# BÖLÜM 27

# Genetik ve Epigenetik Değişiklikler, Mikrobiyal Adaptasyon ve Değişim Antimikrobiyel Direnç

*Cemil KÜREKCİ* [1]

## GİRİŞ

Keşfedildikleri günden beri antimikrobiyaller insan ve hayvan sağlığına çok önemli katkılar sağlamıştır. Antimikrobiyal direnç (AMD), bakterilerin antibiyotikler başta olmak üzere ilaç tedavilerine karşı direnç geliştirme yeteneğini ifade eder. Direnç gelişimi, dirençli bakterilerin yayılması ve çevresel kalıcılığı; enfeksiyonların tedavisini zorlaştırarak sağlık müdahaleleri açısından ciddi bir tehdit oluşturur. İlaca dirençli bakteriler, antibakteriyel ilaçlara karşı etkisiz kalan mikroorganizmalardır. Son yıllarda, özellikle çoklu ilaç direnci gösteren türlerin yaygınlaşması, küresel düzeyde en önemli halk sağlığı sorunları arasında gösterilmektedir. Genel olarak üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıftan ilaca karşı dirençli olan bakteriler çoklu ilaca dirençli olarak kabul görmektedir. Buna ilaveten, bakteriler bir veya iki antibakteriyel ilaç sınıfı hariç tüm antibakteriyel ilaç gruplarına karşı dirençliyse yaygın ilaç dirençli olarak, mevcut tüm antibakteriyellere karşı dirençli ise pan-ilaç dirençli olarak tanımlanmaktadır.

## ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN NEDENLERİ

Antimikrobiyal direnç doğal olarak meydana gelse de hem insanlarda hem de hayvanlarda yanlış ve gereğinden fazla kullanımı bu yeteneği daha da artırmakta popülasyonda dirençli bakterilerin seçimine neden olmaktadır. Penisilin'in keşfinden dolayı Nobel ödülü alan Sir Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel konuşmasında, "*Penisilin'in marketlerde herkes tarafından satın alınabileceği zaman gelebilir. O zaman cahil bir adamın kolayca düşük dozda ilaç alıp bakterileri öldürücü olmayan miktarda ilaca maruz bırakarak onları dirençli hale getirme tehlikesi vardır.*" diye uyarmasından kısa süre sonra antibiyotik dirençli bakterilerin varlığı rapor edilmiştir. Antibiyotik Yönetimi, uygun antibiyotiklerin doğru zamanda ve gerekli süre boyunca, dikkatli ve bilinçli şekilde kullanımıyla aşırı tüketimi azaltmayı hedefleyen bir stratejidir. Bu yönetimin eksik uygulanması, AMD gelişiminde belirleyici bir faktör olarak kabul edilmektedir.

Antimikrobiyal maddeler hayvanlarda hastalıkların kontrolü, önlemesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanımlarının yanında yemden yararlanmayı artırıcı etkilerinden dolayı, bazı ülkelerde yasaklanmış olmalarına rağmen, kullanılmaktadırlar. Yapılan ilk denemeler tavuk ve domuz yemlerine sülfasüksidin, streptotrisin ve streptomisin katılmasının hayvanlarda verim artışı üzerine faydalı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) antimikrobiyallerin hayvanlarda yemden yararlanmayı artırmak için kullanımlarını 1951 yılında onaylamıştır. Tahminlere göre küresel düzeyde hayvansal ürün üretim başına (kg) sığırlarda 45 mg/kg, tavuklarda 148 mg/kg ve domuzlarda 172 mg/kg antimikrobiyal kullanıldığı hesaplanmıştır. Bu

[1] Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD., ckurekci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6442-2865

DOI: 10.37609/akya.3802.c625

## KAYNAKLAR


Aarestrup, F. M., Seyfarth, A. M., Emborg, H. D., Pedersen, K., Hendriksen, R. S., & Bager, F. (2001). Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45*(7), 2054–2059. https://doi.org/10.1128/aac.45.7.2054-2059.2001

Arzanlou, M., Chai, W. C., & Venter, H. (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in Biochemistry*. *61*(1), 9–59. https://doi.org/10.1042/EBC20160063

Bagcchi, S. (2023). AMR in bacteria from humans, animals, and food in Europe. *The Lancet Microbe*. *4*(5), 299. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00119-2

Bager, F., Madsen, M., Christensen, J., & Aarestrup, F. M. (1997). Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium on Danish poultry and pig farms. Preventive Veterinary Medicine. 31, 95–112. https://doi.org/ 10.1016/S0167-5877(96)01119-1

Barclay, M. L., Begg, E. J., & Chambers, S. T. (1992). Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *36*(9), 1951-1957. https://doi.org/10.1128/AAC.36.9.1951

Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(1), 42–51. https://doi.org/10.1038/nrmicro3380

Bondi, A., & Dietz, C. C. (1945). Pencillin resistant staphylococci. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. *60*(1), 55. https://doi.org/10.3181/00379727-60-15089

Braoudaki, M., & Hilton, A.C. (2004). Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*. *42*(1), 73–78. https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.73-78.2004

Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. J. (2020). Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Moleculer Evolution*, *88*(1), 26–40. https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3

Cohn, J., Mendelson, M., Kanj, S. S., Shafiq, N., Boszczowski, I., & Laxminarayan, R. (2024). Accelerating antibiotic access and stewardship: a new model to safeguard public health. *The Lancet Infectious Diseases*, *24*(9), 584-590. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00070-7

Davin-Regli, A., Pages, J-M., & Vergalli, J. (2024). The contribution of porins to enterobacterial drug resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *79*(10), 2460–2470, https://doi.org/10.1093/jac/dkae265.

Fleming, A. (1945). "Sir Alexander Fleming. Nobel Lecture - NobelPrize.org." n.d. Nobel Prize. 161-163. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/.

Gallardo, E. (1945). Sensitivity of bacteria from infected wounds to penicillin. II. Results in one hundred twelve cases. *War Medicine*, *7*, 100-103.

Gaze, W. H., Zhang, L., Abdouslam, N. A., Hawkey, P. M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A. B. A., & Wellington, E. M. H. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The ISME Journal*, *5*(8), 1253–1261, https://doi.org/10.1038/ismej.2011.15.

Gogarten, J. P. & Townsend, J. P. (2005). Horizontal gene transfer, genome innovation and evolution. *Nature Reviews Microbiology*, *3*, 679–687. https://doi.org/10.1038/nrmicro1204

Hillock, N.T., Merlin, T.L., Turnidge, J., & Karnon, J. (2022). Modelling the future clinical and economic burden of antimicrobial resistance: the feasibility and value of models to inform policy. *Applied Health Economics and Health Policy*, *20*, 479–486. https://doi.org/10.1007/s40258-022-00728-x

Hossain, A., Nakamichi, S., Habibullah-Al-Mamun, M., Tani, K., Masunaga, S., & Matsuda, H. (2017). Occurrence, distribution, ecological and resistance risks of antibiotics in surface water of finfish and shellfish aquaculture in Bangladesh. *Chemosphere*, *188*, 329–36. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.152

Hummel, R., Tschape, H., & Witte, W. (1986). Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *Journal of Basic Microbiology*, *26*(8), 461–466, https://doi.org/10.1002/jobm.3620260806.

Lau, S. H., Hsu, J-T., Chen, Y-J., Li, Z-F., Chao, W-L., Yeh, S-L., & Ying, C. (2022). Sub-lethal concentration of sulfamethoxazole afects the growth performance of milkfsh (*Chanos chanos*), the microbial composition of antibiotic-resistant bacteria and the prevalence of sulfonamide-resistance genes in mariculture. *Marine Pollution Bulletin*, *182*, 113989. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.113989

Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, *65*, 34–44, https://doi.org/10.1139/ cjm-2018-0275.

Levy, S. B., FitzGerald, G. B., & Macone, A. B. (1976). Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *New England Journal of Medicine*, *295*, 583–588, https://doi.org/10.1056/NEJM197609092951103.

Li, J., Hao, H., Sajid, A., Zhang, H., & Yuan, Z. (2018). Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: mechanisms, fitness, and virulence. In M. T. Mascellino (Ed.), Salmonella re-emerging pathogen (pp. 85-107). Intechopen.

Li, S., Feng, X., Li, M., & Shen, Z. (2023). In vivo adaptive antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* during antibiotic therapy. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1159912. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1159912

Liu, Z., Niu, H., Wu, S., & Huang, R. (2014). CsgD regulatory network in a bacterial trait-altering biofilm formation. *Emerging Microbes and Infections*, *3,* e1. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1159912

Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*, *11*, 33–39. https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001

McMurry, L., Petrucci, R. E., & Levy, S. B. (1980). Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *77*(7), 3974–3977. https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.3974

Michel, M., & Gutmann, L. (1997). Methicillin-resistant *Staphylococus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *The Lancet*, *349*, 1901-7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)11192-2

Moore, P. R., Eenson, A., Luckey, T. D., McCoy, E., Elvehjem, C. A., & Hart, E. B. (1946). Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *Journal of Biological Chemistry*,*165*, 437–441.

Motta, S. S., Cluzel, P., & Aldana, M. (2015). Adaptive resistance in bacteria requires epigenetic inheritance, genetic noise, and cost of efflux pumps. *PLOS One*, *10*(3), e0118464. https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0118464

OECD. (2018). Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. https://www.oecd.org/els/healthsystems/Stemming-the-Superbug-Tide-Policy-Brief-2018.pdf

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: fnal report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and HM Government. https://amr-review. org/sites/default/fles/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Pontes, D. S., de Araujo, R. S., Dantas, N., Scotti, L., Scotti, M. T., de Moura, R. O., & Mendonca-Junior, F. J. B. (2018). Genetic mechanisms of antibiotic resistance and the role of antibiotic adjuvants. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *18*(1), 42–74. https://doi.org/10.2174/1568026618666180206095224

Poole, T., & Sheffield, C. (2013). Use and misuse of antimicrobial drugs in poultry and livestock: mechanisms of antimicrobial resistance. *Pakistan Veterinary Journal*, *33*(3), 266–271.

Punchihewage-Don, A. J., Ranaweera, P. N., & Parveen, S. (2024). Defense mechanisms of *Salmonella* against antibiotics: a review. *Frontiers in Antibiotics*, *3*. https://doi.org/10.3389/frabi.2024.1448796

Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A., Laura J.V. Piddock, L. J. V. (2014). Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*, *22*(8), 438-445. https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007

Rizi, K. S., Ghazvini, K., & Noghondar, M. K. (2018). Adaptive antibiotic resistance: overview and perspectives. *Journal of Infection Diseases Therapy*, *6*, 363. https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000363

Saenz, J. S., Marques, T. V., Barone, R. S. C., Cyrino, J. E. P., K, S., Nesme, J., Schloter, M., Rath, S., & Vestergaard, G. (2019). Oral administration of antibiotics increased the potential mobility of bacterial resistance genes in the gut of the fish *Piaractus mesopotamicus*. *Microbiome*, *7*, 1–15. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0632-7.

Schwarz, S., Cloeckaert, A., & Roberts, M. C. (2005). Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents. In F. M. Aarestrup (Ed.), Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin (pp. 73–98). Wiley.

Starr, M. P., & Reynolds, D. M., (1951). Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, *41*, 1375–1380. https://doi.org/ 10.2105/ajph.41.11_pt_1.1375

Stokstad, E. L. R. & Jukes, T. H. (1950). Further observations on the "animal protein factor". *Experimental Biology and Medicine*, *73*(3), 523–528. https://doi.org/10.3181/00379727-73-17731

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(18), 5649–5654. https://doi.org/10.1073/pnas. 1503141112

Wang, X., Yu, D., & Chen, L. (2023). Antimicrobial resistance and mechanisms of epigenetic regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*, 1199646. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1199646

Wieczorek, K., & Osek, J. (2013). Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *BioMed Research International*, *2013*, 340605. http://doi.org/10.1155/2013/340605

Wright, G. D. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chemical Communications*, *47*, 4055–4061. https://doi.org/10.1039/c0cc05111j

World Bank Group. (2017). Drug-resistant infections: a treat to our economic future. https://documents. worldbank.org/en/publication/documents- reports/documentdetail/ 323311493396993758/final-report.

Yuan, X., Lv, Z., Zhang, Z., Han, Y., Liu, Z,. & Zhang, H. (2023). A review of antibiotics, antibiotic resistant bacteria, and resistance genes in aquaculture: occurrence, contamination, and transmission. *Toxics*, *11*(5), 420–35. https://doi.org/10.3390/toxics11050420

Zeng, L., Zhang, L., Wang, P., & Meng, G. (2017). Structural basis of host recognition and biofilm formation by *Salmonella* Saf pili. *Elife*, *6*. https://doi.org/10.7554/eLife.28619.