

Beta-laktamazlar ve Hastane İnfeksiyonları Açısından Önemi

Dr. Haluk VAHABOĞLU*

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımda yerini almasının hemen ardından bu antibiyotikleri parçalayan enzimler yani beta-laktamazlar farkedilmiştir. Beta-laktam antibiyotikler bakterilerin peptidoglikan tabakasının oluşmasında kritik rol oynayan "Penisilin Bağlayan Protein" yani PBP olarak adlandırılan enzimlere bağlanıp onları inaktive ederek etki ederler. Beta-laktamazlar bu PBP denilen enzimlerin analogudurlar ve fakat beta-laktam antibiyotikleri PBP'lerden farklı olarak çoğu kez hidroliz ederler. Beta-laktamazlar için çeşitli sınıflamalar yapılmış olsa da ikisi en önemlileridir. Bunlardan birincisi enzimleri molekül yapılarına göre sınıflayan Ambler sınıflamasıdır (1). Bu sınıflama basit ancak klinik açıdan yetersizdir. Buna göre A'dan D'ye dört moleküler sınıf beta-laktamaz vardır. Çok yakın yıllarda Bush-Jacoby-Medeiros (üç araştırmacı bir araya gelerek) bir sınıflama yapmıştır (2). Bu sınıflama substrat ve inhibitör farklılıklarını temel almaktadır ve daha önceki yıllarda yapılmış bir sınıflamanın değiştirilmiş şeklidir (3,4). Bu sınıflama da oldukça karmaşık ve klinik açıdan yararlanılamayacak detaylara ve özelliklere sahiptir.

Beta-laktamazlar, sonuçta, (fenotip olarak) beta-laktam antibiyotiklere, her enzimin hidroliz, inhibisyon ve salgılanım miktarına orantılı olarak değişen düzeylerde direnç oluştururlar. Fenotipik olarak direnç, salgılanan enzimin miktarı ve o beta-laktam antibiyotiği inaktive etme yeteneğine doğru orantılı, beta-laktam antibiyotiğin PBP'ye olan afinitesine ve hedef noktaya ulaşma hızına (özellikle gram negatiflerde dış çeper porinlerinin geçirgenliğine) ters orantılıdır. Bazı yazarlar bu durumun matematik formülleri ile bazı bakterilerde hesaplanabileceğini ancak bazılarının da mesela *P. aeruginosa*'nın bu modele uymadığını bildirmiştir (5).

"Genotipi ne olursa olsun bahsedilen sonuçta antibiyotik direncidir ve bu da laboratuvarlarda direnç testleri ile gösterilmektedir" temel kabulü ile beta-laktamazları anlamak gereği tartışmalı hale gelmektedir. Klinisyenlerin de bu konudaki temel soruları şunlar olmaktadır: Laboratuvar rutin incelemeler içerisinde bir bakterinin dirençli ya da duyarlı bulunması yeterli değil midir? Beta-laktamazlar ile ilgili ayrıca bilgi sahibi olmanın ne gereği ve nasıl bir klinik yararı vardır? İşte bu oturumun temel aldığı tartışma noktası beta-laktamazların klinik önemi başka bir deyişle beta-laktamazları anlamının klinik yararı ve önemidir.

Yukarıda bahsedilen sınıflamalar bizim bu sorumuzu açıklamaya tam yetmemektedir. Beta-laktamazların klinik önemi kanımca beta-laktamazları değil de bakteri türlerini temel alan bir

yaklaşım ile anlaşılır olur, yani başka deyişle, “beta-laktamazları dolayısı ile farklı davranan” bakterileri temel alan yaklaşım.

Sık rastlanan hastane enfeksiyon etkeni gram pozitifler, yani stafilkoklar ve enterokoklar da beta-laktamaz yaparlar ancak bunların beta-laktamazları diğer direnç mekanizmaları yanında klinik anlam taşımaz. Dolayısı ile hastane enfeksiyonlarında klinik önemi olan beta-laktamazlar deyince gram negatif basiller, bunların arasında da *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri akla gelir. Bunlardan ilk üçü bir grupta, *Klebsiella* ve *E. coli* bir grupta *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* ayrı birer grupta incelenmelidir.

Birinci grupta yer alan *Enterobacter cloacae*, diğerlerini temsilen yani “*Citrobacter* ve *Serratia*” için bir model olarak alınabilir, bunun temel sebebi de bu bakterinin direnç mekanizmalarının daha çok çalışılmış olması ve içlerinde en sık görüleni olmasıdır (6). Konuşmanın bundan sonraki bölümünde bu grubu temsilen *E. cloacae* tartışılacaktır. Benzer şekilde *Klebsiella pneumoniae* ikinci grubu, *P. aeruginosa* üçüncü ve *A. baumannii* de dördüncü grubu temsilen tartışılacaktır. Bu dört grup bakteri arasında plazmidik geniş spektrumlu beta-laktamazlar ve kromozomal AmpC türü beta-laktamazlar klinik anlam taşımaktadır. Şimdi sırası ile bu bakterileri plazmidik ve kromozomal beta-laktamazlar ve bunların varlığının klinik önemi yönünden tartışalım.

E. cloacae birçok yönü ile *K. pneumoniae*'ye benzeyen bu anlamı ile “identifikasyon”unda problemler olan bir bakteridir. *E. cloacae*'nin *K. pneumoniae*'den ayrılmasında sefoksitin direnci iyi bir ayıraç olabilir, şöyle ki: *E. cloacae* kromozomal indüklenen AmpC türü enzimi dolayısı ile doğal olarak sefoksitine ileri derecede dirençlidir. Bilindiği gibi sefoksitin (bir sefamisin grubu beta-laktamdır) AmpC türü enzimleri şiddetle indükler ancak kendisi de bu enzimlere duyarlıdır, dolayısı ile AmpC türü enzimi olan bakteriler bu antibiyotiklere dirençli, ileri derecede dirençli (MIC > 64 mg/L; Zone < 10 mm) bulunurlar. Öte yanda sefoksitin hemen tüm plazmidik “extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)”ların hidrolizine dirençlidir ve dolayısı ile ESBL yapan bir *K. pneumoniae* sefoksitine duyarlı ancak *E. cloacae* ileri derecede dirençli bulunacaktır (7). *E. cloacae* AmpC türü kromozomal beta-laktamaz

yapar ve bu tür arasında plazmidik ESBL oldukça nadirdir. Bu bakteriler tedavi esnasında sefalosporin türü antibiyotiklere direnç oluştururlar ve bu direnç tedavi başarısızlığına sebep olur. Daha da önemlisi bu özellik diğer beta-laktamazlar ile kıyaslanınca da belirgindir, yani sefalosporinler ile tedavi esnasında direnç ve başarısızlık anlamı olarak fazladır (8). Bu bilginin klinik önemi şudur: *E. cloacae* ve diğer AmpC türü kromozomal enzim yapan *Enterobacteriaceae* türlerinin tedavisinde sefalosporinlerin kullanımı sakıncalıdır ve enfeksiyonun ağırlığına göre kinolonlar ya da karbapenemler tercih edilmelidir.

İkinci grubu *Klebsiella* ve *E. coli* oluşturur. Bu grup *E. cloacae* ve benzerlerinden farklı olarak AmpC türü kromozomal enzim yapmaz ve direnci daha çok nakledilebilir plazmidik ESBL'ler aracılığı ile olur ve bu sebeple de bu grubun önemli özelliği tedavi esnasında direnç gelişimi olmamasıdır. Bilindiği gibi ESBL türü enzim yapan bakteriler, yapılan ESBL hidroliz etse dahi başta belirtilen özellikler dolayısı ile çeşitli beta-laktamlara değişik oranlarda dirençli hatta bir kısmına duyarlı bulunurlar. Mesela TEM-26 yapan bir *Klebsiella* seftazidime dirençli, ancak sefotaksime duyarlı bulunur. Plazmidik ESBL dolayısı ile direnç geni taşıyan bakteriler antibiyotikler ile karşılaştıklarında direnç mekanizması indüklenmez ve dolayısı ile de *E. cloacae*'de olduğu gibi baştan duyarlı iken sonradan dirençli hale gelmezler. Bugün için plazmidik ESBL denilince daha çok Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasının 2be (2) ve Ambler sınıflamasının Class A (1) grubuna girenler anlaşılır. Bu enzimler genellikle büyük plazmidlerin üzerinde ve başka virülans ve rezistans genleri ile birlikte bulunurlar (9). Yani bu tür direnç genetik olarak yayılırken başka ek faktörler ile birlikte yayılır. Ülkemizde *Klebsiella* türleri arasında ESBL yapımı diğer Avrupa ülkeleri ile kıyaslanınca çok yüksektir (%60) (10). Bu oran son yıllarda da aynı seyretmektedir. Devam etmekte olan bir çalışmamızda ülkemizde *Klebsiella* izolatları arasında en sık ESBL'nin SHV-5 olduğunu görmekteyiz.

P. aeruginosa yukarıda bahsedilen her iki türden de farklılıklar gösterir: Birincisi kromozomal beta-laktamazı vardır ancak ek olarak ve belki daha da önemlisi porin-efflux sistemlerine sahiptirler (11-13). Bu ayrıcalığın getirdiği önemli özellik, *P. aeruginosa* tedavi esnasında sadece sefalosporinlere değil, aynı zamanda karbapenem-

lere ve hatta diğer ilaçlara da direnç oluşturabilir. Tedavide *E. cloacae* için rahatlıkla karbapenemler ilk seçenek olarak önerilir iken burada durum değişiktir ve karbapenemler de sefalosporinler kadar risk altındadır. Daha da ilginç ülkemizde *P. aeruginosa* izolatlarının %10 kadarı PER-1 isimli bir ESBL yapmaktadır (14). Bu izolatlar tedavisi çok zor infeksiyonlara sebep olmaktadır.

Acinetobacter türlerinin beta-laktam direnci ve direnç mekanizmaları açısından *P. aeruginosa*'ya benzediği söylenebilir. Kromozomal enzimi (15) ve porin özellikleri (16) belki de PBP değişikliği (17) ile direnç oluşturur. Direnç karbapenemlere karşı da gelişir ancak bunun tedavi esnasında olduğuna dair yeterli bilgi henüz yoktur. *Acinetobacter* türleri ülkemizde %90 geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli bulunur (6). Bu direncin yarısı PER-1 türü ESBL yapan izolatlar tarafından oluşturulur (14). Bunların %80'i çoğul dirençli (MDR) izolatlardır. PER-1 türü ESBL yapanlar arasında MDR anlamı olarak daha çoktur.

P. aeruginosa ve *Acinetobacter* türleri arasında yayılan bu PER-1 türü ESBL'nin klinik anlamını ortaya koymak üzere çalışmalarımız devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321-31.
2. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
3. Bush K. Classification of beta-lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:264-70.
4. Bush K. Classification of beta-lactamases: Groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. *Antimicrob. Agents Chemother* 1989;33:271-6.
5. Livermore DM, Davy KW. Invalidity for *Pseudomonas aeruginosa* of an accepted model of bacterial permeability to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:916-21.
6. Günseren F, Mamıkoglu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance og gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.
7. Ehrhardt AF, Sanders CC, Thomson KS, Watana-kunakorn C, Trujillano-Martin I. Emergence of re-

sistance to imipenem in *Enterobacter* isolates masquerading as *Klebsiella pneumoniae* during therapy with imipenem/cilastatin. *Clin Infect Dis* 1993;17:120-2.

8. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
9. Jacoby GA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:164-9.
10. Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996;38: 409-24.
11. Hamzehpour MM, Pechere JC, Plesiat P, Kohler T. OprK and OprM define two genetically distinct multidrug efflux systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39: 2392-6.
12. Hancock RE, Woodruff WA. Roles of porin and beta-lactamase in beta-lactam resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1988;10:770-5.
13. Li XZ, Ma D, Livermore DM, Nikaido H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: Active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1742-52.
14. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygen G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey; a nation-wide multi-center study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
15. Perilli M, Felici A, Oratore A, et al. Characterization of the chromosomal cephalosporinases produced by *Acinetobacter lwoffii* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:715-9.
16. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:35-45.
17. Livermore DM. Bacterial resistance to carbapenems. *Adv Exp Med Biol* 1995;390:25-47.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Haluk VAHABOĞLU
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı
KOCAELİ