

Genel Oturum 2 sunuları

ÇOK İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF ÇOMAKLAR

Yöneten: **Recep ÖZTÜRK**

- GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi
Şaban ESEN
- Çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*,
Stenotrophomonas maltophilia ile oluşan infeksiyon
hastalıklarında antimikrobik tedavi
Recep ÖZTÜRK
- *Acinetobacter* infeksiyonları
Haluk VAHABOĞLU

GSBL VE IBL YAPAN ENTERİK BAKTERİLER: KLİNİK ÖNEMİ, TEDAVİ

Şaban ESEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN
saban.es@omu.edu.tr

ÖZET

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve AmpC türü beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar klinik mikrobiyoloğa, klinisyene ve enfeksiyon kontrolü ile uğraşanlara ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Bu yazıda GSBL ve AmpC türü beta-laktamaz üreten mikroorganizmaların klinik önemi ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: beta-laktamaz, GSBL, IBL, tedavi

SUMMARY

ESBL and IBL Producing Bacteria: Clinical Importance and Treatment

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing isolates pose unique diagnostic and therapeutic challenges to clinical microbiologists, clinicians and infection control practitioners. This article reviews the clinical importance of ESBL- and AmpC-producing organisms and recommends potential treatment options.

Keywords: beta-lactamases, ESBL, IBL, treatment

GİRİŞ

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin kullanıma girmesinden sonra ilk olarak 1983 yılında SHV-1'i kodlayan genlerde tek mutasyonla oluşan ve geniş spektrumlu sefalosporinleri ve penisilinleri parçalayan yeni bir beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bundan kısa süre sonra da aynı özelliklere sahip TEM-1 ve TEM-2 derivatives olan beta-laktamazlar bulunmuştur. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) veya "extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)" olarak tanımlanan bu beta-laktamazların temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidrolize ederek inaktive etmeleri ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemleri inaktive etmemeleridir⁽³⁾. Klasik GSBL'lerin adları plazmid ile kodlanan "Temoniera (TEM)", "sulfhydryl variable (SHV)" ve "oxacillin (OXA)"den köken alır. Bu grup dışında CTX-M, PER, VEB, GES, TLA ve BES de diğer tanımlanmış GSBL türleridir. CTX-M türü beta-laktamazlar yeni tanımlanmış olmasına rağmen *Enterobacteriaceae* üye-

lerinde dünyanın her yerinden artan oranlarda rapor edilmektedir^(1,4,12,13). PER ve OXA türü beta-laktamazların *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. türlerinde sık görülmelerinin yanı sıra *Enterobacteriaceae* üyelerinde de görüldüğü Fransa, Arjantin ve İtalya'dan bildirilmiştir⁽⁴⁾. Mutasyon sonucu gelişen aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL'ler oluşmaktadır. Bir klinik izolat aynı anda birden çok GSBL türünü taşıyabilir. Günümüzde tanımlanmış 200'den fazla GSBL mevcuttur ve gün geçtikçe yenileri listeye eklenmektedir (<http://www.lahey.org/studies/>).

İlk olarak Almanya (1983) ve Fransa (1985)'da *Klebsiella* spp.'de tanımlanmasının ardından tüm dünyada görülmeye başlayan ve günümüzde *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerinin çoğunda görülen GSBL'ler klonal yayım veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnci aktarabilirler⁽²¹⁾. Bu direnç aktarımı, dirençli suşlarla görülen salgınlara en önemli nedenidir.

Beta-laktamazların temel olarak iki sınıflaması vardır: Ambler tarafından yapılan molekül-

ler sınıflama ve Bush-Jacoby-Medeiros tarafından yapılan fonksiyonel sınıflama. GSBL'ler Ambler sınıflamasında klas A (TEM, SHV) veya klas D (OXA)'de yer alırlar. Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasında ise iki alt grupta yer alır: TEM ve SHV'den köken alan ve klavulanik asitle inhibe olan GSBL'ler grup 2be'de ve grup 2b'de, OXA'dan köken alan beta-laktamazlar grup 2d'dedir⁽³⁾. OXA grubunda yer alanlar oksasilini hidrolize edebilmelerinden dolayı bu ismi alırlar ve ilk kez Ankara'da izole edilen *P.aeruginosa* suşundan izole edilmiştir. Bu grupta yer alan GSBL'leri üreten mikroorganizmaların geniş spektrumlu sefalosporinlere duyarlılığı azalmıştır⁽⁶⁾.

GSBL'lerin önemi ve risk faktörleri

GSBL'lerin ilk olarak Almanya ve İngiltere'den bildirilmesinden kısa süre sonra diğer Avrupa ülkelerinden de raporlar bildirilmeye başlanmıştır. İlk geniş salgın da Fransa'dan bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan bir çok çalışmada GSBL sıklığı merkezler arasında farklılık göstermekte ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında % 50-75, *Escherichia coli* suşlarında da % 1- 15 arasında değişmektedir. OXA tipi GSBL'ler ilk olarak ülkemizden bildirilmiştir, PER-1 GSBL bildirilen ilk ülkelerden biri Türkiye'dir^(9,27). Ayrıca ülkemiz yoğun bakım ünitelerinden en sık izole edilen etkenler olan *Acinetobacter* spp. ve *P.aeruginosa*'da PER-1 türü GSBL sıklığıdır. Vahaboglu ve ark.^(26,27)'nin yaptığı çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre *Acinetobacter* spp.'de bu oran % 46, *P.aeruginosa*'da % 11'dir.

GSBL üreten mikroorganizmalarla kolonizasyon-infeksiyon için risk faktörleri birçok olgu-kontrol çalışması ile araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalardaki popülasyon ile olgu-kontrol gruplarındaki seçim farklılıklarından dolayı saptanan risk faktörleri değişik bulunmaktadır. Çalışmaların sonuçlarından bir genelleme yapılabileceği; bu hastalar çoğunlukla ciddi hastalardır, uzun süreli hastanede yatış, yoğun bakımda yatış ve önceden antibiyotik kullanım öyküleri vardır (Tablo 1). Ayrıca kateter kullanımı (santral venöz kateter, arteriyel kateter, safra drenajı), idrar sondası, entübasyon, mekanik ventilasyon, altta yatan hastalık (malignite, kalp

yetmezliği), hemodiyaliz, geçirilmiş operasyon sıklığıdır. Hastane dışında ise bakım evleri GSBL için önemli bir kaynaktır^(8-10,20).

Tablo 1: GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* ile infeksiyon için risk faktörleri.

Hastalığın şiddeti	Yaş
Uzun süreli yatış	Hemodiyaliz
Hastane	Dekübit ülseri
Yoğun bakım	Yetersiz beslenme
İnvaziv girişimler	Düşük doğum ağırlıklı bebek
Intravasküler girişimler	Antimikrobiyal kullanımı
Arteriyel kateter	Geniş spektrumlu beta-laktamlar
Santral venöz kateter	Aztreonam
Total parenteral beslenme	Kinolonlar
Mekanik ventilasyon	Kotrimoksazol
İdrar kateteri	Aminoglikozidler
Gastrotomi, jejunostomi, nazogastrik sonda	Metronidazol

GSBL yapan mikroorganizmalarla infeksiyon riski özellikle yoğun bakım ünitelerinde en fazladır; transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlarda sık görülürler^(8-10,20). Yapılan girişimlerin yanı sıra termometre, oksijen problemleri, sabunlar, ultrason jeli gibi hastalarda kullanılan malzemeler GSBL taşınmasında önemli kaynaklardır. Hastane personeli de hastadan hastaya GSBL pozitif bakterileri taşıyabilir.

Klinik önemi

GSBL pozitif mikroorganizmalar başlıca sepsis, üriner sistem infeksiyonu ve solunum yolu infeksiyonlarına neden olur (Tablo 2).

Tablo 2: GSBL pozitif bakterilerinin sık görüldüğü infeksiyonlar.

Üriner sistem infeksiyonu
Sepsis
Pnömoni
Karın içi apse
Peritonit
Kolanjit
Kateter infeksiyonu
Sinüzit
Menenjit

Yapılan klinik çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmalarla infeksiyon geliştiğinde mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta, tedavi giderleri artmakta, klinik ve mikrobiyolojik cevap da azalmaktadır.

Bazı mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından GSBL'nin gerektiği ölçüde rapor edilmemesi nedeniyle birçok klinisyen GSBL'nin öneminin yeterince farkında değildir. GSBL'nin aynı cins veya farklı cins bakterilere taşınabilmesi hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olabilir. GSBL pozitif suşlarla gelişen infeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. Özellikle uygun-suz antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığına ve mortalitede artışa neden olmaktadır. GSBL pozitif suşlar 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere in-vitro duyarlı bulunsalar bile tedavide başarısızlık görülebilir. GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların sefalosporinlerle tedavisi edilmesinin sonucu mortalite oranları % 42 ile % 100 arasında değişmektedir. Paterson ve Bonomo⁽¹⁸⁾ birden çok ülkeden hastaların katıldığı çalışmalarında, sefalosporinler in-vitro duyarlı olsalar bile GSBL pozitif *K.pneumoniae*'ye bağlı ciddi infeksiyonlarda kullanıldığında % 50'den fazla yetersizlik bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da hastanede gelişen ve GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin etken olduğu bakteriyemik olgularda, başlangıç tedavisinde sefalosporinler veya kinolon gibi antibiyotiklerin kullanıldığı yetersiz tedavi grubunda yüksek mortalite bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmanın sonuçlarına göre de GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin etken olduğu bakteriyemik olgularda mortalite GSBL üretmeyenlere göre 2.6 kat daha yüksektir⁽²⁵⁾.

İndüklenebilir beta-laktamazlar (IBL) ve IBL üreten bakteriler

Ambler sınıflamasında sınıf C'de yer alan bu grup beta-laktamazları kodlayan genler kromozom üzerinde bulunur ve Bush sınıflamasında sınıf 1'de yer alırlar. *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* ve *P.aeruginosa*'da indüklenebilir özelliktedirler⁽²⁹⁾. *E.coli*'de bu enzimi kodlayan genler olmasına rağmen promotör bölge aktif olmadığından indüklenme özelliği yoktur. *C.freundii* ve *M.morganii*'de bu enzimi taşıyan genler plazmid üzerinde gösterilmiştir. Plazmidler ile taşınabilir hale gelmesi bu direncin bu enzimi kodlayan genleri taşımayan *Salmonella* spp. ve

K.pneumoniae gibi bakterilere de yayılmasına neden olmuştur. Ayrıca *E.coli* plazmidlerinde de bu enzimi kodlayan genler gösterilmiştir. Plazmid kaynaklı AmpC beta-laktamazının aşırı salgılanması porin kaybı ile birlikte görüldüğünde karbapenem direncine neden olmaktadır⁽¹⁷⁾. Yirmiden fazla AmpC sınıfı beta-laktamaz tanımlanmış olup bunlardan 5'i (DHA-1, DHA-2, ACT-1, CMY-13 ve CFE-1) indüklenebilir özelliktedir. AmpC beta-laktamazlarının indüksiyonu AmpG, AmpD ve AmpR proteinlerinin kontrolü altındadır. Vahşi tip hücrede düşük seviyede enzim sentezi olurken AmpD ve AmpR'de gelişen mutasyon sonucu AmpC üzerindeki baskı kalkar ve aşırı bir şekilde beta-laktamaz sentezi olur. AmpD permeazda oluşacak mutasyon ile aşırı beta-laktamaz sentezi başlar ve oksimino sefalosporinlerin minimum inhibitör konsantrasyonunda (MİK) yükselme olur. AmpC türü beta-laktamaz üreten bakteriler geniş spektrumlu sefalosporinlerin yanı sıra sefoksitin ve beta-laktamaz inhibitörlerine de dirençlidir. Tüm beta-laktam antibiyotikler beta-laktamaz üretimini indükleyebilir ancak imipenem, klavulanik asit ve kombinasyonları, sefoksitin ve sefotetan güçlü indükleyicilerdir. Plazmid kaynaklı AmpC beta-laktamazların indüklenme özelliği yoktur^(5,29).

GSBL ve IBL üreten bakteri infeksiyonlarında tedavi seçenekleri

İn-vitro çalışmalar

GSBL yapan mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisi ile ilgili bilgiler, in-vitro antibiyotik duyarlılık sonuçları, deneysel hayvan modelleri, olgu raporları, retrospektif ve prospektif gözleme dayalı çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır, fakat bu konuda yapılmış randomize kontrollü klinik çalışma yoktur. GSBL direnci sonucu beta-laktam antibiyotiklerin hidrolize edilmesi, GSBL üreten mikroorganizmalarda aminoglikozidlere ve kotrimoksazole direnç gelişimini sağlayan genlerin aynı plazmid ile aktarılması ve kinolonlara karşı duyarlılığın azalmasına neden olan genetik materyalin de aktarılması tedavide kullanılacak antibiyotik sayısını kısıtlamaktadır. Plazmidle aktarılabilen

kinolon direnci yakın zamanda tanımlamış olup aktarılmaya ve diğer direnç mekanizmalarına bağlı olarak GSBL üreten suşlarda kinolon direnci yüksektir. Martinez-Martinez ve ark.⁽¹⁴⁾'nın yaptığı çalışmada GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında porin kaybı kinolon direncinden sorumlu ana mekanizma olarak gösterilmiştir. Porin kaybı olan suşların büyük bir kısmında da kinolonları aktif olarak dışarı pompalayan eflüks sistemi gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımını kısıtlayıcı bir diğer faktör ise mikroorganizmaların GSBL ile birlikte farklı direnç mekanizmalarına da sahip olmasıdır^(6,17).

Yapılan in-vitro çalışmalarda GSBL üreten mikroorganizmalar beta-laktam grubundan bazı antibiyotiklere dirençli olmasına rağmen bazılarına da duyarlı gözükabilmektedir. TEM ve SHV türü GSBL üreten suşlar sefepim ve piperasilin-tazobaktama duyarlı tespit edilebilir. Ancak test edilen inokulum miktarı 10^5 'ten 10^7 'ye çıkarıldığında direnç tespit edilir. Bazı CTX-M ve OXA türü beta-laktamazlar düşük inokulumuza rağmen sefepime dirençlidir. Ciddi sistemik infeksiyonlarda bakteri yoğunluğunun bu düzeye çıkabilmesi nedeniyle tedavide başarısızlık olabilir. Yapılan hayvan çalışmaları da bu inokulum etkisinin tedavide başarısızlığa neden olabileceğini göstermiştir^(6,18).

Yapılan in-vitro çalışmalarda GSBL üreten suşların sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) ve karbapenemlere duyarlı olduğu ve inokulum etkisinden de etkilenmedikleri gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

GSBL üreten mikroorganizmalar aminoglikozid, kinolon ve diğer antibiyotiklere de yüksek oranda direnç gösterebilirler. 85 *K.pneumoniae* bakteriyemisinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada tüm suşlar karbapenemlere duyarlı iken gentamisine direnç % 71, piperasilin-tazobaktama direnç % 47, siprofloksasine direnç de % 20 oranında saptanmıştır⁽¹⁹⁾. GSBL'ler genellikle klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. İn-vitro ve in-vivo yapılan çalışmalar ile beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin GSBL pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. GSBL üreten bakteriler aynı anda biren fazla GSBL üretebilediklerinden beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin etkinlikleri de azalmaktadır^(6,18).

Sefalosporinler

Üçüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefotaksim, seftriakson) GSBL pozitif mikroorganizmalara karşı etkili değildir. GSBL pozitif mikroorganizmalar antibiyotik duyarlılık testinde sefalosporinlere duyarlı bulunsa bile, bu mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı durumda klinik başarısızlık gelişmektedir; bu nedenle kullanılmamalıdır.

GSBL pozitif mikroorganizmaların etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında tedavide sefalosporinlerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu duruma beta-laktam antibiyotiklerin idrar konsantrasyonlarının çok yüksek olması neden olabilir.

12 yıllık bir dönemde seftazidime dirençli *E.coli* ve *K.pneumoniae* nedeniyle ortaya çıkan, salgın olmayan 36 bakteriyemi olgusunda 5 GSBL tipi (TEM-12, TEM-71, TEM-6, SHV-12 ve SHV-5) gösterilmiş ve seftazidim kullanılan olgularda tedavi başarısızlıkla sonuçlanırken, seftazidim dışındaki sefalosporinlerin TEM-6 veya TEM-12 içeren suşlarla infekte hastalarda etkili olduğu gözlenmiştir⁽²⁸⁾. Bu çalışma sonuçları bazı GSBL pozitif bakteri infeksiyonlarında sefalosporinlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir, fakat rutin pratikte laboratuvar testleri ile GSBL'nin tipini tayin etmek mümkün olmadığı için, sefalosporinler GSBL tedavisinde kullanılmamaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin *Enterobacter* spp. tedavisinde kullanılması aşırı AmpC beta-laktamaz üreten suşların 10^{-6} - 10^{-8} oranında seçilmesine yol açar. Bu oran *Enterobacter* spp. bakteriyemisi olan olgularda % 20'leri bulmaktadır⁽⁵⁾.

4. kuşak sefalosporinler

Sefepim, aminotiazol yan zinciri içeren 4. kuşak sefalosporindir. Sefepim özellikle SHV türü bir çok GSBL'ye in-vitro etkilidir. Ancak yukarıda bahsedildiği gibi bakteri inokulumunun artırılması ile sefepim duyarlılığında azalma görülebilir. Oniki saat arayla 2 gram sefepim uygulaması ile farmakokinetik/farmakodinamik olarak tedavi başarısı sağlayacak yüksek serum seviyeleri sağlanabilir, ancak tedavide

sefepim kullanımı ile ilgili klinik çalışmaların sayısı oldukça azdır. Randomize kontrollü, GSBL üreten suşların etken olduğu nozokomiyal pnömoni çalışmasında imipenem verilen hastalarda klinik başarı % 100 iken, sefepim kolunda başarı oranı % 69 olarak belirtilmiştir. GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda, sefepim kullanımı sonucu tedavi başarısızlığı veya GSBL pozitif suşların seçilmesi görülebilir. Mevcut verilere göre sefepimin GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda kullanılması önerilmemektedir. Sefepim ile birlikte aminoglikozidlerin kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Sefepim AmpC beta-laktamazlardan 3.kuşak sefalosporinlere göre daha az etkilenir. Ancak *Enterobacter* türlerinde, özellikle *Enterobacter cloacae*'da, bu enzimle beraber GSBL üretimi de sık olduğundan tedavide tercih edilmemesi gerekir⁽¹⁶⁾. Sefepim, AmpC grubu beta-laktamazlardan 3. kuşak sefalosporinler kadar etkilenmez. Ancak tedavide kullanılması sırasında inokulum etkisine bağlı yetersizlikler görülebileceği gibi AmpC grubu beta-laktamaz üreten bakterilerin aynı zamanda GSBL üretebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sefamisinler

Sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) diğer sefalosporinlere göre GSBL'lerden daha az etkilendirler⁽³⁾. AmpC türü beta-laktamazlar sefamisinleri de parçalarlar. Bu nedenle sefamisin duyarlılığı bakterinin ürettiği beta-laktamaz türünün AmpC mi yoksa GSBL mi olduğunu ayırt etmekte kullanılır. TEM, SHV ve CTX-M tipi beta-laktamaz yapan bir çok *Enterobacteriaceae* üyesi, GSBL yapmasına karşın, in-vitro sefamisinlere duyarlıdır. Bununla birlikte GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan ciddi infeksiyonlarda sefamisinlerin kullanımı ile ilgili yeterli klinik çalışma yoktur. Az sayıda bildirilmiş olgu raporları vardır. Bunlardan birinde 2 hastada klinik yetersizlik bildirilirken katetere bağlı *K.pneumoniae* bakteriyemisi olan bir olguda sefmetazol kullanımı ile klinik cevap alınmıştır⁽¹⁸⁾. GSBL üreten mikroorganizmalar dış membran proteinlerini kaybederek sefamisinlere, beta-laktamaz üretimi dışında başka bir mekanizma

ile, direnç geliştirebilir. Tedavi sırasında porin mutasyonuna bağlı hızlı direnç gelişmesi nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir. Sefamisinlerin yoğun kullanımına bağlı porin dirençli *K.pneumoniae* suşlarının seleksiyonu olabilir. Diğer yandan GSBL ile birlikte AmpC tipi beta-laktamazları taşıyan mikroorganizmalar sefamisinlere dirençlidir. Mevcut bilgiler ışığında GSBL üreten mikroorganizmalar sefoksitine in-vitro duyarlı bulunsa bile tedavide birinci seçenek olarak kullanılmaları önerilmemektedir⁽¹⁸⁾. Ülkemizde yakın zamana kadar kullanımda olan sefoksitin artık kullanımda değildir.

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri

GSBL üreten mikroorganizmalarla yapılan hayvan deneylerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri karbapenemlerden daha etkisiz bulunmuştur. Beta-laktamaz inhibitörlerinin penisilin bağlayan proteinlere afinitesi daha yüksek olan oksimino sefalosporinler ile kombinasyonları GSBL tedavisinde etkin olabilir. Deneyisel olarak yapılan çalışmalarda sefepim-klavulanat ve sefpodoksim-klavulanat ile 1 mg/L konsantrasyonda GSBL üreten tüm *E.coli* ve *Klebsiella* spp. örnekleri inhibe edilmiştir⁽¹⁸⁾. Klinik çalışma sayısı ve olgu raporları da son derece azdır. Tumbarello ve ark.⁽²⁵⁾ GSBL üreten *Klebsiella* türlerinin etken olduğu bakteriyemili hastalarını (n=48), kontrol grubu (n=99) ile karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi başarısızlığını GSBL grubunda daha yüksek (% 31'e karşı % 17), 21 gün mortalitesini de aynı grupta daha yüksek (% 52'ye karşı % 29) bulmuşlardır. Sefalosporin kullanan 17 hastanın hepsinde tedavi başarısızlığı varken, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu alan 8 hastanın 2'sinde tedavi yetersizliği bildirmişlerdir⁽²⁵⁾. Gavin ve ark.⁽⁷⁾ GSBL üreten *E.coli* ve *Klebsiella* spp. bakteriyemisinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarında piperasilin-tazobaktam MİK'i ≤ 16 mg/L olan ve üriner sistem dışı infeksiyonu olan 11 hastanın 10'unda klinik başarı elde etmişlerdir. MİK değeri >16 mg/L olan 5 hastanın sadece birinde başarılı sonuç bildirilmiştir⁽⁷⁾. Üriner sistem infeksiyonu olan 5 hastanın tamamında MİK değerinden bağımsız olarak başarı elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları

in-vitro duyarlılık durumunda inhibitör kombinasyonlu antibiyotiklerin başarılı olabileceğini göstermektedir. Diğer yandan mikroorganizmalarda yüksek oranda beta-laktamaz yapımı, diğer beta-laktamazların, özellikle inhibitör dirençli beta-laktamaz (IRT)'ların veya porin defektinin birlikte olması gibi durumlarda beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotikler etkisiz kalabilirler. Tazobaktam CTX-M türü GSBL'leri klavulanik asite göre 10 kat daha fazla inhibe eder⁽¹⁸⁾. Ancak piperasilin-tazobaktamın bu enzimi üreten etkenlerle oluşmuş infeksiyonlarda kullanıldığı randomize kontrollü çalışma yoktur. Mevcut bilgiler ışığında GSBL üreten suşlarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri kullanılmamalı, eğer kullanılacaksa MİK değerleri göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁷⁾. AmpC türü beta-laktamazlar, beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe edilmediklerinden bu enzimi üreten bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin yeri yoktur.

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Bununla birlikte GSBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilirler. Bu nedenle GSBL pozitif suşlar sıklıkla aminoglikozidlere de dirençlidir. Özellikle hastane infeksiyonlarında başlangıç tedavisi ampiriktir, aminoglikozidlerin üriner sistem infeksiyonu dışında ampirik tedavide tek başına kullanılmaları uygun değildir⁽¹⁸⁾. AmpC türü beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar aminoglikozidlere duyarlı ise tedavide bu grup antibiyotikler kullanılabilir.

Kinolonlar

Beta-laktamazların beta-laktam antibiyotikler dışındaki antibiyotiklere etkisinin olmaması nedeniyle, kinolonlar GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerdir. Bununla birlikte, özellikle antibiyotik baskısının arttığı durumlarda, GSBL direnci ve kinolon direncinin birlikte görülme sıklığı artmaktadır. GSBL

pozitif suşlarda % 10-40 arasında değişen kinolon direncinin görülmesi, kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır. GSBL pozitif *K.pneumoniae*'nin etken olduğu yedi bakteriyemi epizodunda siprofloksasin kullanılan hastaların beşinde klinik başarısızlık, ikisinde de kısmı başarı elde edilmiştir. İn-vitro duyarlı bulunması durumunda GSBL üreten mikroorganizmaların yaptığı üriner infeksiyonlarda kinolonlar kullanılabilir. Bakteriyemi ve nozokomiyal pnömönide de karbapenemlerin kullanılamayacağı durumlarda tercih edilebilirler^(17,21).

Karbapenemler

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem) GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Bakteri eradikasyon oranları imipenem ve meropenemde son derece yeterlidir. Her iki antibiyotik arasında tercih yapmak güçtür. İmipenemle yapılmış çalışma sayısı fazladır, meropenemin ise MİK düzeyleri daha düşüktür. Nozokomiyal menenjitte meropenem tercih edilmelidir, bunun dışındaki infeksiyonlarda herhangi biri tercih edilebilir. Ertapenemle ilgili yapılmış klinik çalışma sayısı azdır. Karbapenemler GSBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılabilirler; aminoglikozidlerle kombine tedavinin tek başına karbapenem tedavisine üstünlüğünü gösteren klinik çalışma yoktur^(17,21). Metallo-beta-laktamazlar (grup 4), aktif bölgesinde serin bulunan karbapenemazlar ve OXA türü GSBL'ler ise karbapenemleri hidrolize eder, fakat sık görülmezler⁽¹⁸⁾. Karbapenemlerin yaygın kullanımı sonucu porin değişikliğine bağlı direnç sıklığı *K.pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas* spp.'de artmaktadır.

Diğer ilaçlar

Fosfomisin

Fosfomisin hücre duvar sentezinin birinci basamağını bloke eden, tüm dokulara ve beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olan bir antibiyotiktir. Avrupa'da diğer antibiyotikler ile kombine kullanılmaktadır. Temel olarak üriner sistem in-

feksiyonlarında kullanılan fosfomisine *E.coli* kolayca direnç geliştirebilir. Fosfomisin GSBL üreten enterik bakterilerin etken olduğu komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır^(15,23).

Tigesiklin

Bir çok çalışmada tigesiklinin enterik Gram negatif bakteriler üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarla tigesiklinin GSBL ve AmpC beta-laktamaz üreten *C.freundii*, *E.cloacae*, *E.coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K.pneumoniae* türleri üzerine yüksek etkinliği olduğu gösterilmiştir^(2,11). Tigesiklin ciddi infeksiyonlarda kullanılabaksa MİK düzeyleri ölçülmelidir.

Kolistin

Kolisitin, uzun yıllardır kullanımda olan, ancak nefrotoksitesi nedeni ile sık tercih edilmeyen bir ajandır. Kolistinin GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya % 100 etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kolistinin GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlardaki etkinliğini araştıran klinik çalışma yoktur⁽²⁹⁾.

Nitrofurantoin

Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen nitrofurantoin komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. İdrardaki ilaç konsantrasyonunu dikkate alınarak belirlenen MİK değerlerine göre *E.coli* ve *Citrobacter* spp. klinik izolatlarının >% 90'dan fazlası nitrofurantoine duyarlı, *Enterobacter* spp. (% 20) ve *Klebsiella* spp. (% 45)'de duyarlılık daha düşük iken *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinin tamamı dirençli bulunmuştur. Başka çalışmalarda GSBL üreten suşlardaki duyarlılık % 70 civarında bulunmuştur^(15,22).

KAYNAKLAR

1. Acikgoz ZC, Gulay Z, Bicmen M, Gocer S, Gamberzade S: CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: first report from Turkey, Scand J Infect Dis 2003;35(8):503-5.
2. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ: In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain, Antimicrob Agents Chemother 2002;46(3):892-5.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, Antimicrob Agents Chemother 1995;39(6):1211-33.
4. Canton R, Coque TM: The CTX-M beta-lactamase pandemic, Curr Opin Microbiol 2006;9(5):466-75.
5. Choi SH, Lee JE, Park SJ et al: Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC {beta}-lactamase: Implications for antibiotic use, Antimicrob Agents Chemother 2008;52(3):995-1000.
6. Endimiani A, Paterson DL: Optimizing therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases, Semin Respir Crit Care Med 2007;28(6):646-55.
7. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr et al: Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(6):2244-7.
8. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA: Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital, J Antimicrob Chemother 2005;56(1):139-45.
9. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akaal HE: OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob Agents Chemother 1993;37(8):1637-44.
10. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA et al: Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission, Emerg Infect Dis 2007;13(8):1144-9.
11. Hope R, Warner M, Potz NA, Fagan EJ, James D, Livermore DM: Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae from south-east England, J Antimicrob Chemother 2006;58(6):1312-4.
12. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M et al: CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe, J Antimicrob Chemother 2007;59(2):165-74.
13. Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C et al: Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide sur-

- vey, *J Clin Microbiol* 2006;44(5):1659-64.
14. Martinez-Martinez L, Pascual A, Conejo M del C et al: Energy-dependent accumulation of norfloxacin and porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and relationship to extended-spectrum beta-lactamase production, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(12):3926-32.
15. Novelli A, Rizzo M, Buzzoni P et al: Clinical chemotherapeutic evaluation of fosfomycin plus amoxicillin (co-fosfolactamine): a prospective double-blind clinical trial, *Chemioterapia* 1984;3(5):281-5.
16. Pai H, Kang CI, Byeon JH et al: Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3720-8.
17. Paterson DL: Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Infect Control* 2006;34(5 Suppl 1):S20-8.
18. Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-86.
19. Paterson DL, Ko WC, von GA et al: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases, *Clin Infect Dis* 2004;39(1):31-7.
20. Pena C, Gudiol C, Tubau F et al: Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):279-84.
21. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA: The continuing challenge of ESBLs, *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(5):459-69.
22. Puerto AS, Fernandez JG, del Castillo JD, Pino MJ, Angulo GP: In vitro activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54(2):135-9.
23. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S: Fosfomycin in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):62-5.
24. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E et al: Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1987-94.
25. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M et al: Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):498-504.
26. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O et al: Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains, *J Med Microbiol* 2001;50(7):642-5.
27. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G et al: Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(10):2265-9.
28. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M et al: Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime, *Clin Infect Dis* 2002;34(2):135-46.
29. Yang K, Guglielmo BJ: Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing organisms, *Ann Pharmacother* 2007;41(9):1427-35.