

# BÖLÜM 11

## AMİNOGLİKOZİDLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Nilüfer SAYGILI<sup>1</sup>

### 1. Giriş

Aminoglikozidler (AG), 1944'de penisilinden sonra ikinci izole edilen antibiyotik olan streptomisin ile klinik kullanıma girmişler ve bu zamana kadar antimikrobiyal tedavinin önemli bir bileşeni olmuşlardır (1). 1980'lerde etkili antibakteriyel bileşik sınıflarının (3. kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonlar) geliştirilmesi ile toksisiteleri ve intravenöz uygulama gerektirmeleri gibi kaygılar nedeniyle sistemik kullanımlarından uzaklaşmıştır. Ancak çoklu ve yaygın ilaç dirençlerinin ortaya çıkması, AG direnci hakkındaki bilgi birikimini artması ile yeni AG'lerin üretilmesi gibi nedenlerle AG sınıfına yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır (2).

Bu antibiyotikler, bakteri dış membranını (gram-negatif bakterilerde), hücre duvarını ve sitoplazma membranını geçerek sitoplazmaya ulaşırlar ve burada ribozomun 30S alt ünitesine geri dönüşsüz bağlanırlar. Ribozoma bu bağlanmanın iki etkisi olur: mesajcı RNA'nın yanlış okunması ile anormal proteinler üretilir ve ribozomun mRNA'dan erken ayrılması sonucu protein üretimi sekteye uğrar (3).

### 2. Aminoglikozidlerin etki mekanizması

AG'ler üç evrede hücre içine girerler ve bu sürecin kendi başına bakterisidal aktivitede rol aldığı düşünülmektedir. İlk aşama polikasyonik antibiyotik ve lipopolisakkarit (LPS) gibi gram-negatif dış membranın negatif yüklü bileşenleri arasındadır ve enerji gerektirmez. Antibiyotik yarışmalı olarak magnezyum ve kalsiyum

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji

kasin, kanamisin, ve tobramisin direnci) suşların %36'sında ise aac(3)-IIa geni (gentamisin direnci)'dir (36). GSBL üreticilerinde yüksek oranda AG ko-direnci, ribozomal metiltransferazların ortak üretimi ile de ilişkilendirilmektedir. Tayvan'da ulusal bir sürveyansta GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının %43.4'ü amikasine dirençli bulunmuştur. Bu dirençli izolatların %90.2'sinin tek başına ya da SHV veya CMY-2 tipi  $\beta$ -laktamazlarla birlikte, CTX-M tipi  $\beta$ -laktamazlara sahip olduğu ve bunların da sırasıyla 44'ünde ve 37'sinde armA ve rmtB genlerinin ayrı ayrı tespit edildiği bildirilmiştir (37).

ABD'de bir çalışmada, karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'ların %90'ının KPC (*K.pneumoniae* karbapenemazları) ürettiği ve %98'inin AME'lere sahip olduğu gösterilmiştir. %98'inde AAC(6')-Ib, %56'sında APH(3')-Ia, %38'inde AAC(3)-IV ve %2'sinde ANT(2'')-Ia bulunmuştur. Çoğu durumda, birden fazla AME mevcut olmaktadır. Bu izolatlardan, CLSI kriterlerine göre %40'ı gentamisine, %98'i tobramisine ve %16'sı amikasine duyarlı bulunmamıştır (38). Yeni Delhi metallo- $\beta$ -laktamaz (NDM-1) ve 16S rRNA metiltransferazlar ArmA, RmtC ve RmtB arasında belirgin bir ilişki de gösterilmiştir (39). Dünyanın çoğu bölgesinde, bu direnç mekanizmalarının her ikisi de nispeten nadir görülmektedir ve izolasyon raporları genellikle NDM-1- ve RMT üreten organizmaların endemik olduğu Balkanlar, Asya veya Güneydoğu Asya'ya yapılan seyahatlerle bağlantılı olmaktadır (40).

Florokinolonları modifiye etme yeteneği kazanmış bakterilerin klinik izolatlarında aac(6')Ib geninin bir varyantı tanımlanmıştır. Bu enzimin, AG'lere karşı aktivitesini önemli ölçüde değiştirmeden, siprofloksasinin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (41). Değiştirilmiş aac(6')-Ib geni, bir integron kasetinde kodlanmaktadır. Genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz CTX-M-15'i eksprese eden plazmidler dahil olmak üzere, çeşitli integronlarda bulunmakta ve dünya çapında bildirimi yapılmaktadır (42).

## Kaynaklar

1. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance gram-positive and gram-negative bacteria. 1944. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;(437):3-6. doi: 10.1097/01.blo.0000175887.98112.fe.
2. Krause KM, Serio AW, Kane TR, et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;1;6(6):a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8th ed. Canada; Elsevier Inc.; 2016. Magnet S, Blanchard JS. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev*. 2005;105(2):477-498. doi: 10.1021/cr0301088.
4. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*. 2010;13(6):151-171. doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.

5. Taber HW, Mueller JP, Miller PF, et al. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiological Reviews*. 1987;51(4):439-457. doi: 10.1128/mr.51.4.439-457.1987.
6. Davies J, Jones DS, Khorana HG. A further study of misreading of codons induced by streptomycin and neomycin using ribopolynucleotides containing two nucleotides in alternating sequence as templates. *Journal of Molecular Biology*. 1966;18(1):48-57.
7. Gür D. Aminoglikozit antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve Türkiye'deki durum. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 1996;30:197-204
8. Philips I, Shannon K. Aminoglycoside Resistance. *British Medical Bulletin*. 1984;40:28-35
9. Courvalin P, Carlier C. Resistance towards aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics in bacteria. *Journal of antimicrobial agents*. 1981;8(A):57-69
10. Nicas TI, Hancock RE. Outer membrane protein H1 of *Pseudomonas aeruginosa*: involvement in adaptive and mutational resistance to ethylenediamine tetraacetate, polymyxin B, and gentamicin. *Journal of bacteriology*. 1980;143(2):872-878. doi: 10.1128/jb.143.2.872-878.1980.
11. Leviton IM, Fraimow HS, Carrasco N, et al. Tobramycin uptake in *Escherichia coli* membrane vesicles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(2):467-475. doi: 10.1128/AAC.39.2.467.
12. Wright GD, Berghuis AM, Mobashery S. Aminoglycoside antibiotics. Structures, functions, and resistance. *Advances in experimental medicine and biology*. 1998;456:27-69.
13. Magnet S, Blanchard JS. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chemical reviews*. 2005;105(2):477-498. doi:10.1021/er0301088
14. Leggett JE. Aminoglycosides. Bennett JE, Blaser MJ, Dolin R (eds) In: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2020. p: 307-308
15. Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Annual review of biochemistry*. 1996;65:215-239. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.001243.
16. Gür D. Aminoglikozit grubu antibiyotikler ve bunlara karşı gelişen direnç mekanizmaları: *Ankem Dergisi*. 1992;6(2):307-311
17. Serio AV, Magalhães ML, Blanchard JS. Aminoglycosides: Mechanisms of action and resistance. In: Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M (eds.) *Antimicrobial Drug Resistance*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer; 2017.p.213-229
18. Beauclerk AA, Cundliffe E. Sites of action of two ribosomal RNA methylases responsible for resistance to aminoglycosides. *Journal of molecular biology*. 1987;20;193(4):661-671. doi: 10.1016/0022-2836(87)90349-4.
19. Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Lancet*. 2003;6;362(9399):1888-1893. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14959-8.
20. Kawai A, Suzuki M, Tsukamoto K, et al. Functional and structural characterization of acquired 16S rRNA methyltransferase NpmB1 conferring pan-aminoglycoside resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;17;65(10):e0100921. doi: 10.1128/AAC.01009-21.
21. Poole K. Efflux-mediated multi resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology and infection* . 2004;10(1):12-26. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x.
22. Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. MexXY multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in microbiology*. 2012;28;3:408. doi: 10.3389/fmicb.2012.00408.
23. Aires JR, Nikaido H. Aminoglycosides are captured from both periplasm and cytoplasm by the AcrD multidrug efflux transporter of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*. 2005;187(6):1923-1929. doi: 10.1128/JB.187.6.1923-1929.2005.
24. Aínsa JA, Blokpoel MC, Otal I, et al. Molecular cloning and characterization of Tap, a putative multidrug efflux pump present in *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium tuberculosis*.

- Journal of Bacteriology* 1998;180(22):5836-5843. doi: 10.1128/JB.180.22.5836-5843.1998.
25. Tolmasky, ME. Aminoglycoside-modifying enzymes: characteristics, localization, and dissemination In: Bonomo RA, Tolmasky ME (eds.) *Enzyme-mediated resistance to antibiotics mechanisms, dissemination, and prospects for inhibition*. Washington DC:ASM Press; 2007.p.35-52
  26. Sunada A, Nakajima M, Ikeda Y, et al. Enzymatic 1-N-acetylation of paromomycin by an actinomycete strain #8 with multiple aminoglycoside resistance and paromomycin sensitivity. *The Journal of antibiotics*. 1999;52(9):809-814. doi: 10.7164/antibiotics.52.809.
  27. Davies J, O'Connor S. Enzymatic modification of aminoglycoside antibiotics: 3-N-acetyltransferase with broad specificity that determines resistance to the novel aminoglycoside apramycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1978;14(1):69-72. doi: 10.1128/AAC.14.1.69.
  28. Ishikawa J, Sunada A, Oyama R, et al. Identification and characterization of the point mutation which affects the transcription level of the chromosomal 3-N-acetyltransferase gene of *Streptomyces griseus* SS-1198. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(2):437-440. doi: 10.1128/AAC.44.2.437-440.2000.
  29. Adams MD, Goglin K, Molyneaux N, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*. 2008;190(24):8053-8064. doi: 10.1128/JB.00834-08.
  30. Macinga DR, Rather PN. The chromosomal 2'-N-acetyltransferase of *Providencia stuartii*: physiological functions and genetic regulation. *Frontiers in bioscience*. 1999;4:D132-140. doi: 10.2741/macinga.
  31. Radika K, Northrop D. A new kinetic diagnostic for enzymatic mechanisms using alternative substrates. *Analytical biochemistry*. 1984;141(2):413-417. doi: 10.1016/0003-2697(84)90063-0.
  32. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(3):430-450. doi: 10.1128/CMR.16.3.430-450.2003.
  33. Casin I, Hanau-Berçot B, Podglajen I, et al. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium bla(-PER-1)-carrying plasmid pST11 encodes an extended-spectrum aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase of type Ib. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(2):697-703. doi: 10.1128/AAC.47.2.697-703.2003.
  34. Culebras E, Martínez JL. Aminoglycoside resistance mediated by the bifunctional enzyme 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase-2'-O-aminoglycoside phosphotransferase. *Frontiers in bioscience*. 1999;1(4):D1-8. doi: 10.2741/culebras.
  35. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007b;59(2):165-174. doi: 10.1093/jac/dkl483.
  36. Diaz PQ, Bello HT, Domínguez MY, et al. Resistance to gentamicin, amikacin and ciprofloxacin among nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamases. *Revista médica de Chile*. 2004;132(10):1173-1178. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872004001000003.
  37. Ma L, Lin CJ, Chen JH, et al. Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance Project. Widespread dissemination of aminoglycoside resistance genes *armA* and *rmtB* in *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(1):104-111. doi: 10.1128/AAC.00852-08.
  38. Almaghrabi R, Clancy CJ, Doi Y, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains exhibit diversity in aminoglycoside-modifying enzymes, which exert differing effects on plazomicin and other agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(8):4443-4451. doi: 10.1128/AAC.00099-14.
  39. Poirel L, Savov E, Nazli A, et al. Outbreak caused by NDM-1- and RmtB-producing *Escherichia coli* in Bulgaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58(4):2472-2474. doi: 10.1128/

AAC.02571-13.

40. Bushnell G, Mitrani-Gold F, Mundy LM. Emergence of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase type 1-producing enterobacteriaceae and non-enterobacteriaceae: global case detection and bacterial surveillance. *International journal of infectious diseases*. 2013;17(5):e325-333. doi: 10.1016/j.ijid.2012.11.025.
41. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(4):664-689. doi: 10.1128/CMR.00016-09.
42. Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(8):1028-1046. doi: 10.2174/092986709787581879.