

BÖLÜM 2

GRAM POZİTİF BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Uzm. Dr. Elif M. SARICAOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara

2.1. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus sıklıkla hastane ve toplum kaynaklı fatal enfeksiyonlara neden olabilen, en virülan stafilokok türüdür (1). Sağlıklı insanlarda cilt ya da mukozada kolonize olabileceği gibi, yüzeysel enfeksiyonlarından (follikülit, fronkül vb.) yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara (osteomyelit, pnömoni, abse vb) kadar oldukça geniş spektrumda birçok hastalığa neden olabilmektedir (2). Ayrıca *S.aureus* enfeksiyonları; artmış mortalite, uzamış hastanede kalış süresi ve artmış sağlık bakım hizmeti harcamaları ile ilişkili bulunmuştur (3).

Antimikrobiyal direnç, en önemli global sağlık sorunlarından birisi olup bu grupta yer alan dirençli *S.aureus* izolatları da ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (4). *S.aureus*'un en önemli özelliği tedavisinde kullanılan neredeyse tüm antibiyotiklere direnç kazanmış olmasıdır (4). *S.aureus* izolatlarında antibiyotik direnci; ilk olarak 1930'lu yıllarda klinik kullanıma giren sülfonamid grubu antibiyotiklerle başlamış olup günümüzde linezolid, daptomisin gibi yeni kullanıma giren antibiyotiklere kadar uzanım göstermiştir (5).

2.1.1. Penisilin Direnci

1940'lı yılların başında penisilinin kullanıma girmesi ile stafilokokal enfeksiyonların prognozunda dramatik iyileşme izlenmiştir (6). Ancak *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin G'nin kullanıma girmesini takiben bir yıl sonra penisilinaz enzimi sentezleyen izolatlar saptanmıştır (5). 2000'li yıllara gelindiğinde ise penisilinaz enzimi pozitif olan izolatların oranı %90-95'lere ulaşmıştır (7). Stafilokoklardaki penisilin direnci; *blaZ* geni tarafından kodlanan β -laktamaz enzimi ile gelişmektedir (6). *Staphylococcus* türleri β -laktam antibiyotiklere ma-

2.2.5. Linezolid Direnci

Bakteriyostatik bir ajan olan linezolid, 50S ribozomal alt ünitenin 23S parçasına bağlanarak protein sentezinin inhibe eder (33). Linezolid direnç gelişimi yavaş ve sadece sporadik vakalarda uzamış kullanım sonucunda görülmüştür. Linezolid direncinde en yaygın görülen mekanizma, bağlanma yeri olan 23S rRNA'yı kodlayan genlerdeki mutasyonlardır (38). 23S rRNA'nın V bölgesinde 2576. pozisyonadaki guaninin urasil ile yer değişmesi ile hedef bölge modifikasyonu en iyi tanımlanan linezolid direnç mekanizmasıdır (G2576U) (33). Bu rRNA genlerinin birçok kopyasını taşıyan *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarında, G2576U mutasyonu olan rRNA oranına göre linezolid direnci düzeyi belirlenmektedir. Transfer edilebilir linezolid direncinden sorumlu bir diğer mekanizma da *cfr* (kloramfenikol-florfenikol direnci) genidir. Bu gen A2503 nükleotidinde metilasyona neden olan rRNA metiltransferaz enzimini kodlar. Metillenen A2503'ün linezolidin bağlanmasını ve pozisyonunu bozduğu düşünülmektedir (33). 2006 yılında *S. aureus*'da linezolid, linkozamid ve streptogramin direnci kaynağı olarak tanımlanan transfer edilebilir *cfr* geni; *E. faecalis* izolatında ilk kez 2011 yılında Çin'de bir sığır besi çiftliğinden izole edilmiştir (38).

İkinci oksazolidinon olan tedizolid, linezolide benzer mekanizma ile aktivite göstermekte olup, hedefe daha güçlü bağlanması nedeni ile linezolide göre enterokokkal MİK değerleri 4-8 kat daha düşüktür (33).

cfr-ilişkili enterokokal direnç, kromozomal-ilişkili ribozomal mutasyonun olduğu linezolid dirençli izolatlarda da aktivitesini devam ettirdiği bilinen tedizolidin, MİK değerlerinde artış olduğu ve çapraz direnç gelişebileceği de dikkate alınmalıdır (33).

KAYNAKLAR

1. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 1998;1(2):135-50.
2. Que YA MP. Staphylococcus aureus. 7th Edition ed2010 2010. 2543-78 p.
3. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. Critical care. 2017;21(1):211.
4. Hiramatsu K. The emergence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. The American journal of medicine. 1998;104(5):7S-10S.
5. Sancak B. MRSA direnç mekanizmaları: Dünyada ve Türkiye'de epidemiyolojisi. Ankem Derg. 2012;26:38-47.
6. Dhand A, Sakoulas G. Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clinical therapeutics. 2014;36(10):1303-16.
7. Sancak B. [Staphylococcus aureus and antibiotic resistance]. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):565-76.
8. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance. The Lancet infectious diseases. 2001;1(3):147-55.

9. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(suppl_1):S10-S9.
10. EUCAST TECoAST-. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance 2020 [Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf].
11. Moellering Jr RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. The University of Chicago Press; 2006.
12. Christopher JK Louis BR CA. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection 2014.
13. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(2):193-200.
14. Hope R, Blackburn RM, Verlander NQ, Johnson AP, Kearns A, Hill R, et al. Vancomycin MIC as a predictor of outcome in MRSA bacteraemia in the UK context. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(11):2641-7.
15. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Siu LK, Kuo AJ, Chia JH, et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital-based retrospective study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(3):736-41.
16. Tenover FC. The quest to identify heterogeneously resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(4):303-6.
17. Bayer AS, Schneider T, Sahl H-G. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: role of the cell membrane and cell wall. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1277(1):139.
18. Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;46(3):278-89.
19. Gurk-Turner C, editor Quinupristin/dalfopristin: the first available macrolidelincosamide-streptogramin antibiotic. *Baylor University Medical Center Proceedings*; 2000: Taylor & Francis.
20. Ünal S AD. Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları2004.
21. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. *Drugs*. 2000;59(1):7-16.
22. Wong E, Rab S. Tedizolid phosphate (Sivextro): a second-generation oxazolidinone to treat acute bacterial skin and skin structure infections. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(8):555.
23. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *The Lancet*. 2001;358(9297):1975-82.
24. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2001;358(9277):207-8.
25. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(1):4-11.
26. Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75(3):253-70.
27. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, Van Hal SJ, editors. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
28. Dabul ANG, Avaca-Crusca JS, Van Tyne D, Gilmore MS, Camargo ILBC. Resistance in in vitro selected Tigecycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 5 is driven by mutations in *mepR* and *mepA* genes. *Microbial Drug Resistance*. 2018;24(5):519-26.
29. Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(9):530-8.
30. D G. Bakterilerde antimikrobiyal ilaçlara direnç. In: Topçu AW SG, Doğanay M, editor. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*. 4. baskı ed2017. p. 226-38.

31. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(9):1265-73.
32. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(4):686-707.
33. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of combination antimicrobial therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections: review of the current evidence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(5):579-92.
34. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and drug resistance*. 2015;8:217.
35. Duplessis C, Crum-Cianflone NF. Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Clinical medicine reviews in therapeutics*. 2011;3.
36. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(10):710-21.
37. Grayson M, Eliopoulos G, Wennersten C, Ruoff K, De Girolami P, Ferraro M, et al. Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: a 22-year review at one institution. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(11):2180-4.
38. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 2012;3(5):421-569.
39. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014;12(10):1221-36.
40. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes and Infection*. 2002;4(2):215-24.
41. Yavuz SŞ. Davetli Editöryal Yorum/Invited Editorial. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(4):303-7.
42. Humphries RM. The new, new daptomycin breakpoint for *Enterococcus* spp. *Journal of clinical microbiology*. 2019;57(7):e00600-19.
43. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Daptomycin activity tested against 164 457 bacterial isolates from hospitalised patients: summary of 8 years of a Worldwide Surveillance Programme (2005–2012). *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43(5):465-9.
44. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resistance Updates*. 2018;40:25-39.