

## GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALARIN DİRENÇ MEKANİZMALARI

Haluk VAHABOĞLU

Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç problemi çok geniş bir konudur. Süre darlığı ve konunun dağılmaması açısından biz bu konuyu özellikle hastane infeksiyonlarında büyük sorun çıkaran çoğul dirençli Gram negatiflere ve onların direnç mekanizmalarına kadar daraltarak, yani sınırlandırarak, tartışacağız.

Gram negatif mikroorganizmaların en önemli antibiyotik direnç mekanizması beta-laktamazlardır. Beta-laktamazlar beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirirler. Bu reaksiyon "metallo enzimler" dışında serin ester aracılığı ile olur. Metallo enzimler ise farklı olarak çinko iyonu kullanırlar. Serin beta-laktamazlar Class A, C ve D, metallo enzimler Class B olarak DNA sekans benzerliğine göre Ambler tarafından sınıflandırılmıştır (1). Başkaları da olmakla birlikte, bu sınıflama basit ve pratik olması ile ilgiyi çekmektedir.

Class B içinde yer alan metallo enzimler karbapenemleri hidrolize ederek bu grup antibiyotiğe karşı direnç oluştururlar. Metallo enzimler çok nadir rastlanan enzimlerdir ve aynı şekilde ülkemizde de önemli bir probleme kaynak oldukları gösterilmemiştir.

Class C içinde kromozomal enzimler yer alır ki bunun en tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nin AmpC türü enzimidir. Bu enzimi genetik olarak kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Gene de bu enzim özel bir genetik kontrol sistemi altında ve normalde az olarak sentezlenir. Ancak bu kontrol sistemlerinde gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına neden olur ve bu durumda fazla yapılan AmpC türü enzim yukarıda sayılan beta-laktamlara direnç oluşturur (6,7,9,11). Bu bilginin klinik önemi vardır yani her *E. cloacae* izolatu duyarlı dahi olsa, tedavi esnasında kontrol bölgelerinde gelişebilecek spontan mutasyonlar ile dirençli hale gelebileceği için, karbapenemler hariç tüm beta-laktamlara dirençli kabul edilirler (3).

Grup A TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi dar spektrumlu klasik beta-laktamazların da içinde bulunduğu gruptur. Bu klasik enzimler hemen her türden Gram negatif bakteri arasında çok yaygındır ve temel olarak penisilin, ampisilin ve bazen de birinci jenerasyon sefalosporinleri etkisizleştirirler. Ancak bu grup içinde en önemli enzimler "Geniş Spektrumlu Beta-laktamazlar" (GSBL)'dir. Geniş spektrumlu beta-laktamazlar aslında çoğu kez TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1 geninde oluşan nokta mutasyonlarla gelişmiştir (4,5,12). TEM geninde oluşan mutasyonlar ile gelişen bir GSBL bulunma sırasına bağlı olarak TEM-3, TEM-4 gibi isimler alır. Bir de TEM ve SHV grubuna bağlı olmayan GSBL'ler vardır. Bunlara bizim için en önemli örnek PER-1'dir. Class A geniş spektrumlu beta-laktamazlar arasında yer alan PER-1 türü beta-laktamazlara ülkemizde *Salmonella typhimurium* (14,15), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* (16) türleri arasında yaygın olarak rastlanmaktadır. Bu enzim başka ülkelerde de bulunmakla beraber (13) nerede ise Türkiye'ye özgü bir enzimidir.

Geniş spektrumlu beta-laktamazlar çoğu kez plasmid kaynaklı kazanılmış enzimlerdir.

Beta-laktamazlar dışında en önemli direnç mekanizması, bugün için sadece *P.aeruginosa*'da detayları ile çalışılmış olan porin-efluks sistemleridir. Bu sistemler yapısaldır an-

çak normal koşullarda kontrol altındadır. Efluks pompalarının kontrol mekanizmalarında oluşan mutasyonların (tek mekanizma olmamakla birlikte) efluks sisteminin ařırđ yapđmđna sebep olduğu dűřünülmektedir (10). Kontrolde nıkıp ařırđ yapılan bu sistemler kendi tanıdıkları maddeleri, bu arada da bazı antibiyotikleri hűcre dđřına atmakta yani direnç oluşturmaktadır. Porinler ise tam tersine azalarak ya da kaybolarak, içeri alacakları maddeleri ve bu arada da bazı antibiyotikleri içeri almayarak direnç oluşturmaktadırlar. Bu sistemlerin en önemli özelliği tedavi esnasında direnç gelişimi ile ilişkili olmalarıdır. Tedavi esnasında direnç gelişimi için en riskli antibiyotikler karbapenemlerdir (2) ve bu antibiyotiklere karşı *P. aeruginosa*'da % 10 ile % 50 arasında tedavi esnasında direnç gelişimi bildirilmektedir (8).

Tűm bu bilgileri özetlemek gerekir ise, Gram negatif hastane infeksiyonu etkeni çomakların en önemli iki özelliđi 1) çođul dirençli olmaları ve 2) tedavi esnasında direnç geliřtirebilme yetenekleridir. Bu iki özellik de klinik pratikte büyük problemlere sebep olmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Ambler RP: The structure of beta-lactamases, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 289:321 (1980).
- 2- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1379 (1999).
- 3- Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL: Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy, *Ann Intern Med* 115:585 (1991).
- 4- Collatz E, Labia R, Gutmann L: Molecular evolution of ubiquitous beta lactamases towards extended-spectrum enzymes active against newer beta-lactam antibiotics, *Mol Microbiol* 4:1615 (1990).
- 5- Collatz E, Tran VN, Billot-Klein D, Williamson R, Gutmann L: Substitution of serine for arginine in position 162 of TEM-type beta-lactamases extends the substrate profile of mutant enzymes, TEM-7 and TEM-101, to ceftazidime and aztreonam, *Gene* 78:349 (1989).
- 6- Dietz H, Pfeifle D, Wiedemann B: The signal molecule for beta-lactamase induction in Enterobacter cloacae is the anhydromuramyl-pentapeptide, *Antimicrob Agents Chemother* 41:2113 (1997).
- 7- Honore N, Nicolas MH, Cole ST: Regulation of enterobacterial cephalosporinase production: the role of a membrane-bound sensory transducer, *Mol Microbiol* 3:1121 (1989).
- 8- Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, Chioloro R, Ricou B, Romand J, Huber O, Ambrosetti P, Praz G, Lew D, Bille J, Glauser MP, Cometta A: Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2966 (1998).
- 9- Jacobs C, Joris B, Jamin M, Klarsov K, Van Beeumen J, Mengin-Lecreux D, van Heijenoort J, Park JT, Normark S, Frere JM: AmpD, essential for both beta-lactamase regulation and cell wall recycling, is a novel cytosolic N-acetylmuramyl-L-alanine amidase, *Mol Microbiol* 15:553 (1995).
- 10- Jalal S, Wretling G, Gotoh N, Wretling B: Rapid identification of mutations in a multidrug efflux pump in *Pseudomonas aeruginosa*, *APMIS* 107:1109 (1999).
- 11- Kuga A, Okamoto R, Inoue M: ampR gene mutations that greatly increase class C beta-lactamase activity in Enterobacter cloacae, *Antimicrob Agents Chemother* 44:561 (2000).

- 12- M'Zali FH, Gascoyne-Binzi DM, Heritage J, Hawkey PM: Detection of mutations conferring extended-spectrum activity on SHV beta-lactamases using polymerase chain reaction single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP), *J Antimicrob Chemother* 37:797 (1996).
- 13- Poirel L, Karim A, Mercat A, Le T, I, Vahaboglu H, Richard C, Nordmann P: Extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient in France [letter], *J Antimicrob Chemother* 43:157 (1999).
- 14- Vahaboglu H, Dodanli S, Eroglu C, Ozturk R, Soyletir G, Yildirim I, Avkan V: Characterization of multiple antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* strains: molecular epidemiology of PER-1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone, *J Clin Microbiol* 34:2942 (1996).
- 15- Vahaboglu H, Hall LM, Mulazimoglu L, Dodanli S, Yildirim I, Livermore DM: Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey, *J Med Microbiol* 43:294 (1995).
- 16- Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioglu H, Balik I, Aydin K, Otkun M: Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Feb; 42(2):484], *Antimicrob Agents Chemother* 41:2265 (1997).