

## BÖLÜM 15

# TETRASİKLİN VE SULFONAMİD DİRENÇ MEKANİZMALARI

Ayfer İMRE<sup>1</sup>

### Giriş

Tetrasiklinler protein sentezini inhibe ederek bakteri çoğalmasına engel olup, bakteriyostatik etki gösterirler. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, klamidya, mikoplazma, riketsiya ve protozoan- parazitler dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalara karşı aktivite sergilerler. Bunlar, insan ve hayvan enfeksiyonlarının profilaksisinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve ayrıca hayvan yemlerinde büyüme destekleyici olarak subterapötik seviyelerde kullanılan antibiyotiklerdir. Akne, kolera, bruselloz, veba, sıtma ve frengi de dahil olmak üzere birçok enfeksiyon tedavisinde kullanılır. Tetrasiklinler 1948 yılında *Streptomyces aureofaciens*'ten izole edildikten yaklaşık 5 yıl sonra 1953 yılında hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalarda direnç ortaya çıkmıştır. Sulfonamidler ise antibakteriyellerin en eski grubudur. İlk kullanılanı boya endüstrisinin bir artığı olan prontosildir ve anilin boyalarından köken alan sulfonamidler paraaminobenzensulfanilamid (PABA) kimyasal yapısında maddelerdir. Streptokok, stafilokok, meningokok, gonokok ve shigella enfeksiyonlarında ve gram negatif bakteriler tarafından oluşan ve komplike olmamış idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılmaktadırlar.

### Tetrasiklin Direnç Mekanizmaları

Tetrasiklin grubu antibiyotikler klinik kullanıma girmeye başladıktan kısa süre içerisinde direnç gelişimi de görülmeye başlanmıştır. İlk tetrasiklin direnci 1953

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ayferimre1965@gmail.com

*E. coli* ve *Shigella* türleri arasında aktarılabilir sulfonamid direncinin oluşumu, Japonya'da 1950'lerin sonlarına doğru gösterilmiştir (29). Sulfonamidlere karşı aktarılabilir direnç, *sulI* ve *sulII* genleri tarafından kodlanan 2 adet dirençli *dhps* enzimi tarafından aracılık edilir (16). *sulI* geni, genellikle Tn21 ailesine ait olan transpozonlar ile aktarılır. Hem *sulI* hem de *sulII*, sulfonamid dirençli gram-negatif enterik bakteriler arasında kabaca aynı sıklıkta bulunur.

## Kaynaklar

1. Roberts MC. Tetracycline therapy: update. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:462-467. doi: 10.1086/367622
2. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2001;65:232-260. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001
3. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67:419-431. doi: 10.1007/s00018-009-0172-6
4. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2005;27:1329-1342. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.09.005
5. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, et al. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *The British Journal of Dermatology*. 2012;166:1333-1341. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10845.x
6. Fanning WL, Gump DW, Sofferan RA. Side effects of minocycline: a double-blind study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1977;11:712-717. doi: 10.1128/aac.11.4.712
7. Carney S, Butcher RA, Dawborn JK, et al. Minocycline excretion and distribution in relation to renal function in man. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1974;1:299-308. doi: 10.1111/j.1440-1681.1974.tb00552.x
8. Speer BS, Bedzyk L, Salyers AA. Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides* transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase. *Journal of Bacteriology*. 1991;173:176-183 doi: 10.1128/jb.173.1.176-183.1991
9. Moore IF, Hughes DW, Wright GD. Tigecycline is modified by the flavin-dependent monooxygenase TetX. *Biochemistry* 2005;44: 11829-11835 doi: 10.1021/bi0506066
10. Diaz-Torres ML, McNab R, Spratt DA, Villedieu A, Hunt N, Wilson M, Mullany P. 2003. Novel tetracycline resistance determinant from the oral metagenome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:1430-1432. doi: 10.1128/AAC.47.4.1430-1432.
11. Bialek-Davenet S, Lavigne JP, Guyot K, Mayer N, Tournebize R, Brisse S, Leflon-Guibout V, Nicolas-Chanoine MH. Differential contribution of AcrAB and OqxAB efflux pumps to multidrug resistance and virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70:81-88. doi: 10.1093/jac/dku340
12. Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, Scott G, Livermore DM, Woodford N. Emergence of AcrAB-mediated tigecycline resistance in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* during ciprofloxacin treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;35:478-481. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.011
13. Keeney D, Ruzin A, Bradford PA. RamA, a transcriptional regulator, and AcrAB, an RND-type efflux pump, are associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Enterobacter cloacae*. *Microbial Drug Resistance*. 2007;13:1-6. doi: 10.1089/mdr.2006.9990

14. Trieber CA, Taylor DE. Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *Journal of Bacteriology*.2002;184:2131-2140. doi: 10.1128/JB.184.8.2131-2140.2002
15. Brodersen DE, Clemons WM Jr, Carter AP, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell*.2000;103: 1143-1154. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00216-6
16. Skold O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates* 2000;3:155-160. doi: 10.1054/drup.2000.0146
17. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Skold O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial Agents and Microbiology*. 1995; 39:279-289. doi: 10.1128/aac.39.2.279
18. Bushby SRM, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *British Journal of Pharmacology* 1968; 33:72-90. doi: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00475.x
19. Kohler T, Kok M, Michea-Hamzehpour M, et al. Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1996;40:2288-2290. doi: 10.1128/aac.40.10.2288
20. Maseda H, Yoneyama H, Nakae T. Assignment of the substrate-selective subunits of the MexEI-OprN multidrug efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2000; 44:658-664. doi: 10.1128/aac.44.3.658-664.2000
21. Huovinen P. Trimethoprim resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1987;31:1451-1456. doi: 10.1128/aac.31.10.1451
22. Dale GE, Broger C, D'Arcy A, et al. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *Journal of Molecular Biology*. 1997; 266:23-30. doi: 10.1006/jmbi.1996.0770
23. Pikis A, Donkersloot JA, Rodriguez WJ, Keith JM. A conservative amino acid mutation in the chromosome-encoded dihydrofolate reductase confers trimethoprim resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Infectious Diseases*. 1998; 178:700-706. doi: 10.1086/515371
24. R de Groot R, Sluijter M, de Bruyn A, et al. Genetic characterization of trimethoprim resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40:2131-2136. doi: 10.1128/aac.40.9.2131
25. Adrian PV, du Plessis M, Klugman KP, Amyes SG. New trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase cassette, dhfrXV, inserted in a class 1 integron. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1998;42:21-24. doi: 10.1128/aac.42.9.2221
26. Charpentier E, Courvalin P. Emergence of the trimethoprim resistance gene dfrD in *Listeria monocytogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1997;41:1134-1136. doi: 10.1128/aac.41.5.1134
27. Padayachee T, Klugman KP. Novel expansions of the gene encoding dihydropteroate synthase in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.1999;43:2225-2230 doi: 10.1128/aac.43.9.2225
28. Swedberg G, Ringertz S, Skold O. Sulfonamide resistance in *Streptococcus pyogenes* is associated with differences in the amino acid sequence of its chromosomal dihydropteroate synthase. 1998; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 42:1062-1067 doi: 10.1128/aac.42.5.1062
29. Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T. On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*. *Japanese Journal of Microbiology* 1960; 4:219-227. doi: 10.1111/j.1348-0421.1960.tb00170.x