

## BÖLÜM 2

# PENİSİLİNLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Pınar ŞAMLIOĞLU<sup>1</sup>

### Giriş

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan, mikroorganizmaları öldüren veya üremesini inhibe eden ilaçlar antibiyotiklerdir (1). Mikroorganizmalar yüzündeki değişen yaşam koşullarına oldukça hızlı şekilde uyum sağlama yeteneğindedirler (2). Geliştirilen her yeni antibiyotiğe karşı direnç oluşturacak bir mekanizma bulmaktadır ve bunun sonucunda antibiyotiklerde direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (3).

Antibiyotiklerin toplumda düzensiz tüketilmesi, bağışık yetmezlikli hastaların artması, gıda endüstrisinde, hayvan yetiştiriciliğinde antibiyotik kullanımı sebebiyle direnç oranları giderek artmaktadır (4). Antibiyotik direnci klinik olarak enfeksiyon hastalığına yol açan bakterinin etkili olduğu bilinen günlük kullanım dozları ile tedavi edilememesidir. Direnç gelişmesi durumunda, antibiyotiğin bakterisidal ya da bakteriyostatik olma özelliğine göre mikroorganizma o antibiyotik ile öldürülemez veya çoğalması durdurulamaz. Bu açıdan direnç; bakterinin antibiyotiğe karşı korunma kapasitesi olarak da tanımlanabilir (5).

Penisilinler etki spektrumuna göre sınıflandırıldığında "Beta Laktam Antibiyotikler" grubunda yer alırlar (6). Penisilinler bakterilerin hücre duvarındaki peptidoglikan yapının sentezinde transpeptidasyon basamağını engelleyerek hücre duvar sentezini inhibe ederler. Bakterinin lizisine neden olurlar. (7).

Penisilinlere 3 farklı mekanizma ile direnç oluşabilmektedir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, psamlioglu@hotmail.com

## Kaynaklar

1. Petri AW. Penicillin, Cephalosporins and Other Beta Lactam Antibiotics. In: Brunton, L., Lazo, J., & Parker, K(ed). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.).2005 New York: McGraw Hill Professional.p:1127-1154.
2. Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış. *Türk Üroloji Seminerleri* 2010; 1: 216-220. doi:10.5152/tus.2010.31.
3. Vahaboğlu H. Antibiyotiklerde direnç sorunu.*Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi.* 2004; 2(2): 92-96.
4. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5(2): 17- 21. doi:10.18229/ktd.66416.
5. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria, *The American Journal of Medicine*, 2006; 119 (6A): 3-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.011.
6. Kayış U. *Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları* 2019; 5(1): 1 - 12.
7. Khardori N. Antibiotics Past, Present, and Future. *Medical Clinics of North America* 2006;90(6);1049-1076. doi: 10.1016/j.mcna.2006.06.007.
8. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*2011; 55(11): 4943–4960. doi: 10.1128/AAC.00296-11.
9. Sawa T , Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance *Journal of Intensive Care* 2020; 8:1-13. doi: 10.1186/s40560-020-0429-6.
10. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç, :‘Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Cilt 1’ Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008; s.243-257.
11. Özturk, R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. *Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi* 2002; 31(11): 83-100.
12. Nichol KA, Zhanel GG, Hoban DJ. Penicillin-binding protein 1A, 2B, and 2X alterations in Canadian isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(10): 3261-3264. doi: 10.1128/AAC.46.10.3261-3264.2002.
13. Contreras-Martel C, Dahout-Gonzalez C, Martins Ados S et al. PBP active site flexibility as the key mechanism for beta-lactam resistance in pneumococci. *Journal of Molecular Biology* 2009; 387(4): 899-909. doi: 10.1016/j.jmb.2009.02.024.
14. Sogstad MK, Høiby EA, Caugant DA. Molecular characterization of non-penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in Norway. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44(9): 3225-3230. doi: 10.1128/JCM.00524-06.
15. Takayama Y, Tanaka T, Oikawa K et al. Prevalence of bla<sub>Z</sub> gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Japan. *Annals of Laboratory Medicine.* 2018;38(2):155-159. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.155.
16. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation.* 2003;111(9):1265-1273. doi: 10.1172/JCI18535.
17. Oliveira DC, De Lencastre H. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is not affected by the overexpression in trans of the mecA gene repressor: a surprising observation. *Plos One.* 2011;6 (8):1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0023287.
18. Wielders CLC, Fluit AC, Brisse S et al. mecA gene is widely disseminated in *Staphylococcus aureus* population. *Journal of Clinical Microbiology.*2002;40(11):3970-3975. doi: 10.1128/JCM.40.11.3970-3975.2002.

19. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Science progress*. 2002;85(1):57-72. doi: 10.3184/003685002783238870.
20. Mendelman PM, Chaffin DO, Kalaitzoglou G. Penicillin-binding proteins and ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;25(4):525-534. doi: 10.1093/jac/25.4.525.
21. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug resistant, extensively drug resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiology*. 2012;7(12):1401-1422. doi: 10.2217/fmb.12.117.
22. Mendelman PM, Campos J, Chaffin DO, et al. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin-binding protein 3. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988;32(5):706-709. doi: 10.1128/AAC.32.5.706.
23. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji sistemlere göre enfeksiyonlar* ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi 2008:266-278.
24. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Update*. 2006;9(3):142-156. doi: 10.1016/j.drug.2006.05.005.
25. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001; 14(4): 933-951. doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
26. Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*. 1980;289(1036):321-331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
27. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39(6):1211-1233. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211.
28. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, *Clinical Microbiology Reviews*.2018; 31(2): 1-42. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
29. Bonomo RA, Burd EM, Conly J et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(8):1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893.
30. Weldhagen GF. Integrons and  $\beta$ -lactamases - A novel perspective on resistance, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 23 (6): 556-562. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.03.007.
31. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile  $\beta$ -lactamases, *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, 20 (3): 440-458. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
32. Hansen Glen T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacteriales and Other Gram-Negative Bacteria *Hansen Infectious Diseases and Therapy* 2021;10(1):75-92 doi: 10.1007/s40121-020-00395-2.
33. Gauthier L, Dortet L, Jousset AB, et al. Molecular characterization of plasmid-encoded Tripoli MBL 1 (TMB-1) in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2019;74(1):42-47. doi: 10.1093/jac/dky372.
34. Mahon BM, Brehony C, McGrath E, et al. Indistinguishable NDM-producing *Escherichia coli* isolated from recreational waters, sewage, and a clinical specimen in Ireland, 2016 to 2017. *Euro Surveillance*. 2017;22(15):30513-30518. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30513.
35. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54 (3): 969-976. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
36. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical update, *Clinical Microbiology Reviews*, 2005, 18 (4): 657-686. doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
37. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *The Journal of Hospital Infection* 2009;73(4):345-354. doi: 10.1016/j.jhin.2009.02.021.