

Genel Oturum 7 sunuları

TOPLUM KÖKENLİ İNFEKSİYONLARDA DİRENÇ SORUNU

Yöneten: **Deniz GÜR**

- Toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda beta-laktamazların rolü

Deniz GÜR

- Toplum kökenli infeksiyonlarda Gram negatif çomak direnci

Çiğdem BAL

- Dirençli pnömokoklar

Bülent SÜMERKAN

- Toplum kökenli dirençli infeksiyonlarda tedavi seçenekleri

İftihar KÖKSAL

TOPLUMDAN KAZANILMIŞ İNFEKSİYONLARDA BETA-LAKTAMAZLARIN ROLÜ

Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA
dgur@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiğin inaktivasyonu beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte en sık gözlenen mekanizmadır. Toplum kaynaklı infeksiyon etkenleri içinde beta-laktam antibiyotiklere bu yolla direnç gösteren en önemli etkenler stafilokoklar, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'dir. Stafilokoklardaki penisilinazlar izolatların büyük bölümü için penisilinleri kullanılamaz duruma getirmiştir. *H.influenzae* ve *N.gonorrhoeae*'de en sık TEM-1 beta-laktamazları bulunmakta ve aminopenisilinlere direnç oluşturmaktadır. *M.catarrhalis* izolatlarının % 80'inden fazlası BRO beta-laktamazları nedeniyle penisilinlere dirençlidir. Toplum kaynaklı infeksiyonlarda etken olan *E.coli*'lerde ampisilin direncinden TEM-1 enzimi sorumlu iken son yıllarda sefalosporinlere direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar bu bakterilerde artan sıklıkta görülmeye başlanmıştır.

Anahtar sözcükler: beta-laktamaz, *E.coli*, ESBL, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*

SUMMARY

The Role of Beta-lactamases in Community-acquired Infections

The most frequent mechanism of beta-lactam resistance is the inactivation of these antibiotics by beta-lactamases. Among the aetiological agents of community-acquired infections, resistance due to beta-lactamases are frequent in staphylococci, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Beta-lactamases in *Staphylococcus* spp. have rendered most of these organisms resistant to penicillins. Resistance to aminopenicillins in *H.influenzae* and *N.gonorrhoeae* is caused by TEM-1 beta-lactamase. More than 80 % of *M.catarrhalis* isolates are resistant to penicillins due to BRO enzymes. TEM-1 is common in *E.coli* that are isolated from community-acquired infections and recently extended spectrum beta-lactamases which cause resistance to newer generation cephalosporins have emerged and increasing in these isolates.

Keywords: beta-lactamase, *E.coli*, ESBL, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*

Beta-laktamazlar

Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiğin inaktivasyonu özellikle Gram negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte en sık kullandıkları savunma mekanizmasıdır. Günümüzde kromozom, plazmid veya transpozonlarda bulunan genlerce sentezlenen çok sayıda beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır ve her gün bunlara yenileri eklenmektedir.

Toplum kaynaklı infeksiyon etkenleri içinde beta-laktam antibiyotiklere bu yolla direnç gösteren en önemli etkenler stafilokoklar, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'dir.

Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar

Stafilokoklar Gram pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz enzimlerinin önemli dirence yol açtığı tek bakteri cinsidir. Penisilin ilk kullanıma girdiğinde izolatların % 5'inde gözlenen direnç, plazmidler ve seleksiyon baskısı sonucunda bugün izolatların % 80-90'ının penisiline dirençli olmasına yol açmıştır. Stafilokokların beta-laktamazları benzilpenisilin, amino ve karboksipenisilinlere karşı etkilidir, buna karşın nafsilin ve metisilin bu enzimlere dayanıklıdır. Ancak, beta-laktamazın aşırı sentezlendiği izolatlarda metisiline düşük düzeyde direnç gözlenebilmektedir⁽¹⁴⁾.

E.coli

E.coli'de yapısal olarak kromozomal bir beta-laktamaz bulunmaktadır, ancak bu enzim düşük düzeyde sentezlendiğinden bu bakteriler normalde ampisiline, sefalotin, sefaleksim gibi dar spektrumlu sefalosporinlere duyarlıdır. *E.coli* izolatlarının yarısından fazlasında ampisiline direnç saptanmaktadır ve bu direnç plazmid kontrolünde olan ve TEM-1 olarak tanımlanan beta-laktamaz enzimi ile oluşmaktadır^(14,15). TEM-1 enzimi ampisilin, amoksisilin ve karboksipenisilinlere karşı direnç oluşturmaktadır. Üreidopenisilinlere karşı direnç düzeyi daha düşüktür. Dar spektrumlu sefalosporinlere rutin testlerde sadece düşük düzeyde direnç gözlenmektedir. Ancak, daha yüksek bakteri yoğunluğu ile çalışıldığında direnç de artmaktadır ve bu bileşikler üriner sistem infeksiyonları dışında bu enzimleri içeren bakterilere karşı etkili olamamaktadır. Sefoperazona direnç sadece yüksek düzeyde enzim sentezi varsa sözkonusudur. Aminotiazolil sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftizoksım, seftazidim, sefpirom, sefepim), sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam), monobaktamlar (aztreonam) ve karbapenemler (imipenem, meropenem) bunlardan etkilenmemektedir. Klavulanat ve tazobaktam bu enzimlere karşı etkili beta-laktamaz inhibitörleridir; buna karşın etkinlik beta-laktama ve sentezlenen enzim miktarına göre farklılık göstermektedir. Piperasilin/tazobaktam ve sefoperazon/sulbaktam en etkili olan inhibitör kombinasyonlarıdır. Klavulanat ise tazobaktam kadar etkili bir inhibitör olmasına karşın amoksisilin ve tikarsilin gibi çok labil antibakteriyellerle kombine edilmiştir. Penisilinler arasında sadece temosillin bu beta-laktamazlara dayanıklıdır⁽¹⁵⁾.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL)

1980'li yıllarda beta-laktamazlara dayanıklı, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra nozokomial infeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında plazmid kontrolünde olan çeşitli genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. ESBL'ler sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksım, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi yeni kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilen ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile inhiye olan beta-laktamaz enzimleridir^(3,14,15,19). Bu enzimler çoğunlukla bakteri suşları ve türleri arasında geçebilen büyük plazmidlerde (100 kb ve fazlası) kodlanmaktadır. ESBL'ler *Klebsiella* spp. ve *E.coli*'lerde daha sık bulunmakla birlikte *Salmonella* spp. ve *Shigella flexneri* de dahil, bir çok enterik bakteride bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Inhibitörlere dirençli beta-laktamazlar

Beta-laktamaz inhibitörleri klinikte kullanılmaya

başlandığında bu antibiyotiklere karşı hemen hiç direnç gözlenmezken 1997'den itibaren bazı amoksisilin-klavulanik asite dirençli *E.coli*'ler bildirilmeye başlanmış ve özellikle üriner sistem infeksiyonlarına yol açan izolatlarda artış göstermiştir⁽¹⁷⁾. Bu enzimlerin TEM-1 ve TEM-2 enzimlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan yeni varyantlar olduğu belirlenmiştir⁽³⁾. İnhibitörlere dirençli olan beta-laktamazlar (IRT) üçüncü kuşak sefalosporinleri hidroliz edememelerine karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıkları için ESBL'ler ile birlikte ele alınmaktadır^(3,22). IRT'ler en sık olarak *E.coli*'de bulunmakla birlikte *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* ve *Citrobacter freundii*'de de bildirilmektedir. İnhibitörlere dirençli TEM türevleri klavulanik asit ve sulbaktam ve bunların klinik kullanımında olan kombinasyonlarına dirençli olmalarına karşın tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdırlar⁽³⁾. İnhibitöre dirençli enzimlerde dikkat çekici bir başka özellik de ESBL sentezleyen bakterilerin aksine bu enzimi içeren bakterilerin toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda da gözlenmesidir. Bunun toplumda amoksisilin/klavulanik asitin yaygın kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁷⁾.

CTX-M

Son yıllarda ESBL'lerin arasına katılan ve CTX-M olarak tanımlanan beta-laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir⁽¹⁴⁾. CTX-M üreten mikroorganizmalarda sefotaksimin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 64 µg/mL'nin üzerinde, seftazidim MİK'leri ise 2-8 µg/mL civarındadır. Buna karşın bazı CTX-M türleri seftazidimi de hidroliz edebilmekte, seftazidim MİK'leri 256 µg/mL'ye çıkabilmektedir^(2,18). İlk CTX-M beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'dan *E.coli*'de bildirilmiş, o tarihten bugüne kadar *Salmonella* spp. başta olmak üzere bir çok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır^(2,3,22).

CTX-M enzimleri *Vibrio cholerae*, tifo dışı *Salmonella* ve *Shigella* spp. gibi toplum kaynaklı diyare etkenlerinde ve üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli*'lerde bildirilmektedir^(2,9). Bu da, sefotaksim ve seftriaksonun toplumda yaygın kullanımının CTX-M enzimlerinin ortaya çıkışında rol oynadığını düşündürmektedir^(2,18).

H.influenzae ve Neisseria gonorrhoeae

H.influenzae'de ampisiline direnç çoğunlukla beta-laktamaz sentezine bağlıdır ve en sık TEM-1, daha ender olarak da ROB-1 enzimleri ile oluşabilmektedir. Beta-laktamazlar penisilin, aminopenisilinler ve bazı sefalosporinlere dirence yol açmakta, beta-laktamaz inhibitörleri ile inhiye olmaktadır. Beta-laktamazlar dışında penisilin bağlayan proteinler ile ilişkili olan dirençte (BLNAR) ampisiline karşı direncin çok yüksek olmamasına karşın sefalotin, sefaklor ve sefuroksim gibi beta-laktamlara ve imipeneme karşı da direnç

gözlenebilmektedir. Batı Avrupa'da beta-laktamaz sentezleyen *H.influenzae* oranı % 11-19 civarında bulunmaktadır ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. İngiltere'de % 15-18, Fransa'da % 22-31, İtalya'da % 2-8 bulunmuştur^(6,8). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ampisiline direnç % 4 ila % 12.7 arasında değişmekle birlikte son yıllarda solunum yolu izolatları ile yapılan araştırmalarda bu oranın % 6-8 civarında olduğu gözlenmektedir^(1,4,10,13, 24).

N.gonorrhoeae'de TEM-1 türünde beta-laktamaz bulunmakta ve penisilin G'ye yüksek düzeyde (MİK > 2 µg/mL) direnç oluşturmaktadır. Bu enzim aminopenisilinlere karşı etkili, yeni kuşak sefalosporinlere etkisizdir^(11,14).

Moraxella catarrhalis

M.catarrhalis'de 1970'li yıllardan başlayarak beta-laktamaza bağlı direnç bildirilmeye başlanmış, 1980'lerin sonuna doğru klinik izolatların % 80'den fazlası ürettikleri yapısal beta-laktamaz nedeniyle penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli hale gelmişlerdir^(5,7,10,13,23). Çok merkezli bir araştırma sonuçlarına göre *M.catarrhalis*'in beta-laktamlar dışındaki antibiyotiklere duyarlılık durumunda son beş yıldır önemli bir değişiklik göze çarpmamaktadır⁽¹²⁾.

M.catarrhalis'de birbiriyle fenotipik olarak aynı olan, sadece tek bir amino asit farklılığı bulunan iki tip beta-laktamaz bulunmaktadır^(14,25). Bunlar kromozom kontrolunda sentezlenmekte ve konjugasyon ile diğer bakterilere geçebilmektedir. Klinik izolatlarda dirençten daha sık olarak BRO-1 sorumludur. Beta-laktamaz sentezleyen izolatların % 90'ı BRO-1, % 10'dan azı BRO-2 sentezlemektedir⁽²¹⁾. Bu enzimler penisilin, ampisilin ve amoksisiline direnç oluşturmaktadır, ancak beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı aktiviteleri düşüktür^(14,16).

KAYNAKLAR

1. Berkiten R, Gürol DS: Solunum yolu örneklerinden izole edilen *Haemophilus influenzae*'de antibiyotiklere direnç (Özet), ANKEM Derg 1998; 12 (2):118.
2. Bonnet R: Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):1-14.
3. Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51.
4. Budak F, Gür D: Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antimikrobik ilaçlara in-vitro duyarlılığı, Mikrobiyol Bül 2003;37(1):19-25.
5. Erdoğan H, İnan N, Nazik H, Öngen B, Gürlü N: Çocuklarda alt solunum yollarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2004;18(1):12-8.
6. Felmingham D: Respiratory pathogens: assessing resistance patterns in Europe and the potential role of grepafloxacin as treatment of patients with infections caused by these organisms, J Antimicrob Chemother 2000;45(Topic T2):1-8.
7. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, Mendes C, Rodloff AC: Surveillance of resistance in bacteria causing community acquired respiratory tract infections, Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 2):12-42.
8. Goldstein FW, Acar JF: Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*, Microbiol Drug Resist 1995;1(2):131-5.
9. Gülay Z, Bıçmen M, Atay T: Cefotaximase-M type beta-lactamase production in *Escherichia coli* isolated at a university hospital in Turkey, 3rd Balkan Conference of Microbiology, Abstract no.1564, İstanbul (2003).
10. Gür D, Özalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Köksal İ, Över U, Söyletir G: Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2002;19(3):207-11.
11. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A: Antibiyotik Duyarlılık Testinden Reçeteye, 2.baskı, s.76, BioMérieux yayınları, İstanbul (2004).
12. Johnson DM, Sader HS, Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN: Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Diagn Microbiol Infect Dis 2003;47(1):373-6.
13. Küçükbasmacı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R: In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, Int J Antimicrob Agents 2003;22(5):497-501.
14. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.
15. Livermore DM, Williams JD: Beta-lactams: Mode of action and mechanisms of bacterial resistance, "Lorian V (ed): Antibiotics in Laboratory Medicine, Fourth ed." kitabında s.502-78, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
16. McGregor K, Chang BJ, Mee BJ, Riley TV: *Moraxella catarrhalis*: Clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17(4):219-34.
17. Nicolas-Chanoine MH: Inhibitor-resistant beta-lactamases, J Antimicrob Chemother 1997;40(1):1-3.
18. Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, Clin Microbiol Rev 2005;18(4):657-86.
19. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH: Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl 1):17-29.
20. Rahal JJ: Extended-spectrum beta-lactamases: how big is the problem? Clin Microbiol Infect 2000;6(Suppl 2):2-6.
21. Schmitz FJ, Beeck A, Perdikouli M, Boos M, Mayer S, Scheuring S, Kohrer K, Verhoef J, Fluit AC: Production of BRO beta-lactamases and resistance to complement in European *Moraxella catarrhalis* isolates, J Clin Microbiol 2002;40(4):1546-8.
22. Stürenburg E, Mack D: Extended-spectrum beta-lactamases: implications

- for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control, J Infect 2003;47(4):273-95.
23. Şener B, Gür D, Sümerkan B, Koç N, Günalp A, Ünal S, Akalın HE: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in çeşitli antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılıkları, Mikrobiyol Bült 1996;30(2):129-37.
24. Torun MM, Alkan E, Altınkum SM, Aksın E, Kulaksız B, Yüksel P: Haemophilus influenzae'da antimikrobiklere direnç sıklığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1998;28(1-4):49-57.
25. Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk H, van Belkum A: Moraxella catarrhalis: from emerging to established pathogen, Clin Microbiol Rev 2002;15(1):125-44.