

## PROTEİN SENTEZİNİ ETKİLEYEN ANTİBAKTERİYELLER

Deniz GÜR

Bakteri ribozomlarında protein sentezi üç evrede oluşmaktadır: Başlama (initiation), uzama (elongasyon = peptid zincirine amino asit eklerek uzaması) ve bitiş (terminasyon). Bu üç evre de çeşitli proteinler ile düzenlenmektedir (başlama, uzama ve bitiş faktörleri) ve bunlar ribozoma geçici olarak bağlanmaktadır. Başlama evresi sadece ribozomun küçük alt biriminde yer aldığından, başlamayı inhibe eden antibiyotiklerin tümü ribozomun küçük alt birimine (30S) bağlanmaktadır. Buna karşın elongasyonu inhibe edenler 30S veya 50S alt birimlerinden birine bağlanabilir (5).

### Aminoglikozidler

1944 yılında streptomisinin bulunması ve klinik kullanıma girmesinden bugüne deðin aminoglikozid antibiyotikler özellikle Gram negatif bakterilere baðlı infeksiyonların tedavisinde yaygın bir sekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu antibiyotikler duyarlı aerobik Gram negatif bakterilere karşı hızlı bir bakterisidal etki göstermektedir. Ayrıca bu etkileri doza baðlıdır, konsantrasyon arttıkça öldürme etkisi artmaktadır. Buna karşın Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkileri bakteriostatiktir (13).

Aminoglikozidler, Gram negatif bakterilerde hücre içine hücre duvarındaki porin kanallarından girmektedir. Hücre membranına ulaşan aminoglikozidler iyonik etkileşimler sonucu hücre yüzeyine bağlanmaktadır. Bu evrede enerjiye gereksinme yoktur. İkinci evre, enerji gerektiren Faz-I (EDP-I) olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede aminoglikozidler hücre içi ve dışı arasında oluşan proton gradienti ile hücre içine girmektedir. Bu evre hiperozmolarite, düşük pH ve anaerobik koşullarda engellenmektedir. Enerji gerektiren Faz-II (EDP-II) ise antibiyotiðin ribozomlara bağlanmasıından sonra oluşan, daha hızlı bir olaydır ve potasyum iyonlarının kaybı sonucu membran potansiyelinin artısına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,7).

Önceleri aminoglikozidlerin tek etki mekanizmasının ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek olduğu düşünülmüþtür. Ancak, protein sentezinin inhibisyonu tek başına bakterisidal etki yaratmamaktadır (13). Artık, bu mekanizmaya ek olarak aminoglikozid moleküllerinin hücre duvarındaki polisakkartitleri birbirine bağlayan  $Mg^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$ 'nın yerine geçtiği, bunun sonucunda hücre duvarında delikler oluþtuðu ve hücre duvarının permeabilitesinin bozulduğu bilinmektedir (13,15). Bu etki, duyarlı Gram negatif bakterilerin çoðunu, aminoglikozid 30S ribozoma bağlanmadan önce öldürmek için yeterlidir (13).

Aminoglikozidlerin bakterisidal etkilerinin doza baðım-

lı olması ve iyi bir postantibiyotik etkiye sahip olmaları, bu antibiyotikler ile tedavide tek doz uygulamasına gidmesine yol açmıştır. Bu uygulama ile klinik etkinlik artmaktadır, toksisite azaltılmaktadır (13).

Günümüzde aminoglikozidlere dirençli bulunan Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde en sık gözlenen mekanizma, plazmid veya kromozom kontrolundan sentez edilen enzimler aracılığıyla antibiyotiðin değişiklige uğratılmasıdır. Bu enzimler ile stoplazmik membrandan geçişleri sırasında değiştirilen aminoglikozidler, ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir (6,11).

### Kloramfenikol

Kloramfenikol, 70S ribozomun 50S alt birimine geri döñüşebilir şekilde bağlanarak protein sentezi sırasında peptidiltransferaz reaksiyonunu inhibe etmektedir (13). Ribozoma bağlanma, amino açil-transfer RNA kompleksinin amino asit içeren ucunun ribozoma tutunmasını engeller, böylece peptid oluşumu inhibe edilmiş olur. Protein sentezinin inhibisyonu, bir çok duyarlı mikroorganizmada bakteriyostatik bir etki göstermektedir. Buna karşın *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* klinikte ulaşılabilen konsantrasyonlarda in-vivo olarak hızla ölmektedir (13).

Bu antibiyotiðe karşı direnç, kloramfenikolu değiştiren "chloramphenicol acetyltransferase (CAT)" enziminin sentezlenmesi sonucu olmaktadır. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde bu enzimin sentezi çoðunlukla plazmid, bazen de kromozom kontrolundadır. Aktif bölgesinin homologmasına karşın Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin enzimleri arasında farklılık vardır. Asetilasyon ile değiştirilen kloramfenikol ribozomlara bağlanamadığı için dirençli bakteride protein sentezi normal şekilde devam etmektedir (6,13).

### Tetrasiklinler

Tetrasiklinler 1940'lı yılların sonrasında bulunmuş ve 1950'lerden beri kullanılmakta olan, bir çok Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmanın yanında çeşitli hücre içi yerlesen mikroorganizmalara karşı etki gösteren geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlardır (9,13). Tetrasiklinin 10 türevi kullanıma girmiþtir ve tümü oral yoldan verilebilir, ayrıca oksitetrasiklin, limesiklin, doksisisiklin ve minosiklinin parenteral formu da bulunmaktadır (9). Minosiklinin yeni türevleri olan glisilsiklinler için klinik çalışmalar yürütülmektedir ve bunlar da parenteraldir. Genel olarak yan etkilerinin en az oluşu ve günlük doz sayılarının en düşük olması nedeniyle

doksisiklin ve minosiklin tedavide en çok tercih edilenleridir (9). Tetrasiklin, amino açılı-tRNA'nın ribozoma bağlanması önleyerek tRNA ile mRNA arasındaki kodon-antikodon etkileşiminin bozulmasına yol açar. Ribozomal düzeyde protein sentezinin inhibisyonuna yol açan bu etki, geri dönüşebilir olduğundan tetrasiklinlerin antibakteriyel etkileri de bakteriyostatiktir (13).

Bakterilerde tetrasikline direnç (i) sitoplazmik membranaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması (efluks), (ii) enzimatik olarak ilacın inaktivasyonu ve (iii) ribozomal koruyucu proteinler ile oluşabilmektedir (8). Tetrasikline direnç determinantlarının çoğu plazmid veya transpozonlarda bulunmaktadır. Genellikle, tetrasiklinlerden birine direnç varsa tümüne karşı direnç oluşturmaktadır. Direnç çoğunlukla *Tet* determinantlarının alınması ile ortaya çıkmaktadır. Pompalamayı yöneten direnç determinantları *TetA*'dan *TetF*'ye kadar, *TetK* ve *TetL* olarak isimlendirilmiştir. Ribozomal korumayı yönetenler *TetM* ve *TetO* olarak isimlendirilmiştir. *TetX* determinantı ise antibiyotik modifikasyonu ile dirence yol açmaktadır (8).

#### **Makrolidler, Linkozamidler ve Streptograminler**

Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler yapısal olarak farklı olmalarına karşın biyolojik özellikleri ve etki mekanizmalarının benzerliği nedeniyle birlikte gruplanmaktadır. Makrolid ve streptograminler ribozomlarda aynı bölgeye bağlandıklarından birlikte kullanıldıklarında yarışa girebilirler (13). Protein sentezinin inhibisyonu bu antibiyotiklerin bir çok bakteriye karşı bakteriostatik etki göstergelerine yol açar. Buna karşın, bazı bakteri türlerinde çok önemli proteinlerin inhibisyonu sonucu bakterisidal etki oluşturabilir (12,13).

#### **Makrolidler-azalid ve ketolidler**

Makrolidler 14 (eritromisin, klaritromisin, roksitromisin, dirlitromisin), 15 (azitromisin) veya 16 (josamisin, spiramisin) üyesi laktonlardan oluşmaktadır. Bu laktonlara glikosidik bağlar ile amino ve/veya nötral şekerler bağlanmıştır. Bu antibiyotikler protein sentezinde peptid zincirin uzaması sırasında (elongasyon) peptidil-tRNA'nın ribozomlardan ayrılmamasına ve böylece protein sentezinin durmasına yol açar (10).

Eritromisinin etki spektrumu geniş ve Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Rickettsia*'lara etkilidir. Azitromisin eritromisinden türetilmiştir, 15 üyesi lakton halkasında nitrojen içeriğinden "azalid" olarak tanımlanır. Klaritromisin ise eritromisinden farklı olarak lakton halkasının C6 pozisyonunda bir metoksi grubu içermektedir. Bu değişiklikler nedeniyle bu iki antibiyotik mide asidine daha dayanıklıdır ve oral yoldan吸收yonları daha fazladır. Klaritromisin Gram pozitif bakterilere karşı çok etkilidir, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* dahil bir çok streptokokka karşı eritromisinden daha etkilidir. Buna karşın azitromisin bu mikroorganizmala karşı eritromisinden daha az etkilidir. Eritromisine dirençli olan streptokoklar ve stafilocoklar klaritromisin ve azitromisine de dirençlidir. *Haemophilus influenzae* ve

*Moraxella* gibi Gram negatif mikroorganizmalara karşı ise azitromisin daha etkilidir (12). Makrolidlere yeni eklenen bir grup da "ketolid" dir. Bu grup içinde şimdilik kullanımda olan tek üye telitromisin (ATB-773) henüz deneme aşamasındadır. Ketolidler penisilin ve makrolidlere dirençli olan *S.pneumoniae*' ya karşı etkili bulunmaktadır (4).

#### **Linkozamidler-linkomisin ve klindamisin**

Linkozamidler kimyasal olarak makrolidlere farklıdır ve bir amino şekere bağlı bir amino asitten oluşmaktadır (13). Linkomisin ve klindamisin de makrolidlere ve kloramfenikol gibi ribozomların 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini erken dönemde inhibe etmektedir (12,13). Klindamisin linkomisinden daha etkilidir ancak stafilocoklar, pnömokoklar, *S.pyogenes* ve viridans grup streptokoklara karşı eritromisin ile benzer etkiye sahiptir. *Enterococcus*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis*' e karşı etkisi yoktur, buna karşın klinikte önemli olan bir çok anaerobik mikroorganizma ve eritromisine dirençli bazı *Staphylococcus aureus* izolatlarına karşı daha fazla aktivite göstermektedir (12). Klindamisinin bu etkisi in-vivo olarak bakteriyosatiktir (13). Klindamisin kullanımı gastrointestinal toksisitesi nedeniyle anaerob infeksiyonlar ile sınırlanmıştır. Linkomisin ise bir yazarıın deyimi ile "artık tarihsel öneme sahiptir" (12).

#### **Streptograminler-kinupristin/dalfopristin**

Streptogramin grubunda mikamisinler, pristinamisinler, östreomisinler ve virciniamisinler yer almaktadır (13). Kinupristin/dalfopristin, streptogramin B ve A gruplarından 30:70 oranında türetilmiş semisentevik bir antibiyotiktir. Tek başına bileşenlerin bakteriostatik olmasına karşın kombinasyon halinde çoğunlukla bakterisidal ve daha etkilidir. Hatta bileşenlerden birisine karşı direnç olsa bile aktif olabilir. Bileşenin sinerjik etkisi dalfopristinin bağlanmasıından sonra ribozomda oluşan değişikliğe bağlanmaktadır. Bileşenlere karşı direnç, inaktive edici enzimler, dışı pompalama veya hedefte değişiklik ile oluşmaktadır ve bunları kontrol eden genler plazmid ve transpozonlarda bulunmaktadır. Kinupristin/dalfopristin çoğunlukla *Enterococcus faecalis*'e karşı etkisizdir; bu türde intrinsik olarak dalfopristine direnç oluşturan bir pompa sistemi vardır. Buna karşılık olarak, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* izolatlarının çoğu bu ilaca duyarlıdır (2). Kinupristin/dalfopristin, metisiline dirençli stafilocoklar dahil, bir çok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkilidir.

MLS antibiyotiklere karşı gelişen direnç en sık iki mekanizmaya ile oluşabilmektedir:

(i) Antibiyotığın aktif olarak hücre dışına atılması (M fenotipi). Makrolidlere direnç oluşur, ancak klindamisin etkilenmez.

(ii) Antibiyotığın bağlandığı ribozomun 50S alt biriminde bir adeninin metilasyonu (MLS<sub>B</sub> fenotipi). Tüm makrolidlere, linkozamidlere ve streptogramin B antibiyotiklere direnç oluşur (3,4).

## Oksazolidinonlar-linezolid, eperezolid

Oksazolidinonlar protein sentezini inhibe ederek etki gösteren ve çoklu dirençli stafilocoklar, penisiline dirençli *S.pneumoniae* ve vankomisine dirençli *E.faecium* da dahil, Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olan sentetik antibiyotiklerdir (2,13). Oksazolidinonlar protein sentezini diğer protein sentezi inhibitörlerinden farklı olarak, "initiation complex" oluşmasını engelleyerek, başlama evresinde inhibe etmektedir (14). Klinik kullanıma girmiş olan linezolidde karşı Gram pozitif mikroorganizmalarla çok düşük oranda gözlenen direnç, 23S rRNA'daki mutasyonlara bağlıdır (2).

## Mupirosin

Mupirosin, yüzeyel stafilocok infeksiyonlarında ve burun taşıyıcılığının sonlandırılması için topikal olarak kullanılmaktadır (15). Bu antibiyotik bakterilerde protein sentezini

izolösil-tRNA sentetaza bağlanarak inhibe etmektedir (8). Mupirosinde izolösine yapısal olarak benzeyen bir yan zincir vardır ve izolösil-tRNA'ya bağlanmak için izolösin ile rebaete girer. Bunun sonucunda, uzamakta olan peptid zincirine izolösin giremez ve protein sentezi durur. Stafilocoklarda mu-pirosine düşük veya yüksek düzeyde direnç bildirilmiştir (15).

## Fusidik asit

Fusidik asit 50S ribozomda elongasyon faktör G'ye bağlanarak polipeptid zincirin uzamasını engeller (15). Bu etki bakterisidalıdır (13). Fusidik asit en fazla metisiline dirençli izolatlar da dahil, *S.aureus'* a karşı etkilidir (13). *S.aureus'* da koromozomal mutasyon sonucu (*fusA*) faktör G' nin antibiyotiğe afinitesi azalır ve buna bağlı olarak direnç çıkar. Diğer bir direnç mekanizması da plazmidde bulunan bir determinant ile (*fusB*) geçirgenliğin azalmasıdır (15).

## KAYNAKLAR

- 1- Davies JE : Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*" kitabında s. 790, Williams & Wilkins, Baltimore (1985).
- 2- Eliopoulos GM: Quinupristin-dalfopristin and linezolid: Evidence and opinion, *Clin Infect Dis* 36:473 (2003).
- 3- Leclarcq R, Courvalin P: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1267 (1991).
- 4- Mason EO, Lamberth LB, Wald ER et al: In vitro activities of cethromycin (ABT-773), a new ketolide, against *Streptococcus pneumoniae* strains that are not susceptible to penicillin or macrolides, *Antimicrob Agents Chemother* 47:166 (2003).
- 5- Nierhaus KH, Brimacombe R, Wittmann HG: Inhibition of protein biosynthesis by antibiotics, "Jackson GG, Schlumberger HD, Zeiler HJ (eds): *Perspectives in Antimicrobial Therapy*" *Curr Topics Infect Dis Clin Microbiol* 2:29 (1989).
- 6- Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA: Mechanisms of bacterial antibiotic resistance, "Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth ed" kitabında s. 236, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 7- Phillips I, Shannon K: Aminoglycoside resistance, *Br Med Bull* 40:28 (1984).
- 8- Rice LB, Bonomo RA: Genetic and biochemical mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*" kitabında s. 453, Williams & Wilkins, Baltimore (1985).
- 9- Roberts MC: Tetracycline therapy: Update, *Clin Infect Dis* 36:462 (2003).
- 10- Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Sepulveda H: Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants, *Antimicrob Agents Chemother* 43:2823 (1999).
- 11- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH: Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes, *Microbiol Rev* 57:138 (1993).
- 12- Steigbigel NH: Macrolides and clindamycin, "Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth ed" kitabında s. 366, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 13- Stratton CW: Mechanisms of action for antimicrobial agents: General principles and mechanisms for selected classes of antibiotics, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4<sup>th</sup> ed" kitabında s. 579, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 14- Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 42:3251 (1998).
- 15- Töreci K: Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): *Güncel Bilgiler İşığında Antibiyotikler*" kitabında s. 15, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).