

BÖLÜM 12

GÖZDEN KAÇAN TEHDİT: HETERODİRENÇ - TANISAL ZORLUKLAR VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Esra TAŞ¹
Meryem YEŞİL ÇOLAK²

GİRİŞ

Antibiyotik direnci, günümüzde küresel sağlık sistemleri açısından giderek büyüyen bir tehdit oluşturmaktadır. Enfeksiyon etkenlerinin artan direnç profilleri, standart tedavi protokollerinin etkinliğini azaltmakta; buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarını yükseltmekte ve ayrıca sağlık hizmetlerinin ekonomik yükünü de önemli ölçüde arttırmaktadır (1). Klasik direnç mekanizmalarının ötesinde, tanısal açıdan çoğu zaman göz ardı edilen ve daha karmaşık bir yapıya sahip olan antibiyotik heterodirenci, son yıllarda artan bir ilgiyle ele alınmaktadır. Bu bölümde heterodirenç fenomeninin klinik önemi, alta yatan mekanizmaları, tanı ve tanısal açıdan oluşturduğu zorluklar ele alınmıştır. Ayrıca, heterodirenç olgusunun daha etkin şekilde tanımlanması ve yönetilmesine yönelik güncel yaklaşımlar ve olası çözüm önerileri tartışılmıştır.

HETERODİRENÇ FENOMENİNİN TANIMI

Antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesini takiben gelişen direnç olgusu, günümüzde antimikrobiyal tedavinin etkinliğini tehdit eden küresel bir sağlık krizine dönüşmüştür. Heterojen antibiyotik direnci ilk olarak 1947'de Gram negatif bakteri *Haemophilus influenzae* için (2) ve yaklaşık 20 yıl sonra Gram pozitif stafilkoklar için tanımlanmış (3) olup, "heterodirenç" teriminin bildirilen ilk kullanımı 1970'te gerçekleşmiştir (4). Bu süreç göstermektedir ki, heterodirenç yeni bir

¹ Arş. Gör., Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., esra.tas@samsun.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0652-5847

² Doç. Dr., Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., meryemcolak@karabuk.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9876-935X

DOI: 10.37609/akya.3834.c1066

lerinin kullanılması, kombine tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve antimikrobiyal yönetim programlarının revize edilmesi öncelikli konular arasındadır. Ulusal ve uluslararası düzeyde standardize tanım ve protokollerin geliştirilmesi, enfeksiyon kontrol stratejilerinin güncellenmesi ve laboratuvar personelinin eğitimi de kritik gereksinimlerdir.

Heterodirenç, 21. yüzyılın antimikrobiyal direnç krizinde gözden kaçırılmış ancak kritik öneme sahip bir fenomendir. Tanısal yöntemlerin geliştirilmesi, klinik farkındalığın artırılması, standart protokollerin oluşturulması ve araştırma önceliklerinin belirlenmesi, bu alandaki kritik ihtiyaçları oluşturmaktadır. Gelecekte, heterodirencin etkin yönetimi, antimikrobiyal direnç ile mücadelede başarı elde edilmesi açısından vazgeçilmez bir bileşen olacaktır. Bu hedefe ulaşılması, disiplinler arası iş birliği, teknolojik yenilikler ve koordineli global çabalar gerektirecektir. Sonuç olarak, heterodirencin tanınması, anlaşılması ve yönetilmesi, etkin antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin sunulması açısından kritik bir öncelik olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Andersson DI, Nicoloff H, Hjort K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17 (8):479–96. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0218-1>
2. Alexander HE, Leidy G. Mode of action of streptomycin on type b *Haemophilus influenzae*. II. Nature of resistant variants. *J Exp Med.* 1947;85 (6):607–21.
3. Sutherland R, Rolinson GN. Characteristics of methicillin-resistant staphylococci. *J Bacteriol.* 1964;87 (4):887–99.
4. Kayser FH, Benner EJ, Hoepfich PD. Acquired and native resistance of *Staphylococcus aureus* to cephalosporins and other beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol.* 1970;20 (1):1–5.
5. El-Halfawy OM, Valvano MA. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28 (1):191–207. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-14>
6. Matteo MJ, Granados G, Olmos M, Wonaga A, Catalano M. *Helicobacter pylori* amoxicillin heteroresistance due to point mutations in PBP-1A in isogenic isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61 (2):474–7.
7. Hofmann-Thiel S, van Ingen J, Feldmann K, Turaev L, Uzakova GT, Murmusaeva G, et al. Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan. *Eur Respir J.* 2009;33 (2):368–74.
8. Folkvardsen DB, Thomsen VO, Rigouts L, Rasmussen EM, Bang D, Bernaerts G, et al. Rifampin heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* cultures as detected by phenotypic and genotypic drug susceptibility test methods. *J Clin Microbiol.* 2013;51 (12):4220–2.
9. Casapao AM, et al. Evaluation of vancomycin population susceptibility analysis profile as a predictor of outcomes for patients with infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58 (8):4636–41.
10. Kang CK, et al. agr functionality affects clinical outcomes in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36 (12):2187–91.
11. Wang Z, Chen Q, Zhang J, Yan H, Chen Y, Chen C, et al. High prevalence of unstable antibiotic heteroresistance in cyanobacteria causes resistance underestimation. *Water Res.* 2021;202:117430. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117430>

12. Dewachter L, Fauvart M, Michiels J. Bacterial heterogeneity and antibiotic survival: Understanding and combatting persistence and heteroresistance. *Mol Cell*. 2019;76 (2):255–67. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.028>
13. Howden BP, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heteroresistant strains. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23 (1):99–139. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-09>
14. Band VI, Weiss DS. Heteroresistance: A cause of unexplained antibiotic treatment failure? *PLoS Pathog*. 2019;15 (6):e1007726. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007726>
15. Waters VJ, Kidd TJ, Canton R, et al. Reconciling antimicrobial susceptibility testing and clinical response in antimicrobial treatment of chronic cystic fibrosis lung infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69 (11):1812–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz364>
16. Reams AB, Kofoed E, Savageau M, Roth JR. Duplication frequency in a population of *Salmonella enterica* rapidly approaches steady state with or without recombination. *Genetics*. 2010;184 (4):1077–94.
17. Nicoloff H, Hjort K, Levin BR, et al. The high prevalence of antibiotic heteroresistance in pathogenic bacteria is mainly caused by gene amplification. *Nat Microbiol*. 2019;4 (3):504–14. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0342-0>
18. Dersch, P., Khan, M. A., Mühlen, S., & Görke, B. (2017). Roles of Regulatory RNAs for Antibiotic Resistance in Bacteria and Their Potential Value as Novel Drug Targets. *Frontiers in microbiology*, 8, 803. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00803>
19. Zhao, Z., Yang, T., Xiang, G., Zhang, S., Cai, Y., Zhong, G., Pu, J., Shen, C., Zeng, J., Chen, C., & Huang, B. (2024). A novel small RNA PhaS contributes to polymyxin B-heteroresistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Emerging microbes & infections*, 13 (1), 2366354. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2366354>
20. Yang, J. H., Bhargava, P., McCloskey, D., Mao, N., Palsson, B. O., & Collins, J. J. (2017). Antibiotic-Induced Changes to the Host Metabolic Environment Inhibit Drug Efficacy and Alter Immune Function. *Cell host & microbe*, 22 (6), 757–765.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.020>
21. Sorg R, Veening JW. Microscale insights into pneumococcal antibiotic mutant selection windows. *Nat Commun*. 2015;6:8773. <https://doi.org/10.1038/ncomms9773>
22. Turner R, Ratcliffe E, Wheeler R, et al. Peptidoglycan architecture can specify division planes in *Staphylococcus aureus*. *Nat Commun*. 2010;1:26. <https://doi.org/10.1038/ncomms1025>
23. Gutiérrez R, Ram Y, Berman J, de Sousa KCM, Nachum-Biala Y, Britzi M, et al. Adaptive resistance mutations at suprainhibitory concentrations independent of SOS mutagenesis. *Mol Biol Evol*. 2021;38 (10):4095–4115. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab196>
24. Chen L, Lin J, Lu H, et al. Deciphering colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Wenzhou, China. *J Antibiot*. 2020;73:463–470. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0289-2>
25. Zhang Y, Liu D, Liu Y, Li Q, Liu H, Zhou P, et al. Detection and characterization of eravacycline heteroresistance in clinical bacterial isolates. *Front Microbiol*. 2024;15:1332458. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1332458>
26. Chen Y, Hu D, Zhang Q, Liao XP, Liu YH, Sun J. Efflux pump overexpression contributes to tigecycline heteroresistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:37. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00037>
27. Machado D, Antunes J, Simões J, Perdigão J, Couto I, McCusker M, et al. Contribution of efflux to colistin heteroresistance in a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate. *J Med Microbiol*. 2018;67:740–749. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000741>
28. Karakostas S, Saridakis I. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* spp.: Systematic review and meta-analysis of the prevalence and discussion of the mechanisms and potential therapeutic implications. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56 (2):106065. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106065>
29. Jorge P, Magalhães AP, Grainha T, Alves D, Sousa AM, Lopes SP, Pereira MO. Antimicrobial

- resistance three ways: healthcare crisis, major concepts and the relevance of biofilms. *FEMS Microbiol Ecol.* 2019;95 (8):fiz115. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiz115>
30. Choi AJ, Bennison DJ, Kulkarni E, Azar H, Sun H, Li H, et al. Aminoglycoside heteroresistance in *Enterobacter cloacae* is driven by the cell envelope stress response. *mBio.* 2024;15 (4):e01699-24. <https://doi.org/10.1128/mbio.01699-24>
 31. Lo-Ten-Foe JR, de Smet AMG, Diederer BMW, Kluytmans JAJW, van Keulen PHJ. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51 (11):3726–30.
 32. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Hetero-resistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50 (9):2946–50.
 33. Stojowska-Swędryńska K, Łupkowska A, Kuczyńska-Wiśnik D, Laskowska E. Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Mol Sci.* 2022;23 (1):449. <https://doi.org/10.3390/ijms23010449>.
 34. Hira J, Singh B, Halder T, et al. Single-cell phenotypic profiling and backtracing exposes and predicts clinically relevant subpopulations in isogenic *Staphylococcus aureus* communities. *Commun Biol.* 2024;7:1228. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06894-z>
 35. Roch M, Sierra R, Andrey DO. Antibiotic heteroresistance in ESKAPE pathogens, from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29 (3):320–5.
 36. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A, Bylund L, Vidh P, Mills K, et al. Evaluation of a new Etest vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol.* 2008;46 (9):3042–7.
 37. van Hal SJ, Wehrhahn MC, Barbogiannakos T, Mercer J, Chen D, Paterson DL, Gosbell IB. Performance of various testing methodologies for detection of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in bloodstream isolates. *J Clin Microbiol.* 2011;49 (4):1489–94.
 38. Riederer K, Shemes S, Chase P, Musta A, Mar A, Khatib R. Detection of intermediately vancomycin-susceptible and heterogeneous *Staphylococcus aureus* isolates: comparison of Etest and agar screening methods. *J Clin Microbiol.* 2011;49 (6):2147–50.
 39. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
 40. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2024. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints