

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara)
"Antibiyotiklere dirençlilik" Simpozyumu sunularından:

*Paper submitted to the Symposium "Resistance to antibiotics" in the 3rd
National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):*

AMİNOGLİKOZİT GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Semra KOCABIYIK

ÖZET

Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin klinik izolatlarında aminoglikozit dirençliliği ya kromozomal mutasyonlar ya da antibiyotiklerin kovalent modifikasyonları yolu ile olmaktadır. Aminoglikozitlerin plazmitlere bağlı enzimatik inaktivasyonları, kemoterapi ve dirençlilik epidemiyolojisi açısından daha önemli olup dirençliliğin aynı ya da farklı cins patojenler arasında transferine ve hızla yayılmasına olanak sağlamaktadır.

SUMMARY

Mechanisms for resistance to aminoglycoside group antibiotics.

Aminoglycoside resistance among clinical isolates of Gram negative and Gram positive bacteria are due to either chromosomal mutations or covalent modifications of antibiotics. The enzymatic inactivation of aminoglycosides caused by plasmids is more important in relation to chemotherapy and epidemiology of resistance. This kind of inactivation provides an opportunity for the spread and transfer of the resistance among pathogens from different genera.

KONU

Enterobacteriaceae ve Pseudomonas grubu bakteriler ile Staphylococcus aureus'un klinik suşlarında sıkça görülen aminoglikozit dirençliliği için başlıca 2 mekanizma söz konusudur:

1. Kromozal gen mutasyonları (2, 7, 13).
2. Plazmitler ve/veya transpozonlara bağlı enzimatik modifikasyonlar (9, 10, 13).

Kromozomal mutasyonlara dayanan aminoglikozit dirençliliğine gerek doğada gerekse klinik şartlarda seyrek olarak rastlanılmaktadır. Bu mutasyonlardan bir grubu kromozom üzerinde ribozomal gen demetlerini etkilemektedir (3, 7). Böylece

ribozomların özellikle 30 S alt ünitelerinde yapısal değişikliğe neden olmakta ve aminoglikozitlerin bu hedeflerine bağlanmasını engellemektedirler. Örneğin, *E. coli* K-12'da rps L genindeki bir mutasyonun ribozomal protein S 12'nin yapısını değiştirmesi streptomisin dirençliliğine yol açmaktadır.

Mutasyonlar bazen de aminoglikozitlerin hücre membranından transferini etkilerler (7). Bunlar genellikle fosforilasyonun elektron transportu ile bağlantısını kesen ve böylece aktif transportu engelleyen kalıcı mutasyonlardır. Genelde tüm aminoglikozitlerin membran transferi bloke olduğu için, tüm aminoglikozit grubu antibiyotiklere dirençli kritik suşlar ortaya çıkabilmektedir. Bu özellikteki dirençlilik daha ziyade *Pseudomonas aeruginosa* klinik suşlarında görülmektedir (6, 16).

Kemoterapi ve dirençlilik epidemiyolojisi açısından daha önemli olan ve aminoglikozitlere yüksek düzeyde dirençli olan suşlarda ise dirençlilik R-plazmitlerce belirlenmektedir (10, 11, 14, 17). R-plazmitlere bağlı modifikasyon enzimleri, aminoglikozitleri, çeşitli pozisyonlardaki amino ya da hidroksil gruplarının asetilasyonu (aminoglikozit asetil transferazlar-AAC), fosforilasyonu (aminoglikozit fosfo-transferazlar-APH) ya da adenilasyonu (aminoglikozit adenil transferazlar-AAD) yolu ile inaktive ederler (7, 9, 10).

Modifiye olan aminoglikozit ya hücre içerisine alınmaz (9) ya da hücre içinde birikse bile ribozomlara bağlanamayacağından protein sentezini inhibe edemez (22).

Aminoglikozitlerin enzimatik modifikasyonunun genetik, biyokimyasal ve klinik önemi başlıca 3 açıdan irdelenebilir:

(i) Modifikasyon enzimlerinin yapısal genlerinin genellikle plazmite bağlı olması dirençliliğin düzeyini ve yayılma potansiyelini arttırmaktadır (7, 8, 20).

Plazmit replikasyonu kromozomal DNA replikasyonundan bağımsız olup, kopye sayıları 3 ile 50 arasında değişmekte, böylece "gen-doğ" etkisi yolu ile dirençliliğin düzeyini önemli ölçüde artırabilmektedirler.

Öte yandan R-plazmitler çoğu kez konjugatif olup aynı ya da farklı cins patojenler arasında transferleri olasıdır. Bu plazmitler bazen aynı bir konukçu hücrede bir arada buldukları, ancak konjugatif olmayan, diğer plazmitlerin de transferini sağlayabilmektedirler (mobilizasyon).

(ii) Modifikasyon enzimleri geniş substrat spektrumu ve farklı dirençlilik determinantlarının aynı bir replikona (plazmit ya da transpozona) bağlı olması çapraz dirençlilik problemini ortaya çıkarmaktadır (1, 4, 5, 18, 19).

Bazı modifikasyon enzimleri (APH-2" gibi) yalnız benzer yapıdaki antibiyotikleri modifiye edebildikleri gibi, diğerleri (AAD-3"-9 gibi) farklı kimyasal yapıdaki aminoglikozitleri de inaktive edebilirler. Diğer taraftan aynı bir aminoglikozit, antibiyotik substrat spektrumları benzer olan birçok enzim tarafından modifiye edilebilir. Örneğin kanamisin B 7 farklı enzimin substratıdır: AAC(3), AAC(2'), APH(3'), AAD(4") (4"), AAC(6'), AAD(2") ve APH(2").

Genellikle aminoglikozitlere dirençli suşlar aynı ya da farklı R-plazmitler üzerinde çeşitli modifikasyon enzimlerine ait genleri taşırlar. Bazen de aynı bir R-plazmit, farklı gruplardan antibiyotikler için dirençlilik genlerini taşıyabilmektedir.

Mekanizması ne olursa olsun çapraz dirençliliğin en önemli özelliği, bir antibiyotiğin aynı ya da farklı gruptan antibiyotiklere ve hatta klinikte henüz hiç kullanımı olmayan bir antibiyotiğe dirençli suşların seçilmesinde etkin olmasıdır.

(iii) Bazı aminoglikozit modifikasyon enzimlerinin yapısal genleri transpozonlarla ilişkilidir (1, 4, 5, 12, 15, 19, 21).

Transpozonların homolog olmayan DNA molekülleri arasında gen alışverişine olanak sağlamak ve farklı kaynaklardan dirençlilik genlerini aynı bir plazmitte bir araya getirmek yolu ile R-plazmitlerin evolüsyonunda etkin oldukları bilinmektedir. Aminoglikozit modifikasyon enzimlerinin yapısal genlerinin bu hareketli genetik elemanlarca taşınmasının, dirençliliğin yayılması ve çeşitlenmesi sürecini kısaltmak suretiyle etkili olması beklenir. Klinik şartlarda aminoglikozit dirençliliğinin aynı bir suşta hem kromozoma, hem de plazmite bağımlı bulunması, ya da dirençliliğin fiziksel özellikleri farklı birden fazla plazmitçe belirlenmesi, o dirençlilikte transpozonların varlığının bir kanıtı olabilir.

Aminoglikozit (özellikle gentamisin) dirençliliğinin mekanistik özellikleri dikkate alındığında, dirençliliğin bu grup antibiyotiklerin kullanımını büyük ölçüde sınırladığı hallerde, antibiyotiklerin kullanımında belirli prensiplerin benimsenmesinde yarar vardır. Bu amaçla, öncelikle bölgesel olarak ilaç kullanım rejiminin bir göstergesi olan yaygın aminoglikozit dirençlilik profillerinin (AGRP) periyodik olarak belirlenmesi gerekli olacaktır. Bu profillere göreli olarak ilaç kullanım rejiminin yeniden düzenlenmesinin dirençliliğin kırılması çabalarına katkısı olacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Allmansberger R, Brau B, Pipersberg W: Gene for gentamicin (3)-N-acetyltransferase III an IV. 2. Nucleotide sequences of three AAC(3)-III genes and evolutionary aspects, *Mol Gen Genet* 198: 514 (1985).
2. Benveniste R, Davies J: Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria, *Ann Rev Microbiol* 42: 471 (1973).
3. Bollen A: Resistance to the aminoglycoside antibiotic neamin in *Escherichia coli*, *Biochem J* 174: 1 (1978).
4. Courvalin P, Carlier C: Resistance towards aminoglycoside aminocyclitol antibiotics in bacteria, *J Antimicrob Chemother* 8: 57 (1981).
5. Courvalin P, Carlier C: Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Mol Gen Genet* 205: 291 (1986).
6. Cross A S, Opal S, Kopecko D J: Progressive increase in antibiotic resistance of Gram-negative bacterial isolates, *Arch Intern Med* 43: 2075 (1983).
7. Davies J: *Current Concepts: Mechanisms of Antibiotic Resistance*, The UpJohn Com, USA (1980).

8. Davies J, Rownd R: Transmissible multiple drug resistance in Enterobacteriaceae, *Science* 176: 758 (1972).
9. Davies J, Smith D J: Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents, *Ann Rev Biochem* 32: 496 (1978).
10. Faster T J: Plasmid-determined resistance to antimicrobial drugs and toxic metal ions in bacteria, *Microbiol Rev* 47: 361 (1983).
11. Levine J P, Maslow M J, Ronnie E L: Amikacin-resistant Gram-negative bacilli: Correlation of occurrence with amikacin use, *J Infect Dis* 151: 295 (1985).
12. Lyon B R, Gillespie M T, Byrne M E, May J W, Skurray R A: Plasmid-mediated resistance to gentamicin in *Staphylococcus aureus*: The involvement of a transposon, *J Med Microbiol* 23: 101 (1987).
13. Lyon B R, Skurray R: Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic basis, *Microbiol Rev* 51: 88 (1987).
14. Mandel L J, Murphy E, Steigbigel N H, Miller M H: Gentamicin uptake in *Staphylococcus aureus* possessing plasmid-encoded, aminoglycoside modifying enzymes, *Antimicrob Agents Chemother* 26: 563 (1984).
15. Mazouder P, Giraud E, Gasser F: Genetic analysis of the streptomycin resistance encoded by Tn 5, *Mol Gen Genet* 192: 155 (1983).
16. Mc Neill W F, John Jr, Twitty J A: Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients, *Am J Clin Pathol* 81: 742 (1984).
17. Minshew B H, Holmes R K, Sonfoid J P: Transferable resistance to tobramycin in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* associated with enzymatic acetylation of tobramycin, *Antimicrob Agents Chemother* 6: 492 (1974).
18. Townsend D E, Ashdown N, Greed L C, Grubb W B: Analysis of plasmids mediating gentamicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 13: 347 (1984).
19. Wiedemann B, Meyer J F, Nies B A, Kratz J: Transposable multiresistance, *J Antimicrob Chemother* 16: 416 (1985).
20. Williams D A: The biology of plasmids, "A T Bull, M Meadow (ed): *Companion to Microbiology*" kitabinda s.77, Longman, London (1978).
21. Wrighton C J, Strike P: A pathway for the evolution of the plasmid NTP 16 involving the novel kanamycin resistance transposon Tn 352, *Plasmid* 17: 37 (1987).
22. Yamada T, Tipper D, Davies J: Enzymatic inactivation of Streptomycin by R factor-resistant *Escherichia coli*, *Nature (London)* 219: 228 (1968).