

O-7	BETA-LAKTAMAZLARA BAĞLI ANTİBİYOTİK DİRENCİ
-----	--

Haluk Vahaboğlu

Beta-laktamazlar mikroorganizmaların beta-laktam antibiyotikleri parçalayarak inaktive etmekte de kullandıkları enzimlerdir. Hemen birçok tür bakteri beta-laktamaz sentezlemekle birlikte, oluşturduğu direncin klinik önemi açısından gram-negatif hastane kökenli bakteriler en ilgi çeken gruptur. Bu yazının konusunu hastane infeksiyonu etkeni olarak sık rastlanan gram-negatif çomakların beta-laktamazları oluşturmaktadır.

Beta-laktamazlar yapıları itibari ile bakterilerin bazı yaşamsal öneme sahip enzimlerinin taklididirler ve bakterilerde şu an için tam da açıklanamayan doğal fonksiyonlara sahip olabilecekleri de düşünülmektedir (1). Beta-laktam antibiyotikler; bakteri duvar sentezinde rol alan bazı enzimleri bloke ederler. Beta-laktamazlar bu enzimlerin analogudur, başka bir deyişle ortamda beta-laktam, beta-laktamaz ve hücre duvar sentezinde rol alan enzimler var ise iki olasılık oluşur. Birincisi; beta-laktam antibiyotiğin bağlanma tercihi hücre duvar sentezi yapan enzime fazladır (afinitesi) ve bu enzim bloke olur, hücre ölümü oluşur. İkincisi; beta-laktam antibiyotiğin bağlanma tercihi beta-laktamaz yönünde olur. Yani beta-laktamaza afinitesi fazladır, ikisi bağlanır ve doğal sonuç antibiyotik bloke ya da hidrolize olur ve etkisiz kalır. Başka birçok faktörün yanısıra bu üç grup madde arasındaki ilişki direnç ya da klinik başarısızlıktan sorumludur.

Beta-laktamazların en önemli özelliği mevcut antibiyotiklere direnç oluşturmalarından çok:

a. Mutasyonel değişiklikler ile her yeni beta-laktam antibiyotiğe karşı da direnç geliştirebilmeleri ve

b. Daha da önemlisi süratle yayılmalarıdır.

Hastane infeksiyonları pratiğinde üç tür beta-laktamaz önemlidir:

1. Genişlemiş spektrumlu enzimler,
2. Kromozomal indüklenen enzimler,
3. KARBAPENEMAZLAR (2).

Karbapenemazların bir türü Ambler Class B metallo enzimlerdir (3) ve bunlara çok seyrek rastlanır. Dolayısı ile de sık karşılaşılması anlamında henüz

önemli bir problem oluşturmamaktadırlar. Bu grubu dışarıda bırakırsak geriye genişlemiş spektrumlu enzimler ve kromozomal indüklenen beta-laktamazlar kalır ki; biz asıl bunları tartışmak istiyoruz.

Bu iki grup enzim geniş etkili penisilinleri, aztreonamı ve sefalosporinleri de parçalamakta yani bu antibiyotikleri etkisiz kılmaktadırlar. Bu durum özellikle ülkemizde hastane infeksiyon etkenleri arasında çok yaygın olarak görülmektedirler. Başka ülkelerde görülmeyen beta-laktamaz türleri, başka ülkelerde bildirilmeyen bakteriler arasında da bu enzimler görülmektedir. Konuya kısaca bu iki grup beta-laktamazın ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili bilgiler vererek girelim. Kromozomal enzimler yapısal olarak dünyanın her yerinde aynı oranlarda görülürler. Kromozomal enzimleri dolayısıyla en çok problem çıkaran üç bakteri; *Enterobacter cloacae*, *Serratia* ve *Citrobacter* türleridir. Ancak pratik hayatta indüklenen kromozomal beta-laktamazlar (Amp C türü) açısından önemli bakteri *Enterobacter cloacae*'dir. *Enterobacter cloacae*'de pratik olarak her zaman indüklenen kromozomal beta-laktamaz var kabul edilir ve yaygınlığı bu mikroorganizmanın infeksiyon etkeni olarak yaygınlığı ile aynıdır. Oysa geniş spektrumlu beta-laktamazlarda yaygınlık, ülkeden ülkeye değişiklikler gösterir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz söz konusu olduğunda ülkemizde üç mikroorganizma aklı gelir: *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri. Ülkemizde geniş spektrumlu beta-laktamazlar: *Klebsiella* türleri arasında yaklaşık %60 sıklığın (4), *Pseudomonas aeruginosa* arasında %10, *Acinetobacter* türlerinde %50 oranında görülmektedir (5).

Kromozomal indüklenen beta-laktamazlar, ki bunlar AmpC türü enzimler olarak da adlandırılır. Tüm penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama direnç oluşturur ve beta-laktamaz inhibitörleri, klavulanik asit, sulbaktam ya da tazobaktam ile inhibe olmazlar. Bu enzimler *Enterobacter* türlerinde, özellikle *E. cloacae*'de her zaman vardır ve aktiftirler. Bununla birlikte başlangıçta yapılan enzim miktarı az olabilir ve bu sebeple rutin duyarlılık testlerinde yukarıda sayılan antibiyotiklerin çoğuna duyarlı bulunabilirler. Ancak bu aldatıcıdır ve tedavi esnasında direnç gelişme oranı çok yüksektir (6-8). Bu sebeple *Enterobacter* olarak isimlendirdiğimiz etkenlerin infeksiyonlarında pratik olarak penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam kullanımını önerilmez.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar teorik olarak hemen her zaman nakledilir bir genetik eleman üzerinde kodlanır. Yani doğal olarak bulunmayan dışarıdan bir genetik eleman aracılığı ile alınan ve bu yolla da yayılan bir direnç türüdür ve bunlar klavulanik asit, sulbaktam ya da tazobaktam ile inhibe olurlar. Kromozomal enzimlerden ayrıldığı diğer bir özellik;

mutasyonlar ile çok farklı etki spektrumları gösteren enzimlere dönüşebilirler. Yani her yeni beta-laktam antibiyotiği etkisiz kılan bir yeni enzim teorik olarak mutlaka oluşacaktır. Genişlemiş spektrumlu enzimlerin kromozomal AmpC türü enzimlerden en az yukarıda saydıklarımız kadar önemli bir farkı da indüklenmemesidir. Bugüne kadar genişlemiş spektrumlu enzim yapan hiçbir bakterinin başlangıçta duyarlı olduğu bir antibiyotiğe tedavi esnasında direnç geliştirdiği gösterilmemiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların bugün elliden fazla türü bulunmuştur ve bunların etki spektrumları farklılıklar gösterir. Mesela TEM-26 sefotaksime kıyasla seftazidimi daha hızlı hidrolize eder ve bu enzimi yapan bakteriler seftazidime ileri derecede dirençli ancak sefotaksime duyarlı bulunurlar (9).

Genişlemiş spektrumlu enzimler ülkemizde pratik olarak *Klebsiella*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde problem yaratmaktadır. Bu enzimleri yapan bakteriler enzimin türüne göre bazı beta-laktamlara daha dirençli bulunmaktadırlar. *Klebsiella* türleri arasında en yaygın genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar SHV-5'tir (Scan J Infect Dis, 2001). *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde ise PER-1 türü bir enzimdir.

KAYNAKLAR

1. Pratt RF, Govardhan CP. Beta-lactamase-catalyzed hydrolysis of acyclic decapeptides and acyl transfer to specific amino acid acceptors. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:1302-6.
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. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289:321-31.
4. 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.
5. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygen G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multi-center study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2265-9.
6. Jarlier V, Philippon A, Nicolas MH, Bismuth R, Paul G, Fuscuardi J. *Enterobacter cloacae*. In vivo emergence of a variant resistant to new beta-lactams during treatment with lamoxactam-gentamicin. Pathol Biol 1984;32:399-403.
7. Nauciel C, Philippon A, Ronco E, Pilliot J, Guenounou M, Paul G, et al. *Enterobacter cloacae* and *E. aerogenes* septicemia: Emergence of resistant variants (depressed cephalosporinase) during treatment with third-generation cephalosporins. Presse Med 1985;14:673-6.

8. Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:456-9.
9. Thauvin-Eliopoulos C, Tripodi MF, Moellering RC Jr., Eliopoulos GM. Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum beta- lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae* [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1053-7.