sine çok ilaca dirençli patojenler neden olmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları, en inatçı antibiyotiğe dirençli patojenlerden bazılarıdır ve büyük oranda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olur⁵. Yarım yüzyıla yakın zaman boyunca, antimikrobiyal direncin genetiği ve biyokimyası, direnç belirleyicilerin kökenleri ve bakteriler arasında direnç belirleyicilerin bulaşma yollarının anlaşılmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir⁶. *S. aureus* tarafından birçok antibiyotiğe direnç gelişimi, mobil genetik elementlerin yatay gen transferi ile determinantların elde edilmesini içermiştir. Direnç ayrıca, moleküler hedefler üzerindeki ilaç bağlanma yerlerini değiştiren mutasyonlar ve endojen atım pompalarının ekspresyonunu arttırarak da ortaya çıkabilmektedir⁷.



Bu derlemede MRSA tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin genotipik direnç mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Penisilin Direnci

Hastanede yatan hastalardan elde edilen *S. aureus* izolatlarında penisilin direnci, 1941'de penisilin verilmesinden kısa bir süre sonra bildirilmiştir. Hızla artan penisilin direnci 1970'lerin başlarında, %85-90'lara ulaşırken günümüzde insan *S. aureus* izolatlarının %90'ından fazlası penisiline dirençlidir⁸. *S. aureus*'ta penisilin direnci iki mekanizma ile gerçekleşir; birincisi, β -laktam halkasını hidrolize ederek penisilini inaktive edebilen *blaZ* geni tarafından kodlanan penisilinaz üretimini içerir. İkincisi ise *mecA* geni tarafından kodlanan değiştirilmiş bir penisilin bağlayıcı proteini, PBP2a içerir⁹. *blaZ* iki bitişik düzenleyici genin kontrolü altındadır, birisi antirepresör blaR1 ve diğeri baskılayıcı blaI¹⁰. Beta-laktamlara maruz kaldıktan sonra, bir zar-ötesi sensör-dönüştürücüsü olan blaR1'in, baskılayıcı genin, blaI'nın bölünmesini teşvik eden otokatalitik bölünmeye maruz kaldığı ve böylece *blaZ*'nin transkripsiyonuna izin verdiği bildirilmiştir. Serotip analizi ile dört tip *blaZ* tespit edilmiştir. Bunlardan 3'ü (A, C ve D) genellikle plazmidler üzerinde bulunurken, B serotipi kromozom üzerinde bulunmaktadır^{9,10}.

Metisilin Direnci

MRSA, dünya genelinde hastane enfeksiyonlarının önde gelen bir nedenidir ve toplumla ilişkili bir patojen olarak da ortaya çıkmıştır. MRSA, en etkili ve en yaygın kullanılan antimikrobiyal sınıfı olan hemen hemen tüm β -laktam antibiyotiklere doğal olarak çapraz dirençlidir. Ayrıca, MRSA klinik izolatları sıklıkla çoklu ilaca dirençlidir ve dünyadaki stafilokok hastalıklarının kemoterapisine ciddi tehditler oluşturmaktadır¹¹. Metisiline direnç, düşük afiniteli penisilin bağlayıcı protein, PBP2A'yı kodlayan *mecA* geni tarafından belirlenir. *mecA* geni, β -laktam olmayan antibiyotiklere direnç kodlayan Tn554, pUB110 ve pT181 gibi genetik yapıları da içerebilen bir mobil genetik eleman olan stafilokok kromozom kaseti mec'in (SCCmec) bir parçasıdır¹². Stafilokok kromozomu üzerindeki *mecA*'ya bitişik olarak ve *mecA*'dan ayrı olarak kopyalanan iki gen, *mecR1* ve *mecI* genleri vardır. *mecR1* geni bir zara bağlı sinyal iletim proteinini (MecR1) kodlarken, *mecI* bir transkripsiyonel regülatörü (MecI) kodlar. *mecA* ve *blaZ*'nin transkripsiyonu genellikle sırasıyla kognat regülatörleri, mecR1 (sensör-sinyal dönüştürücü) -mecI (baskılayıcı) ve blaR1-blaI tarafından düzenlenir ancak MecI ve BlaI'nin her biri diğeri genin transkripsiyonunu (yani sırasıyla *blaZ* ve *mecA*) bastırabilir. Bununla birlikte, baskılayıcılar arasında işlevsel bir çakışma olmasına rağmen, karşılık gelen sensör-dönüştürücü molekülleri, MecR1 ve BlaR1, sadece ilgili baskılayıcılarıyla çalışır^{10,13}. Metisilin direncine neden olan *fem* (metisilin direnci için gerekli faktör) olarak bilinen altı yardımcı gen de vardır: *femA*, *femB*, *femC*, *femD*, *femE* ve *femF*. Bu faktörler peptidoglikan sentezinde yer alırlar ve hücre duvarının doğru oluşumu için gereklidirler. Bu genlerde mutasyonu meydana geldiğinde, bakteri izolatlarının β -laktamlara karşı direncinin kademeli olarak azaldığı görülür¹⁴.

Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnci

Penisilin alerjisi olan hastalarda veya MRSA ile enfekte hastalarda stafilokok enfeksiyonlarına karşı bakterilerin protein sentezini önleyen makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B (MLSB) antibiyotikler, yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁵.

MLSB antibiyotiklerine karşı üç farklı direnç mekanizması vardır. Birincisi msr geni tarafından kodlanan aktif dışarı atım pompası, ikincisi lnu geni tarafından kodlanan ilaç inaktivasyonu, üçüncüsü ise ribozomal bağlanma yeri modifikasyonu (23S rRNA geninde metilasyon veya mutasyon ile) arasında ermA ve ermC, stafilokoklarda MLSB antibiyotiklerine dirençten sorumlu olan ve konstitütif veya indüklenebilir olabilen erm genleri (ermA, ermB, ermC ve ermF) tarafından kodlanır. İn vitro olarak, konstitütif MLSB (cMLSB) direncine sahip *S. aureus* izolatları eritromisin ve klindamisine dirençlidir, ancak indüklenebilir MLSB (iMLSB) direncine sahip izolatlar eritromisine dirençlidir ve klindamisine duyarlıdır¹⁶. ermA geni, *S. aureus* kromozomu üzerinde yerleştirme yerlerine sahip olan transpozon Tn554 üzerinde bulunur. ermB geni, transpozon Tn551 ile taşınır. ermC geni ise plazmid üzerindeki bir 3.7-kb mobil genetik eleman üzerinde bulunmaktadır¹⁷. msrA aracılı direnç mekanizması, sadece makrolidlere ve streptogramin B'ye (MS fenotipi) karşı dirençten sorumluyken, erm genleri aracılı direnç genotipi, makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B'ye (MLSB fenotipine) dirençle ilişkilidir¹⁵.

Tetrasiklin Direnci

Tetrasiklinler, insan ve veterinerlik tıbbında yaygın olarak kullanılan, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Nispeten ucuz antibiyotik olduğu için bazı ülkelerde, stafilokokların neden olduğu da dahil olmak üzere bir dizi bakteriyel enfeksiyonun tedavisi için penisilinden sonra en sık reçete edilen ikinci antimikrobiyal ajanlardır. Tetrasiklin direnci çok çeşitli bakterilerde yaygın olarak görülmektedir¹⁸. Tetrasikline dirençli bakterilerin çoğundan tetrasiklin direnç genleri (tet) elde edilmiştir. *S.aureus*'ta tetrasikline karşı iki ana direnç mekanizması tarif edilmiştir. Birincisi bir plazmid üzerinde bulunan tetK ve tetL genlerinin elde edilmesinden kaynaklanan aktif dışarı atım pompası, ikincisi ise bir transpozon veya kromozom üzerinde yer alan tetM veya tetO belirleyicilerinin aracılık ettiği ribozomal koruma^{18,19}. tetK taşıyan *S. aureus* suşlarının sadece tetrasikline dirençli olduğu, ancak minosikline duyarlı olduğu tarif edilmiştir. tetM geninin, tetrasiklin ve minosiklin dahil olmak üzere grubun mevcut tüm ilaçlarına direnç sağladığı düşünülmektedir^{19,20}. Çoğu tetM-pozitif izolat ayrıca tetK geni taşır ve MRSA izolatları tipik olarak tetM veya tetKM genotipindedir. tetL geni sadece tetM genini zaten taşıyan *S. aureus* izolatlarında bulunmuştur²⁰.

Rifampisin Direnci

Rifampisin, farmakokinetik özelliklerinin mükemmel oluşu ve bakterisidal aktivitesi nedeniyle özellikle derin yerleşimli stafilokok enfeksiyonları için kombinasyon tedavisinde değerli bir antibiyotiktir²¹. Rifampisin, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazın β -alt birimine bağlanarak transkripsiyonu önleyen bir bakterisidal antimikrobiyal ajandır. RNA polimerazın β -alt biriminin rpoB tarafından kodlandığı ve genin korunmuş bölgeleri içindeki mutasyonların *S.aureus* da dahil olmak üzere bir dizi bakteride rifampisine direnç sağladığı gösterilmiştir²². *S.aureus*'taki rifampisin direnciyle ilişkili mutasyonların çoğu, rifampisin direncini belirleyen bölge (RRDR) olarak bilinen korunmuş bir rpoB bölgesi ile eşleştirilmiştir²³.

Aminoglikozid Direnci

Bakterisit ve diğer antimikrobiallerle sinerjistik etkili olan aminoglikozitler, Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde büyük önem taşıyan antibiyotiklerdir²⁴. Stafilokoklarda aminoglikozid direncinin ana mekanizması, hücresel plazmid transferi veya başka bir gen değişimi aracıyla elde edilen aminoglikozid modifiye enzimler tarafından ilaç inaktivasyonudur. Bu tür modifiye edici enzimleri kodlayan birkaç farklı gen lokusu, stafilokoklarda karakterize edilmiştir. Klinik olarak, bunların en önemlisi asetiltransferaz (AAC), adenililtransferaz (ANT) veya fosfotransferaz (APH) aktivitesini kodlar. AAC enzimleri tarafından amino gruplarında veya ANT veya APH enzimleri tarafından hidroksil gruplarında modifiye edilen aminoglikozitler, ribozom bağlama yeteneklerini kaybederler ve böylece protein sentezini artık inhibe etmezler^{25,26}. Üç enzim, AAC (6') / APH (2''), APH (3) -III ve ANT (4), *aac* (6') - Ie / *aph* (2''), *aph* (3) - IIIa ve *ant* (4) -Ia genleri ile kodlanır. Bunlar Stafilokok türleri arasında en yaygın modifiye edici enzimlerdir ve klinik olarak da önemlidir²⁶.

Florokinolon Direnci

MRSA'nın neden olduğu enfeksiyonlar, ciddi terapötik zorluklar oluşturur, çünkü bu patojene karşı az sayıda antibakteriyel ajan etkilidir. Florokinolonlar bu enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur; bununla birlikte, bu ilaçların artan kullanımı ile *S. aureus*'ta direnç son yıllarda yaygınlaşmıştır²⁷. Kinolon direncinin mekanizmaları genellikle üç tip olarak sınıflandırılır: birincisi ilacın bağlanmasını azaltmak için ilaç hedef enzimlerini değiştiren kromozomal mutasyonlar, ikincisi kinolonları bakteri hücresinin dışına taşıyabilen doğal dışarı atım pompalarının ekspresyonunu arttıran kromozomal mutasyonlar üçüncüsü ise hedef enzimlerin korunmasını, ilaç modifikasyonunu veya ilacın dışarı atım pompasını üreten plazmid kaynaklı direnç genleridir²⁸. *norA*, *gyrA*, *gyrB* ve *grlA* içindeki²⁹, ayrıca sonraki zamanlarda, *grlB*'de bildirilen mutasyonların *S. aureus*'taki florokinolon direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁰. Gram pozitif bakteriler için, aktif dışarı atım pompaları florokinolon direncine de katkıda bulunmuştur. Başlangıçta bir florokinolon direnç geni olarak tanımlanmayan *S. aureus* kromozomunun SmaI D fragmanı üzerinde bulunan *norA* geninin daha sonra, çok çeşitli bileşiklere direnç sağladığı gösterilmiştir³¹. Florokinolonlar, *S. aureus* GrlA ve GrlB olan topoizomera IV'ü ve DNA girazı (GyrA / B) hedefleyerek DNA replikasyonunu inhibe eder. Bu

antibiyotiklere direnç hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve esas olarak *grlA* / B ve *gyrA* / B hedef genlerinin kinolon direncini belirleyen bölgesinde (QRDR) spontan mutasyonların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilir³².

Trimetoprim / sulfametaksazol Direnci

Trimetoprim/sulfamethoxazole (TMP / SMX), bir çok hastalığın tedavisinde (komplike olmayan idrar yolu solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, toplumla ilişkili MRSA'nın birinci basamak tedavisi vb.) kullanılan kombinasyon sülfonamid antibiyotiktir. Bu çoklu potansiyel kullanımlar göz önüne alındığında, TMP / SMX reçetelenmesi son yıllarda artmış olması direnç oranlarının da artmasına neden olmuştur³³. *S. aureus*'ta trimetoprim direncinin iki farklı genetik mekanizması tanımlanmıştır: birincisi orta seviye trimetoprim direnci sağlayan kromozomal dihidrofolat redüktaz (DHFR) geninin (*dhfrB*) mutasyonu; ikincisi ise bazıları değiştirilebilir genetik elementler üzerinde bulunduğu bilinen varyant DHFR'leri kodlayan direnç genleri. Bugüne kadar, insan kaynaklı *S. aureus*'ta *dhfrA* (*dhfrS1*), *dhfrG* ve *dhfrK* adı ile anılan üç gen tanımlanmıştır³⁴.

Kinupristin-dalfopristin Direnci

Kinupristin-dalfopristin, gram-pozitif bakterilerin çoğuna karşı sinerjistik aktiviteye sahip streptogramin B ve A bileşiklerinin bir kombinasyonudur. Her iki bileşik türü, 23S ribozomal alt biriminin peptidiltransferaz alanındaki farklı hedefleri bağlar ve farklı aşamalarda protein uzamasını engeller. A ve B bileşikleri ayrı olarak kullanıldıklarında bakteriyostatiktir, fakat birleştirildiklerinde sinerjistik olarak hareket ederler, öyle ki bazı durumlarda özellikle gram-pozitif bakterilere karşı bakterisidal olurlar³⁵. Streptogramin A antibiyotiklerine direnç mekanizmaları arasında, antibiyotiği inaktive eden asetiltransferazları kodlayan *vatA*, *vatB* ve *vatC* yer alırken *vgaA*, *vgaB* ve *vgaAv*'nin ise streptogramin A'nın aktif taşınmasında rol oynayan ATP bağlayıcı proteinleri kodladığı tahmin edilmektedir³⁶. Stafilokokta, streptogramin B antibiyotiklerine dirençten sorumlu genler arasında *erm*, *vgb* ve *msr* bulunur. *erm* genleri (*ermA*, *ermB* ve *ermC*), 23S rRNA'nın metilasyonuna aracılık eder. Plazmid aracılı *vgbA* ve *vgbB*, bir streptogramin inaktive edici enzimi (liyaz) kodlar. *msrA* ve *msrB*, eritromisin ile indüksiyondan sonra aktif transport yoluyla streptogramin B antibiyotiklerine direnç kazandırır³⁷. Yapılan bir çalışmada, *S. aureus* klinik izolatının L22 ribozomal proteinindeki bir mutasyonun, streptogramin A ve B bileşenleri arasındaki sinerjinin kaldırılmasıyla bu suşta kinupristin-dalfopristine karşı direnç meydana geldiği tespit edildiği bildirilmiştir³⁸.

Mupirosin Direnci

Mupirosin, cilt enfeksiyonlarının, postoperatif yara enfeksiyonlarının ve ameliyattan önce stafilokokların nazal taşınmasının ortadan kaldırılması için kullanılan çok etkili bir antibiyotiktir. Mupirosinin artan kullanımı stafilokoklarda direnç ortaya çıkmasına neden olmuştur³⁹. Bir antibiyotik olarak, mupirosin (psödomonik asit A), izölösil-tRNA sentetaz enzimine rekabetçi bir şekilde bağlanarak protein sentezini inhibe eden bir izölösil analogudur. İki mupirosin direnci fenotipi sergilenmektedir. Daha yaygın düşük düzeyli direnç (MIC8-256 µg/ml), bakteriyel izölösil-tRNA sentetazı kodlayan doğal *ileS* genindeki spontan mutasyondan kaynaklanır. Yüksek seviyeli mupirosin direnci (MIC ≥ 512 µg / ml) ise mupirosine bağlı olmayan ek bir izölösil-tRNA sentetazı kodlayan *ileS-2* genini içeren transfer edilebilir plazmidin elde edilmesinden kaynaklanmaktadır^{39,40}.

Fusidik Asit Direnci

Fusidik asit, cilt enfeksiyonu, akut osteomyelit, kronik osteomyelit, vertebral enfeksiyon, septik artrit ve MRSA ve metisilin duyarlı *S. aureus*'un (MSSA) neden olduğu protez ve diğer cihazla ilişkili enfeksiyonların tedavisinde etkili bir ajandır⁴¹. Fusidik asit, uzama faktörü G (EF-G) ile etkileşime girerek ribozomdan salınmasını önler ve böylece bakteriyel protein sentezini inhibe eder. *S. aureus*'ta iki büyük fusidik asit direnç mekanizması rapor edilmiştir: *fusA* kodlayan uzama faktörü G (EF-G) veya *rfp* fusidik aside dirençli küçük koloni varyantları (*FusE*, kodlayan ribozom protein L6) mutasyonlarına bağlı olarak ilaç hedef bölgesinin değiştirilmesi ve ilaç hedef bölgesinin *fusB*, *fusC* ve *fusD* dahil *fusB* ailesi proteinleri tarafından korunmasıdır⁴². Stafilokoklarda, yüksek seviyeli fusidik asit direnci genellikle EF-G'yi kodlayan *fusA* mutasyonları ile ilişkilidir; düşük seviyeli direnç ise genellikle *fusB*, *fusC* ve *fusD* dahil yatay olarak transfer edilebilir genlerden kaynaklanır. *fusA*'daki spontan mutasyonlar, ilaç hedefinin değiştirilmesine ve duyarlılığın azalmasına yol

açar. *fusB* tipi direnç, ürünü EF-G'ye bağlanan ve onu fusidik asitten koruyan bir ekzojen direnç belirleyicisinin işe alınmasını içerir⁴³.

Daptomisin Direnci

Daptomisin, MRSA ve vankomisine orta duyarlı (VISA) izolatları dahil olmak üzere çok çeşitli Gram-pozitif patojenlere karşı güçlü bakterisidal aktiviteye sahip siklik bir lipopeptit antibiyotiktir⁴⁴. Tedavi sırasında uzun süreli daptomisin maruziyeti sonucunda özellikle osteomyelit ve endokardit gibi subakut ve kronik enfeksiyonlarda daptomisine dirençli suşlar ortaya çıkmıştır⁴⁵. Daptomisine duyarlı organizmalar hücre zarına bağlanır ve membran potansiyelinin hızlı depolarizasyonuna neden olur. Membran potansiyelinin kaybı DNA, RNA ve protein sentezinin hücre içi inhibisyonuna yol açar. Bu inhibisyon sonuçta bakteriyel hücre ölümüyle sonuçlanır⁴⁶. *S.aureus*'ta daptomisin direncinin elde edilmesi, hücre zarını ve muhtemelen hücre duvarı bozulmalarını içeren aşamalı ve çok faktörlü bir süreçtir. Mutasyonlar, hem hücre izolatları (*mprF*), hücre duvarı (*walKR*, *dltABCD* ve *yycG*) hem de RNA polimeraz alt birimleri (*rpoC* ve *rpoB*) ile ilişkili olanlar dahil, hem klinik izolatlarda hem de laboratuvar türevlerinde açıklanmıştır. Ayrıca, hücre duvarı sentezinin önemli bir düzenleyicisi olan iki bileşenli sistemin *VraSR*'nin de daptomisin direnci düzenlemesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir⁴⁷. *mprF* geni, hücre zarı içindeki pozitif yüklü fosfolipid lizil-fosfatidilgliserolün sentezini ve translokasyonunu katalize eden iki fonksiyonlu bir membran proteinini kodlar. Daptomisine direnç gösteren suşlarda tanımlanan MprF proteinindeki amino asit ikameleri, değişmiş hücre zarı fosfolipid profillerine yol açar. Bu durum bir hücre zarı pozitif yük artışı ve hücre zarı akışkanlığında değişiklikler ile sonuçlanır⁴⁴.

Linezolid Direnci

Linezolid, çoklu dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkokların (KNS) yanı sıra penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarının tedavisi için antimikrobiyal aktiviteye sahip bir oksazolidinondur⁴⁸. Linezolid direncinin ilk raporu 2001 yılında bir stafilkok klinik izolatında bildirilmiştir. O zamandan beri, linezolide dirençli MRSA ve linezolide dirençli KNS izolatları sağlık ortamından giderek daha fazla izole edilmiştir⁴⁹. Linezolid ribozomal RNA'ya (rRNA), özellikle 50S ribozomal alt biriminin 23S rRNA'sının V alanına bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. 23S rRNA domain V'deki mutasyonlar MRSA'daki linezolid direnci ile ilişkilidir⁵⁰. Son zamanlarda *rplC*, *rplD* ve *rplV* genleri tarafından kodlanan ribozomal proteinler L3 ve L4 ve L22'deki mutasyonlar da klinik izolatlarda bildirilmiştir⁵¹. Mutasyonel olmayan oksazolidinon direnci, kloramfenikol-florfeniol direnci (*ofr*) genine bağlıdır. *ofr* geni, fenicollere, linkosamidlere, oksazolidinonlara, plöromutilinlere ve streptogramin A'ya (PhLOPSA fenotipi) çapraz direnç kazandıran bir ribozomal metiltransferazı kodlayan yatay olarak transfer edilebilir bir direnç genidir. Stafilkoklarda florfenicol direncine ya *fexA* genine (feniole özgü bir atım pompası kodlama) ya da hepsi fenicoll'lara kombine dirence aracılık eden *optrA* geni aracılık edebilir⁴⁹.

Glikopeptid Direnci

İlk olarak 1958'de piyasaya sürülmüş olan glikopeptid antibiyotik vankomisin, tüm dünyada giderek yaygınlaşan MRSA'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi için tercih edilen ilaç olmuştur. *S. aureus*'ta uzun yıllar boyunca vankomisin direnci ile ilgili bir sorun olmaması fakat 1997 yılında Japonya'dan *S. aureus*'un klinik izolatlarında azalmış vankomisin duyarlılığının ilk raporları tıp camiasında önemli bir endişe yaratmıştır⁵². Glikopeptidler, peptidoglikan pentapeptit öncüllerinin C-terminal d-Ala-d-Ala'sına bağlanarak gram pozitif bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe eder, böylece transglikosilasyon ve transpeptidasyon reaksiyonlarını bloke eder⁵³. İlk açıklığa kavuşan ve en yaygın olan vankomisine dirençli bir enterokok (VRE) konjugatif plazmidinin bir parçası olan transpozon Tn1546 üzerinde kodlanan *vanA* operon tarafından sağlanan *vanA* tipi direnç, glikopeptidlere, vankomisine ve teikoplanine karşı yüksek direnç seviyeleri ile karakterize edilir⁵⁴. Vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşları tarafından elde edilen *vanA* gen kompleksi, afinitesinin büyük ölçüde azaldığı D-Ala-D-Lac'ta sona eren hücre duvarı öncülerini sentezlemesini sağlar. Vankomisin varlığında, yeni hücre duvarı öncüleri sentezlenerek peptidoglikan grubunun devam etmesine izin verilir⁵⁵.

Sonuç

Antimikrobiyal tedavi, modern tıbbın en başarılı ilerlemelerinden biri olmuş ve dünya çapında insanların enfeksiyon hastalıklarından kurtularak yaşam süresinin önemli ölçüde uzamasına katkı sağlamıştır. Fakat bakteriler de hayatta kalabilmek için, antibiyotik saldırısını önlemeye yönelik karmaşık ve çeşitli stratejiler geliştirmişlerdir. Bu bakteriyel silahlar, sahip olduğumuz tüm antimikrobiyal maddeleri kapsamaktadır ve muhtemelen henüz tanımlamadığımız daha fazla direnç mekanizması bulunmaktadır. Bakterilerin antibiyotiklere dirençli hale geldiği mekanizmaların tam olarak anlaşılması, direnç tehdidine karşı koymak ve yeni stratejiler tasarlamak için büyük önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Banin E, Hughes D, Kuipers OP. Bacterial pathogens, antibiotics and antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:450-52.
2. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *J Orthop Res.* 2018;36:22-32.
3. O'neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist.* 2014;20:1-16.
4. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22-9.
5. Yu H, Wang Y, Wang X, Guo J, Wang H, Zhang H et al. Jatrorrhizine suppresses the antimicrobial resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Exp Ther Med.* 2019;18:3715-22.
6. Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen BC, Haaheim H, hjelmevoll SO, Littauer P et al. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. *Apmis.* 2004;112:815-37.
7. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:430-49.
8. El Feghaly RE, Stamm JE, Fritz SA, Burnham CAD. Presence of the blaZ beta-lactamase gene in isolates of *Staphylococcus aureus* that appear penicillin susceptible by conventional phenotypic methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74:388-93.
9. Takayama Y, Tanaka T, Oikawa K, Fukano N, Goto M, Takahashi T. Prevalence of blaZ gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Japan. *Ann Lab Med.* 2018;38:155-9.
10. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003;111:1265-73.
11. Oliveira DC, De Lencastre H. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is not affected by the overexpression in trans of the mecA gene repressor: a surprising observation. *Plos One.* 2011;6.
12. Wielders C, Fluit A, Brisse S, Verhoef J, Schmitz FJ. mecA gene is widely disseminated in *Staphylococcus aureus* population. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3970-75.
13. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Sci prog.* 2002;85:57-72.
14. Carretto E, Visiello R, Nardini P. Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *Pet-To-Man Travelling Staphylococci*. Elsevier. 2018:225-35.
15. Gherardi G, De Florio L, Lorino G, Fico L, Dicuonzo G. Macrolide resistance genotypes and phenotypes among erythromycin-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci, Italy. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;55:62-7.
16. Ghanbari F, Ghajavand H, Havaei R, Jami MS, Khademi F, Heydari L et al. Distribution of erm genes among *Staphylococcus aureus* isolates with inducible resistance to clindamycin in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2016;5:62.
17. Khodabandeh M, Mohammadi M, Abdolsalehi MR, Alvandimanesh A, Gholami M, Bibalan MH et al. Analysis of Resistance to Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B among mecA-positive *Staphylococcus aureus* Isolates. *Osong Public Health Res Perspect.* 2019;10:25.
18. Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, & Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:763-70.
19. Schmitz FJ, Krey A, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:239-40.
20. Bismuth R, Zilhao R, Sakamoto H, Guesdon JL, Courvalin P. Gene heterogeneity for tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1611-14.
21. Yao JD, Moellering RC. Antibacterial agents. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition American Society of Microbiology; 2011:1043-81.
22. Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V, Böddinghaus B. molecular characterization of rpoB mutations conferring cross-resistance to rifamycins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2813-16.
23. Van Rensburg MJJ, Whitelaw AC, Elisha BG. Genetic basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* suggests clonal expansion in hospitals in Cape Town, South Africa. *BMC Microbiol.* 2012;12:46.
24. You I, Kariyama R, Zervos MJ, Kumon H, Chow JW. In-vitro activity of arbekacin alone and in combination with vancomycin against gentamicin-and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;36:37-41.
25. Alli OAT, Ogbolu DO, Bamigboye KP, Animasaun AA., Oluremi A. Distribution of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes amongst methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from Nigerian hospitals. *Afr J Microbiol Res.* 2015;9:318-25.

26. Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:253-59.
27. Tanaka M, Wang T, Onodera Y, Uchida Y, Sato K. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother.* 2000;6:131-39.
28. Kim ES, Hooper DC. Clinical importance and epidemiology of quinolone resistance. *J Infect Chemother.* 2014;46:226-38.
29. Schmitz FJ, Jones ME, Hofmann B, Hansen B, Scheuring S, Lückefahr M et al. Characterization of *grlA*, *grlB*, *gyrA*, and *gyrB* mutations in 116 unrelated isolates of *Staphylococcus aureus* and effects of mutations on ciprofloxacin MIC. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1249-52.
30. Guirao GY, Martínez Toldos MC, Peris BM, Alonso Manzanares MA., Gutiérrez Zufiaurre MN, Martínez Andrés JA, et al. Molecular diversity of quinolone resistance in genetically related clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and susceptibility to newer quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:157-61.
31. Yu J-L, Grinius L, Hooper DC. NorA functions as a multidrug efflux protein in both cytoplasmic membrane vesicles and reconstituted proteoliposomes. *J Bacteriol.* 2002;184:1370-77.
32. Costa SS, Viveiros M, Rosato AE, Melo-Cristino J, Couto I. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol.* 2015;15:232.
33. Wood JB, Smith DB, Baker EH, Brecher SM, Gupta K. Has the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* increased trimethoprim-sulfamethoxazole use and resistance?: a 10-year time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5655-60.
34. Nurjadi D, Olalekan AO, Layer F, Shittu AO, Alabi A, Ghebremedhin B. Emergence of trimethoprim resistance gene *dfpG* in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2361-68.
35. Haroche J, Morvan A, Davi M, Allignet J, Bimet F, El Solh N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals. *J Clin Microbiol.* 2003;41:586-91.
36. Werner G, Cuny C, Schmitz FJ, Witte W. Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3586-90.
37. Hershberger E, Donabedian S, Konstantinou K, Zervos MJ, Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2004;38:92-8.
38. Malbruny B, Canu A, Bozdogan B, Fantin B, Zarrouk V, Dutka-Malen S et al. Resistance to quinupristin-dalfopristin due to mutation of L22 ribosomal protein in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2200-07.
39. Szczuka E, Kaznowski A, Bosacka K, Strzemiesczna E. Antimicrobial resistance and presence of *ileS-2* gene encoding mupirocin resistance in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus* sp. *Folia Microbiol.* 2009;54:153-56.
40. Perez-Roth E, Claverie-Martin F, Villar J, Mendez-Alvarez S. Multiplex PCR for simultaneous identification of *staphylococcus aureus* and detection of methicillin and mupirocin resistance. *J Clin Microbiol.* 2001;39:4037-41.
41. Yu F, Liu Y, Lu C, Jinnan LV, Qi X, Ding Y et al. Dissemination of fusidic acid resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *BMC Microbiol.* 2015;15:210.
42. Castanheira M, Watters AA, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. from European countries (2008). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1353-58.
43. Chen C-M, Huang M, Chen H-F, et al. Fusidic acid resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Taiwanese hospital. *BMC Microbiol.* 2011;11:98.
44. Kang KM, Mishra NN, Park KT, Lee GY, Park YH, Bayer AS et al. Phenotypic and genotypic correlates of daptomycin-resistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *J Microbiol.* 2017;55:153-59.
45. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1003-08.
46. Patel S, Saw S. Daptomycin. In: StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; 2019.
47. Roch M, Galletti P, Davis J, Ceriana P, Errecalde L, Corso A et al. Daptomycin resistance in clinical MRSA strains is associated with a high biological fitness cost. *Front Microbiol.* 2017;8:2303.
48. Quiles-Melero I, Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, Sánchez-Díaz AM, de Pablos M, García-Rodríguez J et al. Mechanisms of linezolid resistance among staphylococci in a tertiary hospital. *J Clin Microbiol.* 2013;51:998-1001.
49. Jian J, Chen L, Xie Z, Zhang M. Dissemination of *cfr*-mediated linezolid resistance among *Staphylococcus* species isolated from a teaching hospital in Beijing. *J Int Med Res.* 2018;46:3884-89.
50. Yoo IY, Kang OK, Shim HJ, Huh HJ, Lee NY. Linezolid resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea: High Rate of False Resistance to Linezolid by the VITEK 2 System. *Ann Lab Med.* 2020;40:57-62.
51. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:603-12.
52. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:99-139.
53. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42:25-34.
54. Périchon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4580-87.
55. Mirza HC. Glycopeptide Resistance in *S. aureus*. The rise of virulence and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* Croatia: InTech. 2017:43-59.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Zerife Orhan
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Tekniker Bölümü
Kahramanmaraş-Türkiye
e mail: zarife70@hotmail.com.tr

Geliş tarihi/ Received: 02.03.2021**Kabul tarihi/ Accepted:** 19.07.2021