

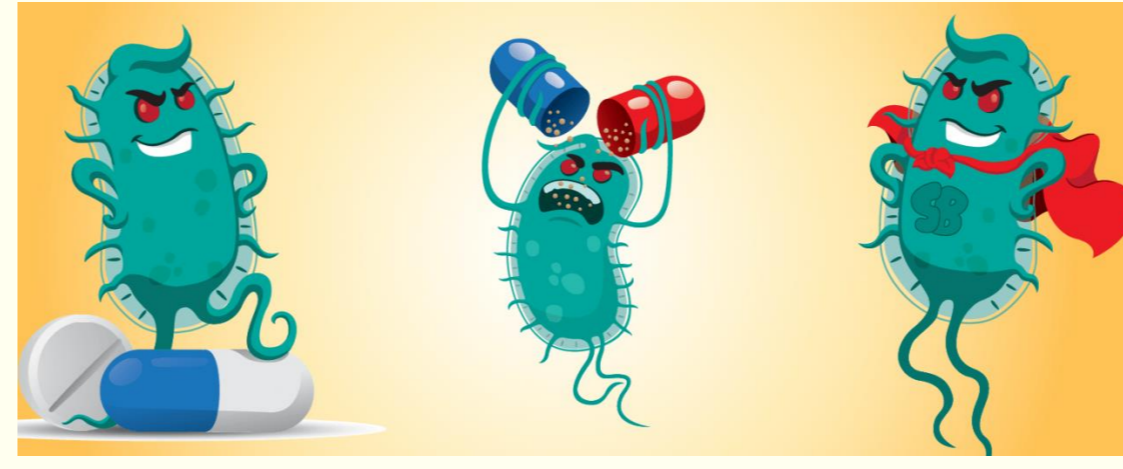
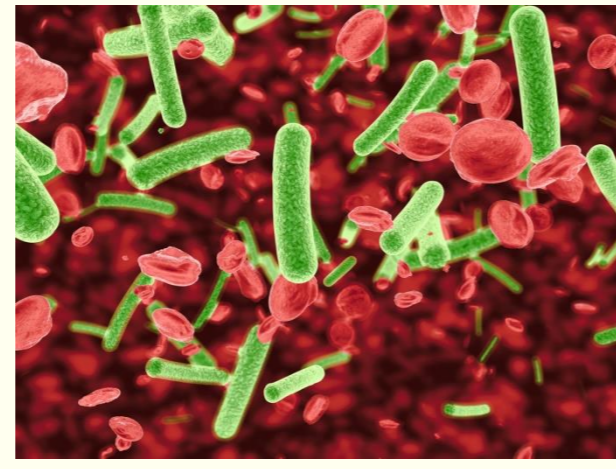
Simge AKTOP*, Esra ŞENTÜRK, Hacer ASLAN CANBERİ, Pınar ŞANLIBABA
Ankara Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Ankara
* Sorumlu yazar: saktop@ankara.edu.tr

ÖZET

Patojenlerde antibiyotik dirençliliğinin gelişimi, dünya çapında toplum sağlığı ve gıda güvenliği açısından en büyük sorunlardan birisidir. Geçmişten günümüze antibiyotik dirençlilik profilleri oldukça değişen *Staphylococcus aureus* suşları, iyi huylu cilt enfeksiyonlarından ölümcül endokardit ve nekrotizan pnömöniye kadar çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. *S. aureus* başta metisilin ve vankomisin olmak üzere birçok antibiyotikçe karşı dirençlidir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarının tanımlayıcı özelliği, metisilin direnci sağlayan stafilkok kaset kromozom mec (SSCmec)'dir. Ayrıca *S. aureus*, SCCmec dışında çeşitli antimikrobiyal direnç genleri taşıyan diğer mobil genetik elementleri (MGE'ler) de içermektedir. *S. aureus*'taki MGE'lerin çeşitliliği oldukça değişkendir. Genomun %15-20'si fajlar, patojenite adaları, plazmitler, transpozonlar, bütünleştirici konjugatif elementler, SCC'ler dâhil olmak üzere MGE'lerden oluşmaktadır. Fajlar dışında buradaki tüm elementler antibiyotik direnç genleri (ARG'ler) taşıyabilmektedir. Antiseptik direnç kodlayan qacA ve qacC genleri, *S. aureus* içindeki konjugatif plazmitler üzerinde ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Direnç genlerinin büyük konjugatif plazmitler üzerine yayılması, *S. aureus*'un büyüyen antibiyotik ve antiseptik direnç profiline katkıda bulunmaktadır. Küçük plazmitler genellikle eritromisin, kloramfenikol veya tetrasikline direnç sağlamaktadır. Daha büyük plazmitler ise β -laktamlara, aminoglikozitlere ve makrolidlere direnç sağlayan çoklu ARG'leri kodlamaktadır. Bu çalışmada, *S. aureus* suşlarının antibiyotik dirençliliği ve bunların moleküler doğası özetlenecektir.

GİRİŞ

Bakteriyel patojenlerde ve bunların genetik belirleyicilerinde antibiyotik direncin izlenmesi, sadece ülkemizde değil tüm dünyada önemi gittikçe artan konulardan biri olmuştur. Amacı ülkemizde kıyaslanabilir ve güvenilir direnç verilerinin toplanması olan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDDS), 2011'de Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulmuştur. Bu birim, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Ofisi tarafından kurulan Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR)'na dahildir (Anonim, 2017). Son yıllarda antimikrobiyal dirençlilikleri üzerine en fazla çalışma yapılan patojenlerden biri *S. aureus*'tur. Yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilen ve çok yönlü insan patojenlerinden biri olan *S. aureus*, zaman içinde tüm ana antimikrobiyal ajan sınıflarına karşı direnç geliştirmeye başlamıştır (Argudín vd., 2014).



STAPHYLOCOCCUS AUREUS VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİK

S. aureus tarafından elde edilen tüm antibiyotik dirençleri arasında en dikkat çekici olanları, metisilin ve vankomisin direncidir. 1961'de ilk metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), klinik izolatlar arasında bulunmuştur. Daha sonra MRSA dünya çapında çok dirençli bir hastane patojeni olarak ön plana çıkmıştır. 1997 yılında ise vankomisine duyarlılığı azaltılmış MRSA suşu izole edilmiş ve bu suş vankomisine orta düzeyde duyarlı *S. aureus* (VISA) olarak adlandırılmıştır (Hiramatsu vd., 2014). Bununla birlikte, VISA'nın öncüsü olan heterojen VISA (hVISA), çeşitli derecelerde vankomisin direncine sahip hücre alt populasyonlarından oluşmaktadır (Monaco vd., 2016).

MRSA, insanlarda ve hayvanlarda yaygın bir patojen olup, enfeksiyonun klinik belirtileri arasında cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarından toksik şok sendromuna kadar değişen birçok belirti yer almaktadır. Birden fazla vücut bölgesinde kolonileşmesi ve devam etme kapasitesi, bireyler arasında etkili MRSA yayılımını sağlamaktadır (LaBreck vd., 2019). Metisilin direnci, MRSA direnç geni mecA'yı stafilkok kaset kromozomunun (SCC) aracılık ettiği yatay gen transferi (HGT) ile elde ettiğinde ortaya çıkmaktadır. Yatay gen transferine *S. aureus*'ta çoğunlukla transdüksiyon ve konjugasyon düzeyinde aracılık edilmektedir (Deghorain ve Van Melderen, 2012; Ramsay vd., 2016). SCC, sadece stafilkok türleri arasında kullanılan, bölgeye özgü transpozon benzeri bir elementtir. mecA taşıyan ve SCCmec olarak adlandırılan SCC elemanları, MRSA suşlarının kromozomlarına entegre edilmiştir. *S. aureus*, SCCmec dışında çeşitli antimikrobiyal direnç genleri taşıyan diğer mobil genetik elementleri (MGE'ler) de içerebilmektedir.

Table 1 *S. aureus* mobil genetik elemanları üzerinde taşınan antibiyotik direnç genleri (Haaber vd., 2017).

Mobil Genetik Elemanları Tipi	Vektör (örnek)	Antibiyotik direnç geni	Antibiyotik hedefi
Plazmid	pC221, pC223, pUB112, pC194	cat	Kloramfenikol
	pMW2, pSAS, p1147, p1258	blaZ	Penisilin (β -laktam antibiyotikler)
	pUB101	fusB	Fusidik asit
	pS194	str	Streptomisin
	pSCFS1	cfr	Kloramfenikol, florfenikol ve klindamisin
	SAP049A	aadE	Aminoglikozitler
Transpozon	SAP049A	aphA	Neomisin ve kanamisin
	pT181, pUSA02	tetK	Tetrasiklinler
	Tn4001	aacA-aphD	Gentamisin, kanamisin, tobramisin
ICE	Tn552	blaZ	β -laktam antibiyotikler
	Tn558	fexA	Florfenikol, kloramfenikol
SCC*	Tn5801	tetM	Tetrasiklin
	Tn1546	VanA	Vankomisin
SCC*	SCC476 veya SCCcf	fusC	Fusidik asit
	SCCmec III ve SCCHg	tet(K)	Tetrasiklinler

* mecA, mecC, mecI, mecR1 ve blaZ dışında.

S. aureus suşlarının çekirdek genomu yüksek derecede klonaldır ve dizi tiplerinin (ST'ler) klonal kompleksleri (CC'ler) tarafından tanımlanan soylara ayrılmaktadır. Çekirdek genomun aksine, *S. aureus*'ta mobil genetik elementlerin (MGE'ler) çeşitliliği oldukça değişkendir. Aslında, genomun %15-20'si bakteriyofajlar, patojenite adaları, plazmidler, transpozonlar, bütünleştirici konjugatif elementler (ICE'ler) ve stafilkok kromozom kasetleri (SCC'ler) dahil olmak üzere MGE'lerden oluşmaktadır. Bunlardan fajlar dışındaki tüm elementler antibiyotik dirençli genler (ARG'ler) taşıyabilmektedir (Lindsay, 2010; Planet vd., 2017).

SONUÇ

Patojenlerde gelişen antibiyotik dirençliliği tüm dünyayı ilgilendiren, çok ciddi sağlık sorunlarından biridir. Antibiyotik direncinin kontrol altına alınmasına yönelik birçok ulusal ve uluslararası çalışma yapılmaktadır. Antibiyotik direnç genlerini taşıyan bakterilerin ortaya çıkmasını önlemek için etkili ilaç tedavisinin seçilmesi ve tedavi protokolüne uyulması büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, *S. aureus* gibi antibiyotiklere karşı çoklu-direnç gösteren patojenlere karşı yeni stratejiler geliştirilmelidir. Bu amaçla, patojenlerdeki antibiyotik direnç genlerinin varlığı ve direnç mekanizmaları gibi dirençliliğin moleküler yapısını çözmeye yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Anonim, 2017. <https://hsgm.saglik.gov.tr/uamdds> Erişim Tarihi: 14.09.2020.
- Argudín, M.A., Mendoza, M.C., Martín, M.C., and Rodicio, M.R. (2014). Molecular basis of antimicrobial drug resistance in *Staphylococcus aureus* isolates recovered from young healthy carriers in Spain. *Microbial pathogenesis*, 74, 8-14.
- Deghorain, M. and Van Melderen, L. (2012). The Staphylococci phages family: an overview. *Viruses*, 4(12), 3316-3335.
- McGuinness, W.A., Malachowa, N., and DeLeo, F.R. (2017). Focus: infectious diseases: vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(2), 269.
- Haaber, J., Penadés, J.R. and Ingmer, H. (2017). Transfer of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 25(11), 893-905.
- Hiramatsu, K., Katayama, Y., Matsuo, M., Sasaki, T., Morimoto, Y., Sekiguchi, A., and Baba, T. (2014). Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(10), 593-601.
- Hong, H.J., Hutchings, M.I., and Buttner, M.J. (2008). Vancomycin resistance VanS/VanR two-component systems. In *Bacterial Signal Transduction: Networks and Drug Targets* (pp. 200-213). Springer, New York, NY.
- Kwong, S.M., Ramsay, J.P., Jensen, S.O., and Firth, N. (2017). Replication of staphylococcal resistance plasmids. *Frontiers in microbiology*, 8, 2279.
- Kwong, S.M., Skurray, R. A., and Firth, N. (2004). *Staphylococcus aureus* multiresistance plasmid pSK41: analysis of the replication region, initiator protein binding and antisense RNA regulation. *Molecular microbiology*, 51(2), 497-509.
- LaBreck, P. T., Li, Z., Gibbons, K. P., Merrell, D.S. (2019). Conjugative and replicative biology of the *Staphylococcus aureus* antimicrobial resistance plasmid, pC02. *Plasmid*, 102, 71-82.
- León-Sampedro, R., Novais, C., Peixe, L., Baquero, F. and Coque, T.M. (2016). Diversity and evolution of the Tn5801-tet (M)-like integrative and conjugative elements among *Enterococcus*, *Streptococcus*, and *Staphylococcus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(3), 1736-1746.
- Lindsay, J.A. (2010). Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3), 98-103.
- McCarthy, A.J. and Lindsay, J.A. (2012). The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated. *BMC microbiology*, 12(1), 104.
- Monaco, M., de Araujo, F.P., Cruciani, M., Coccia, E.M., and Pantosti, A. (2016). Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. In *Staphylococcus aureus* (pp. 21-56). Springer, Cham.
- Planet, P.J., Narechania, A., Chen, L., Mathema, B., Boundy, S., Archer, G., Kreiswirth, B. (2017). Architecture of a species: phylogenomics of *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 25(2), 153-166.
- Ramsay, J.P., Kwong, S.M., Murphy, R.J., Yui Eto, K., Price, K.J., Nguyen, Q.T., et al. (2016). An updated view of plasmid conjugation and mobilization in *Staphylococcus*. *Mobile genetic elements*, 6(4), e1208317.
- Smyth, D.S., and Robinson, D.A. (2009). Integrative and sequence characteristics of a novel genetic element, ICE6013, in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*, 191(19), 5964-5975.
- Weigel, L.M., Clewell, D.B., Gill, S.R., Clark, N.C., McDougal, L.K., Flannagan, S.E., et al. (2003). Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, 302(5650), 1569-1571.

