

*Panel 6 sunularından*

## **HASTANEDE BÜYÜYEN TEHLİKE : DİRENÇLİ PATOJENLER**

Yöneten: **Semra ÇALANGU**

- Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var!  
**Murat AKOVA**
- Hastane epidemilerinin önlenmesi ve kontrolü  
**Semra ÇALANGU**

## DİKKAT: GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) VAR!

Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Sıhhiye, ANKARA

### ÖZET

*Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) başta Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae olmak üzere enterik Gram negatif çomaklar, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter türleri tarafından salınan enzimlerdir. Günümüzde 200'den fazla sayıda GSBL tanımlanmış olup, bu enzimler başta 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve aztreonamı hidrolize etme özelliğine sahiptir. Genellikle beta-laktamaz inhibitörleri ve karbapenemlere duyarlı olan bu enzimler içinde son yıllarda inhibitörlere dirençli olanlar giderek artmaktadır. Ülkemiz açısından da önemli sorun oluşturan bu enzimlere ilişkin ayrıntılar aşağıdaki metinde tartışılmıştır.*

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, beta-laktamaz, Gram negatif bakteri

### SUMMARY

#### Alarm: There are Extended-spectrum Beta-lactamases (ESBL)!

*Extended-spectrum beta-lactamases (GSBL) are mainly produced by enteric gram-negative bacteria including Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and non-fermentatives including Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. Currently, more than 200 of these enzymes have been described. While these enzymes are capable to hydrolyse 3rd and 4th generation cephalosporins and aztreonam, they are usually susceptible to beta-lactamase inhibitors and carbapenems. However, the inhibitor-resistant enzymes have been increasingly described. GSBLs have utmost importance for this country both microbiologically and clinically and details are discussed in the text.*

**Key words:** antimicrobial resistance, beta-lactamase, gram-negative bacterium

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir. Her türde beta-laktam antibiyotik günümüzde sayıları 350'yi aşan değişik beta-laktamazlardan bir ya da daha fazlası tarafından hidrolize uğratılarak inaktif hale dönüştürülebilir<sup>(11)</sup>. Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki en iyi örneklerden biri yeni beta-laktam antibiyotiklerin geliştirilerek klinik kullanıma sunulması ve yaygın kullanımını takiben bakterilerin bu antibiyotiklere direnç geliştirmeleridir. 1980'li yıllarda klinik kullanıma giren "genişlemiş spektrumlu" sefalosporinlerin özellikle nozokomiyal kökenli Gram negatif enfeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımı bu antibiyotiklere karşı da bakterilerin etkili enzimler üretmelerine yol açmıştır. Direnç gelişen antibiyotikler içinde "oksiimino aminotiozil sefalosporinler" (sefotaksim, seftriakson ve seftazidim) ve aztreonam başta gelmektedir<sup>(10,43)</sup>. Bu antibiyotiklerin etki spektrumlarının genişliği nedeniyle, bunların hidrolizine yol açan beta-laktamazlar da "genişlemiş spektrumlu" ön adıyla adlandırılmışlardır.

#### GSBL'lerin genel özellikleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, mikrobiyolojik olarak oksiiimino sefalosporinleri hidrolize edebilen, klavulanik asit tarafından inhibe olabilen enzimler olarak tanımlanmaktadır<sup>(10)</sup>. Ancak son yıllarda GSBL kategorisinde değerlendirilen bazı enzimlerin tam olarak bu tanıma uymadıkları gözlenmektedir. Bu enzimlere ilişkin detaylı bilgi aşağıda metin içinde verilmiştir. Çoğu GSBL, enterik Gram negatif bakterilerin klasik plazmid kökenli beta-laktamazları olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'den köken alır. Köken alınan ana enzimin moleküler yapısındaki aminoasitlerden bir ila dördünün yerine farklı aminoasitlerin gelmesi sonucu GSBL'ler oluşur<sup>(30)</sup>. Enzimin yapısında meydana gelen bu değişiklik, enzim-substrat ilişkisinin sağlandığı aktif bölgede yeni bir modellenmeye yol açarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve aztreonamın da bu enzimlerin etki spektrumuna girmesini sağlamaktadır.

Yapısal özellikler ve evolüsyon açısından GSBL'ler 9 farklı grup içinde sınıflandırılmaktadır<sup>(20,49)</sup>. Bu gruplar TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES/IBC, TLA, BES, ve OXA'dır. GSBL tiplerine ve sayılarına ilişkin en güncel

bilgilere <http://www.lahey.org/studies/webt.html> adresinden ulaşılabilir. GSBL'lerin büyük çoğunluğu aktif bölgesinde bir serin molekülü içerir ve Ambler'in moleküler sınıflamasına göre A sınıfında yer alır<sup>(6)</sup>. OXA grubu enzimler ise D moleküler sınıfında yer almaktadırlar. Beta-laktamazların biyokimyasal özelliklerinin ön planda tutulduğu Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasına göre ise GSBL'ler 2be, 2e ve 2d alt gruplarına sokulmaktadır<sup>(12)</sup>.

GSBL'ler oksiminio sefalosporinler ve aztreonamın yanısıra birinci kuşak sefalosporinleri ve geniş spektrumlu olanlar dahil penisilinleri de hidrolize uğrattırlar. Ancak bu enzimlerin sefamisin grubu sefalosporinlere (sefoksitin ve sefotetan) karşı etkisi yoktur. Sefamisine etkili olmamaları, GSBL'leri AmpC tipi beta-laktamazlardan ayıran önemli karakteristik özellikleridir<sup>(10,30)</sup>. Ancak yine de istisnai durumların söz konusu olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin TEM-52'nin moksaltam ve sefotetanı hidrolize uğratabildiği gösterilmiştir<sup>(39)</sup>. GSBL'lerin büyük çoğunluğu, özellikle de TEM ve SHV kökenli olanlar, plazmidler tarafından sentez edilemekle birlikte, kromozomlar aracılığıyla sentezlenen veya integron kökenli çok sayıda GSBL de mevcuttur. Günümüzde tüm beta-laktamazlar içinde sayıları en hızla artan beta-laktamaz gruplarının başında GSBL'ler gelmektedir<sup>(13)</sup>. Şimdiye dek tanımlanan GSBL'lerin sayısı 200'ü aşmış durumdadır.

### TEM kökenli GSBL'ler

Plasmid kökenli bilinen en eski enzim olan TEM-1 bakteride ampisilin, penisilin ve 1. kuşak sefalosporin direncine neden olur<sup>(10,29)</sup>. Bu enzim *E. coli*'deki ampisilin direncinin % 90'ından sorumludur. TEM-1'in yapısındaki bir aminoasit değişikliği (39. pozisyondaki glutamin yerine lizinin geçmesi sonucu) oluşan TEM-2'nin substrat yapısı TEM-1 ile aynıdır. Bu nedenle bu enzim bir GSBL olarak kabul edilmez. Ancak 12 farklı pozisyonda oluşan aminoasit değişiklikleri günümüzde 100'ün üzerinde TEM kökenli GSBL'nin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu enzimlerin bir kısmı 'inhibitör dirençli TEM (IRT)' türünde enzimler olup, geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmediklerinden ötürü gerçek anlamda GSBL olarak kabul edilmezler<sup>(10)</sup>. Bu son sayılan enzimler adlarından da anlaşılacağı üzere, klasik GSBL'lerin aksine beta-laktamaz inhibitörlerinin etkilerine (özellikle sulbaktam ve klavulanat) karşı dirençlidirler. Ancak, tazobaktam bu enzimleri inhibe edebilmektedir<sup>(9,14)</sup>. Günümüzde 20'den fazla IRT tanımlanmış durumdadır. TEM kökenli GSBL'ler en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de tanımlanmış olmakla birlikte, enterik ve non-enterik pek çok bakteride de bulunabilecekleri bildirilmiştir. Bu bakteriler arasında *Enterobacter*, *Proteus* ve *Salmonella* türleri, *P.aeruginosa* ve *Capnocytophaga ochracea* sayılabilir. IRT'ler de benzer şekilde en sık *E. coli*'de, daha seyrek olarak *Klebsiella*, *Proteus* ve *Citrobacter* türlerinde tanımlanmıştır<sup>(10)</sup>.

### SHV kökenli GSBL'ler

SHV-1 en sık *K. pneumoniae*'de bulunur ve bu bakterideki

plasmid aracılığıyla gelişen ampisilin direncinin yaklaşık % 20'sinden sorumludur. SHV kökenli GSBL'lerin sayısı TEM kökenli olanlara kıyasla daha az olup, günümüzde sayıları yaklaşık 50 civarındadır. Bu enzimlerden sadece bir tanesi (SHV-10) 'inhibitör dirençli' özellik göstermektedir. SHV kökenli GSBL'ler *K. pneumoniae* dışında *Citrobacter diversus*, *E.coli* ve *P. aeruginosa*'da da tanımlanmıştır<sup>(10)</sup>.

### CTX-M tipi GSBL'ler

Bu enzimler özellikle sefotaksimi substrat olarak tercih eden özelliğe sahiptirler. Başlıca *Salmonella typhimurium* ve *E. coli*'de tanımlanmış olmakla birlikte diğer bazı enterik Gram negatif bakterilerde de gösterilmişlerdir. Otuzdan fazla değişik tipi bulunan bu enzimler TEM ve SHV kökenli enzimlerle en fazla % 40 civarında benzerlik göstermektedirler. Bu grup enzimin en önemli özelliği sefotaksimi seftazidime kıyasla çok daha iyi hidrolize edebilmesidir<sup>(10,43)</sup>. Benzer şekilde 1. kuşak sefalosporinlere benzilpenisiline kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bu enzimi taşıyan mikroorganizmalar seftazidime klinik açıdan anlamlı direnç göstermezler. CTX-M türü enzimler yakın zamanda ülkemizde de gösterilmiştir<sup>(1)</sup>.

### OXA tipi enzimler

Bu enzimler diğer GSBL'lerin aksine Ambler sınıflamasında D moleküler grubunda yer alırlar<sup>(10,13,20,29)</sup>. Oksasiline yüksek afinite göstermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. Beta-laktamaz inhibitörleri tarafından zayıf bir biçimde inhibe edilirler. Bu enzimler esas olarak *P.aeruginosa*'da tanımlanmıştır. Enzimlerin çoğu OXA-2 ve OXA-10 kökenlidir<sup>(19,29)</sup>. Bu tipteki enzimlerin birçoğu ülkemizden elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarında tanımlanmıştır<sup>(15-18,23)</sup>. Bu enzimleri taşıyan psödomonaların en önemli özelliği seftazidime yüksek direnç göstermeleridir<sup>(29)</sup>. Bu durumun tek istisnası OXA-17 olup, sefotaksim ve seftriaksona direnç sağlar<sup>(15)</sup>. OXA türü enzimler *P. aeruginosa* dışında *A.baumannii* izolatlarında da tanımlanmıştır. Bu enzimlerden bazıları GSBL özelliği taşımamaktadır<sup>(10)</sup>.

### PER tipi enzimler

Bu enzimlerden PER-1 ülkemizde önce *S.typhimurium*, takiben *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında tanımlanmıştır<sup>(5,46-48)</sup>. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda *P.aeruginosa* izolatlarının % 10'u, *A.baumannii* izolatlarının % 40'ı bu enzimi taşıyarak seftazidime direnç göstermektedir<sup>(48)</sup>. Bu bakterilerle nozokomiyal infeksiyon geliştiren hastalarda, bakterinin PER-1 enzimini taşıyor olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde belirleyici olarak saptanmıştır<sup>(45)</sup>. PER-1 ülkemiz dışında Fransa (Türkiye'den giden bir hastadan elde edilen bir izolatta) ve İtalya'da *P.aeruginosa* izolatlarında tanımlanmış ve yakın zamanda Güney Kore'den bildirilen bir raporda *Acinetobacter* izolatlarının % 56'sında bulunduğu gösterilmiştir<sup>(10,51)</sup>. Bu grubun diğer üyesi PER-2 Arjantin'de *S.typhimurium* izolatlarında tanımlanmıştır<sup>(10)</sup>. PER grubu enzimler özellikle seftazidim olmak üzere aminotiazolil sefalosporinlere direnç

sağlarlar<sup>(30)</sup>. Penisilinler bu enzimler için zayıf birer substrat olup, piperasilin in-vitro olarak PER enzimlerine karşı aktivitesini korur. Beta-laktamaz inhibitörleri, sefamisinler ve karbapenemler de bu enzimlere karşı aktivite gösterirler.

### Diğer GSBL'ler

Bu enzimler içinde yapısal olarak PER-1 ile ilişkili olan VEB-1 Güneydoğu Asya'da tanımlanmıştır. İsimleri yukarıda sayılan diğer enzimler dünyanın farklı ülkelerinde tek tek bakteri suşlarında tanımlanmıştır. Bunlar içinde PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1 ve TLA-1 birbirleriyle ilişkili olup, yaklaşık % 40-50 civarında homoloji gösterirler<sup>(10,20)</sup>. Hepsi oksimino sefalosporinlere, özellikle de seftazidime ve aztreonama karşı direnç gelişimini sağlarlar. Bu enzimlerin bir kısmı *Bacteroides* türlerinin kromozomal beta-laktamazı ile kısmi bir homoloji gösterdikleri ve bu türden köken almış olabilecekleri düşünülmektedir<sup>(10)</sup>.

### GSBL'lerin laboratuvarında saptanması

GSBL'lerin laboratuvarında saptanması bazı sorunlar içermektedir. Normalde belli bir GSBL taşıyan bakterinin geniş spektrumlu sefalosporinlerden birine veya aztreonama dirençli olması beklenirken, in-vitro olarak saptanan minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen direnç sınırlarına erişemeyebilir. Bu nedenle NCCLS bir tarama yöntemi önermektedir<sup>(35)</sup>. Buna göre eğer bir bakteri 1 mcg/ml konsantrasyonda seftazidim, sefotaksim ya da seftriakson içeren sıvı besiyerinde ürerse (MIC  $\geq 2$  mcg/ml), bu bakterinin GSBL sentezlediğinden şüphelenilmelidir. Fenotipik doğrulama testi sefotaksim veya seftazidimin 4 mcg/ml yoğunlukta klavulanik asitle birlikte veya tek başına değerlerini saptamak yoluyla yapılır. Eğer klavulanik asit ilavesi MIC değerinde  $\geq 3$  dilüsyonluk bir azalmaya neden olursa GSBL varlığı doğrulanmış olur. Bu tür bakteriler duyarlılık sonuçları ne olursa olsun tüm geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmelidirler<sup>(10,20,35)</sup>. NCCLS doğrulama testlerinin sadece *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* için geçerli ve güvenilir olduğu unutulmamalıdır<sup>(10,20,31,34,44)</sup>. Özellikle kromozomal AmpC türü beta-laktamaz taşıyan bakterilerde bu enzimlerin klavulanik asidi etkileyerek test sonuçlarında yanılgıya neden olabilecekleri unutulmamalıdır<sup>(31,34,44)</sup>.

GSBL saptanması için önerilen başka testler de mevcuttur. Bunlar arasında çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, E-test ve Vitek otomatize duyarlılık testi sayılabilir. Bunlar dışında çeşitli moleküler yöntemler de GSBL saptanması amacıyla kullanılabilir<sup>(10,31)</sup>.

### GSBL'lerin epidemiyolojisi

GSBL sentezleyen bakteriler dünyanın değişik ülkelerinde hastaneye yatan hastalarda farklı sıklıkta sorun olarak ortaya çıkabilmektedirler<sup>(50)</sup>. Ülkemizdeki hastanelerin çoğunda GSBL sentezleyen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatları ciddi birer infeksiyon etkeni olarak

karşımıza çıkmaktadır. Yukarıda da belirtildiği üzere *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de PER-1 sentezi hastalarda klinik başarıyı olumsuz yönde etkileyen önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>(45)</sup>. Yapılan çok merkezli çalışmalarda veya tek tek merkezlerden yapılan verilerde hastanede izole edilen *Acinetobacter*'lerin yarıya yakını PER-1 taşımakta, buna karşın *P.aeruginosa*'da bu oran % 10 civarında kalmaktadır<sup>(5,48)</sup>. Çoğu ülkemizden izole edilen *Pseudomonas* suşlarında tanımlanmış olmakla birlikte OXA türü beta-laktamaz sentezleyen *P.aeruginosa* infeksiyonları ciddi bir klinik tehdit olarak saptanmamıştır (Akova M. Yayınlanmamış gözlem).

Avrupa'da farklı ülkelerin yoğun bakımlarından elde edilen izolatlarda GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* suşları ortalama % 25 sıklığında saptanmıştır<sup>(8,32)</sup>. Bu oran ülkemizdeki izolatlarda % 60'a varan oranlara çıkabilmektedir (2,4,8,21,22,24-26,28,32). GSBL sentezleyen *E.coli* için bu rakam daha düşük olup, yaklaşık % 13-36 arasında rakamlar bildirilmiştir<sup>(2,22,24,25,28,38,40,41)</sup>. Bu rakamlar dünyanın farklı yöreleri arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin yakın zamanda yayınlanan uluslararası bir çalışmada GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* en sık (% 45) Güney Amerika ülkelerinden bildirilmiştir. Aynı oran Güneydoğu Asya'da % 25, ABD'de ise % 8 olarak saptanmıştır. GSBL sentezleyen *E. coli* için de benzeri bir sıklık sırası saptanmıştır<sup>(50)</sup>.

### GSBL sentezleyen bakterilerin klinikte neden olduğu sorunlar

#### a) Direnç

GSBL sentezleyen bakterilerin klinikte neden olduğu sorunların başında bu enzimleri sentezleyen bakterilerin yol açtığı direnç problemi gelmektedir. Daha önceden de belirtildiği üzere bu enzimlerden birini sentezlediği saptanan Gram negatif bakteri tüm geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmelidir<sup>(10,29,43)</sup>. Öte yandan bu enzimleri kodlayan plazmidler aynı zamanda pek çok beta-laktam dışı antibiyotiğe karşı da genetik materyal taşımaktadırlar. Dolayısıyla GSBL taşıyan bakterilerde başta aminoglikozitler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir<sup>(34,43)</sup>.

#### b) Hastaların kolonizasyonu

Hastanede yatan hastalarda GSBL sentezleyen bakterilerle kolonizasyon riskini artıran çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır<sup>(27,40)</sup>. Bunlar arasında uzun süreli antibiyotik kullanımı, uzun süreli yoğun bakımda yatma, huzurevinde kalıyor olma, altta yatan ciddi ve ağır hastalık varlığı, hastane içinde geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın ve fazla miktarda kullanımı, invaziv işleme maruz kalma, acil abdominal cerrahi, nazogastrik, gastrostomi veya jejunostomi tüpü kullanımı, ventilatör uygulanması, intravasküler kateter kullanımı ve düşük doğum tartısı sayılabilir<sup>(43)</sup>.

### c) Laboratuarda GSBL saptanmasında karşılaşılan zorluklar

Yukarıda da belirtildiği üzere, GSBL sentezleyen bir bakteri, sentezlediği enzimin farklı sefalosporinlere afinitesinin değişik olması ve inokulum etkisi gibi nedenlerle 3. kuşak sefalosporinlere duyarlı gibi gözükabilir. Ancak bu bakterinin neden olduğu hastalık eğer üriner infeksiyon dışında bir infeksiyonsa 3. kuşak sefalosporin tedavisi başarısızlıkla sonuçlanacaktır<sup>(31,34,44)</sup>. Örnek vermek gerekirse TEM-26 taşıyan bir *K.pneumoniae* suşu in-vitro seftazidime dirençli (MIC >257 mcg/ml), sefotaksime ise duyarlı (MIC 0.5 mcg/ml) gözükabilir. Eğer bu bakterinin neden olduğu baktereminin tedavisinde sefotaksim kullanılacak olursa sonuç klinik başarısızlık olacaktır<sup>(42)</sup>. Bunun nedeni TEM-26'nin düşük yoğunluklarda bile seftazidime yüksek afinite göstermesi, buna karşın sefotaksime hidrolitik aktivitesinin ancak infeksiyon ortamında olduğu üzere bakteri yoğunluğunun arttığı durumlarda ortaya çıkmasıdır. İnokulum etkisi adı verilen bu etki, bakteri yoğunluğunun arttığı durumlarda GSBL'nin in-vitro koşullarda kullanılan yoğunluklarda hidrolize edemediği beta-laktamları inaktive etmesi şeklinde açıklanmaktadır. Yerel epidemiyolojik veriler klinik mikrobiyoloji laboratuvarına yön vermelidir. Seftazidime yüksek afinite gösteren GSBL'lerin daha sık rastlandığı bir yerde laboratuvarın sefotaksim veya seftriaksonu rutin duyarlılık testlerinde kullanılan 3. kuşak sefalosporin olarak tercih etmesi GSBL saptanmasını önemli boyutta güçleştirecektir.

### d) Morbidite ve mortalite

GSBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarının tedavisi konusunda yapılmış prospektif kontrollü çalışma yoktur. Ancak, pek çok retrospektif çalışmada GSBL varlığının mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir<sup>(34,45)</sup>.

### e) İnfeksiyon tedavisi

Sefoksitin gibi sefamisin türevleri diğer sefalosporinlere kıyasla GSBL'ler tarafından inaktive edilmeye daha dirençlidirler. Buna rağmen GSBL üreten bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonların tedavisinde sefoksitin kullanılamaz. Bunun nedenleri arasında *K. pneumoniae*'nin tedavi sırasında porin kaybına bağlı direnç geliştirmesi veya bazı enterik Gram negatiflerin GSBL sentezi yanısıra sefamisin türevlerini de hidrolize edebilen kromozomal beta-laktamazları sentezlemeleridir<sup>(29,30,34,43)</sup>.

Bir 4. kuşak sefalosporin olan sefepim özellikle SHV kökenli GSBL'lere dirençlidir. Ancak bu antibiyotik de artan beta-laktamaz yoğunluğu karşısında inokulum etkisine maruz kalarak inaktive edilmektedir. Ayrıca sefepim kullanımındaki artışın GSBL üreten bakterilerle salgına neden olabileceği de gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı sefepimin GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde öncelikle kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Eğer kullanılacaksa yüksek dozlarda ve mümkünse etkili olabilecek diğer antibiyotiklerle (kinolon ya da aminoglikozidler) birlikte

kullanılması önerilmektedir<sup>(36)</sup>.

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri bu tür infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler<sup>(7)</sup>. Çeşitli klinik çalışmalarda bu ajanların GSBL üreten bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir<sup>(38,43)</sup>. Ancak bazı mikroorganizmalar birden çok beta-laktamazı birlikte sentezleyerek veya aynı beta-laktamazı yüksek miktarlarda üreterek beta-laktamaz inhibitörlerine karşı da direnç gelişmesine neden olabilirler<sup>(3)</sup>.

Ayrıca inhibitörler dirençli beta-laktamazlardan (IRT) yukarıda bahsedilmiştir. Bu son grup beta-laktamaz diğer inhibitörlerin aksine tazobaktama karşı duyarlıdır<sup>(9,14,30)</sup>.

Beta-laktam dışı antibiyotiklerin GSBL üreten bakteri infeksiyonlarında kullanılması başlangıçta çekici bir görüş olarak öne sürülmüşse de, daha önceden de belirtildiği üzere bu bakterilerin çoğu kere çoklu direnç göstermeleri nedeniyle pratikte çok da geçerli olamamıştır<sup>(37)</sup>. Bu gerekçeyle başta kinolon türevleri ve aminoglikozidler olmak üzere non-beta-laktam ajanlar GSBL üreten bakteri infeksiyonlarında ilk tercih olarak kullanılamazlar<sup>(10,15,28)</sup>.

Günümüzde GSBL sentezleyen Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde en fazla tercih edilen antibiyotiklerin başında karbapenem türevleri gelmektedir<sup>(10,15,38)</sup>. Karbapenem türevleri sadece plazmid aracılığıyla sentezlenen GSBL veya GSBL dışı enzimlere değil, aynı zamanda kromozomlar aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlara karşı da etkilidir. Karbapenemlerin bu indikasyonda etkinliğini gösteren çok sayıda klinik çalışma mevcuttur. Ancak karbapenemlerin yaygın kullanımına ilişkin sakıncaları da gözardı etmemek gerekir. Bunlar arasında metallo-karbapenamaz sentezleyen mikroorganizmalar (*Stenotrophomonas maltophilia* gibi), kromozom aracılığıyla sentezlenen serin proteazların yaygınlaşmaya başlaması (Grup 2f), *K.pneumoniae*'de porin mutasyonu sonucu gelişen karbapenem direnci ve son olarak yaygın karbapenem kullanılan ünitelerde ortaya çıkan karbapenem-dirençli *Acinetobacter*, *S.maltophilia* ve *P.aeruginosa* infeksiyonları sayılabilir.

### f) İnfeksiyon kontrol önlemleri

Hastane içinde GSBL üreten mikroorganizmaların yayılımını engellemek için önerilen çeşitli infeksiyon kontrol yöntemleri mevcuttur. Bunlar arasında izolasyon önlemleri, çevresel dekontaminasyon ve antibiyotik kullanım patemlerinde değişiklik sayılabilir<sup>(10)</sup>. Bunlar arasında hastane içinde kullanılan antibiyotiklerin GSBL üreten bakteriler açısından "seçici etki" ("selective pressure") yaratması söz konusu olabilir. Özellikle bir salgın sırasında etken mikroorganizmaların poliklonal kökenli olarak saptanması bu tür bir seçici etkiye işaret eder. Klinikte yapılan pek çok çalışmada hastane içinde geniş spektrumlu sefalosporin kullanımının kısıtlanmasının GSBL üreten bakteri infeksiyonlarında azalmaya ve salgınların kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yaygın beta-laktam dışı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile GSBL sentezleyen bakteri salgınları arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hastane

içinde geniş spektrumlu sefalosporin kullanımını kısıtlanarak yerine karbapenem veya piperasilin-tazobaktam kullanımının sağlanmasının özellikle GSBL üreten *K. pneumoniae* infeksiyonlarının önlenmesi açısından etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(33,41)</sup>.

## Sonuç

Çok çeşitli türde GSBL sentezleyen Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonlar klinikte önemli sorunlara yol açmaktadır. Her geçen gün sayıları artan ve farklı kimyasal özellikteki yeni beta-laktamazlar aslında bakterilerin değişen çevre koşullarına uyum sağlamak için kullandıkları bir tür savunma silahı olarak düşünülebilir. Bu tür bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarla mücadelede bir yandan akılcı antibiyotik kullanım ilkelerine uyulması, öte yandan da hastane infeksiyon kontrol önlemlerine azami dikkat gösterilmesi gereklidir. Ancak bu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak yeni antibiyotiklere, infeksiyon hastalıkları uzmanlarının, her zamankinden çok daha fazla gereksinimi var gibi gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Açıkgöz ZC, Gülay Z, Biçmez M, Göcer S, Gamberzade S: CTX-M3 extended spectrum beta-lactamase in a *Shigella sonnei* clinical isolate: First report from Turkey, *Scand J Infect Dis* 2003;35:503-5.
2. Akata F, Tatman-Otkun M, Ozkan E et al: Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases produced by nosocomial isolates of Enterobacteriaceae in Trakya University Hospital, Turkey, *New Microbiol* 2003;26:257-62.
3. Akhan SÇ, Coskunkan F, Tansel O, Vahaboglu H: Conjugative resistance to tazobactam plus piperacillin among extended-spectrum beta-lactamase-producing nosocomial *Klebsiella pneumoniae*, *Scand J Infect Dis* 2001; 33:512-5.
4. Aktas E, Yigit N, Yazgi H, Ayyildiz A: Detection of antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* strains from infected neonates, *J Int Med Res* 2002;30:445-8. Erratum: *J Int Med Res* 2002;30:541.
5. Altun B, Kocagoz S, Hascelik G, Akova M: Resistance to antibiotics in *Acinetobacter* spp. isolated from nosocomial bloodstream infections, Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Diego, CA; 2002:94 (Abst no. C2-316).
6. Ambler RP: The structure of beta-lactamases, *Phil Trans R Soc Lond Biol* 1980;289:321-31.
7. Amyes SGB, Miles RS: Extended-spectrum beta-lactamases: the role of inhibitors in therapy, *J Antimicrob Chemother* 1998;42:415-7.
8. Babini GS, Livermore DM: Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. Collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998, *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183-9.
9. Bonomo RA, Rudin SA, Shlaes DM: Tazobactam is a potent inactivator of selected inhibitor-resistant class A beta-lactamases, *FEMS Microbiol Lett* 1997;148:59-62.
10. Bradford P: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important threat, *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
11. Bush K: New beta-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy, *Clin Infect Dis* 2001; 32:1085-9.
12. Bush K, Jacoby GA, Mediros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
13. Bush K, Miller GH: Bacterial enzymatic resistance: beta-lactamases and aminoglycoside-modifying enzymes, *Current Opin Microbiol* 1998;1:509-15.
14. Chaibi EB, Sirot D, Paul G et al: Inhibitor-resistant TEM-beta-lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics, *J Antimicrob Chemother* 1999;43:447-58.
15. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gur D, Livermore DM: OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1362-6.
16. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM: OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1881-4.
17. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM: OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:785-90.
18. Danel F, Hall LMC, Gur D, Livermore DM: OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3117-22.
19. Danel F, Hall LM, Livermore DM: Laboratory mutants of OXA-10 beta-lactamase giving ceftazidime resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother* 1999;43:339-44.
20. Gniadkowski M: Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms, *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
21. Gulay Z, Thomson CJ, Yulug N, Amyes SG: High prevalence of extended spectrum beta-lactamase production among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated at a University Hospital in Turkey, *J Chemother* 2000; 12:145-52.
22. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S et al: A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:373-8.
23. Hall LMC, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE: OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-44.
24. Jones RN, Pfaller MA, The MYSTIC Study Group (Europe): Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe, *Clin Microbiol Infect* 2003;9:708-12.
25. Kocazeybek BS: Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. Evaluation of the prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods, *Chemotherapy* 2001;47:396-408.
26. Köseoğlu Ö, Kocagöz S, Gür D, Akova M: Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of gram-negative bacilli and their sensitivity patterns, *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:447-81.
27. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO:

- Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes, *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
28. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S et al: Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years, *J Chemother* 2002;14(2):140-6.
  29. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
  30. Livermore DM: Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control, *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl 1):25-41.
  31. Livermore DM, Brown DFJ: Detection of beta-lactamase-mediated resistance, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1):59-64.
  32. 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.
  33. Meyer KS, Urban C, Eagan J, Berger BJ, Rahal JJ: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins, *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
  34. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS: Extended-spectrum beta-lactamases: Epidemiology, detection and treatment, *Pharmacotherapy* 2001;21:920-8.
  35. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standards M7-A5 and informational supplement M100-S10, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa (2000).
  36. Paterson DL: Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), *Clin Microbiol Infect* 2000;6:460-3.
  37. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM et al: Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia, *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
  38. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M: Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value, *Clin Infect Dis* 1998;27:76-80.
  39. Poyart C, Mugnier P, Quesne G, Berche P, Trieu-Cuot P: A novel extended-spectrum TEM-type beta-lactamase (TEM-52) associated with decreased susceptibility to moxolactam in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:108-13.
  40. Quinn JP: Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13 (Suppl 1):S39-42.
  41. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM: Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
  42. Rice LB, Yao JD, Klimm K, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Efficacy of different beta-lactams against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain in rat intra-abdominal abscess model, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1243-4.
  43. Rupp ME, Fey PD: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. Considerations for diagnosis, prevention and drug treatment, *Drugs* 2003;63:353-65.
  44. Thomson KS: Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases, *Emerg Infect Dis* 2001;7:333-6.
  45. 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;50:642-5.
  46. Vahaboglu H, Dodanli S, Eroglu C et al: 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* 1996;34:2942-6.
  47. Vahaboglu H, Hall LMC, Mulazimoglu L et al: Resistance to extended-spectrum sefalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey, *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
  48. Vahaboglu H, Öztürk R, Aygün G et al: Wide-spread 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;41:2265-9.
  49. Weldhagen G, Poirel L, Nordmann P: Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel developments and clinical impact, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2385-92.
  50. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N: Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region, *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S94-103.
  51. Yong D, Shin JH, Kim S et al: High prevalence of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1749-51.