

GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİNDE BETA-LAKTAMAZ ENZİMLERİNİN ROLÜ

Deniz GÜR, H Erdal AKALIN, Muzaffer BAYKAL, Türkhan KARDEŞ

ÖZET

Yeni sefalosporinlerin kullanıma girmesi ile birlikte bunlara karşı dirençli bakterilerin sıklığında artış görülmüştür. Beta-laktam antibiyotiklere karşı dirence farklı mekanizmaların rolü olduğu bilinmektedir. Bunlardan birisi de beta-laktamaz enzimlerinin bu antibiyotikleri inaktive etmeleridir.

Bu çalışmada beta-laktamaz aktivitesi olduğu belirlenen 50 bakterinin yeni kuşak sefalosporinlere duyarlılık durumları incelenmiştir.

SUMMARY

The role of beta-lactamase enzymes in the resistance of Gram negative bacteria to cephalosporins.

As the new generation cephalosporins have come into use, there has been an increase in the number of resistant bacteria. It is known that several mechanisms play a role in the resistance to these antibiotics and one of these is the inactivation of these antibiotics by these enzymes.

In this study, the susceptibility to the new generation cephalosporins were examined for 50 bacteria in which the beta-lactamase activity was established.

GİRİŞ

Beta-laktam antibiyotiklere direnç, Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz aktivitesi ile ilişkili olabilir. Beta-laktamazlara direnç bu enzimlerin beta-laktam antibiyotikleri hidroliz ederck inaktivasyona neden olmaları sonucu oluşmaktadır. Son yıllarda, beta-laktamazlara bağlı direncin önlenmesi amacı ile beta-laktamazlara dirençli sefalosporinler geliştirilmiş ancak sonuç beklendiği gibi olmamıştır. Bunlara karşı farklı direnç mekanizmaları olduğu gibi antibiyotiklerin kendileri de beta-laktamaz sentezini indükleyerek direncin oluşmasına yol açmaktadır (2).

Bu çalışmada "Nitrocefın" yöntemi kullanılarak bazı *Enterobacteriaceae*'lerin beta-laktamaz aktiviteleri olup olmadığı ve beta-laktamaz aktivitesi saptanan 50 bakteride çeşitli sefalosporinlere duyarlık dereceleri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kullanılan antibiyotikler, üretici firmalardan sağlanmıştır ve şu antibiyotikleri içermektedir: Cephalothin, cefuroxime, cefoperazone, ceftizoxime, ceftriaxone, cefotaxime ve ceftazidime.

Enterobacteriaceae türlerinin ayrimı amacı ile "Quantum TM II Mikrobiyoloji sistemi" kullanılmış ve 650 Gram negatif bakteri arasından 200 bakteri seçilmiştir.

Antibiyotik duyarlık testi mikrodilüsyon yöntemi ile, NCCLS standartlarına göre yapılmıştır.

Beta-laktamaz aktivitesinin belirlenmesi amacı ile "Kromojenik sefalosporin (Nitrocefın)" yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Beta-laktamaz aktivitesi saptanan bakteri türleri tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Dirençli bakterilerin türlere göre dağılımı.

Enterobacter cloacae	14
Enterobacter aerogenes	2
Enterobacter agglomerans	1
Klebsiella pneumoniae	16
Klebsiella oxytoca	10
Serratia marcescens	6
Serratia liquefaciens	1
Toplam	50

Mikrodilüsyon yönteminde ölçülen en düşük antibiyotik konsantrasyonu 0.064 mcg/ml'dir. Çalışılan 50 bakteri için antibiyotiklerin MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri ile saptanan en düşük ve en yüksek MIC değerleri tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri.

	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Aralık
Cephalothin	125	125	32-125
Cefuroxime	125	125	4-125
Cefoperazone	125	125	32-125
Ceftriaxone	64	125	0.125-125
Cefotaxime	64	125	0.25-125
Ceftizoxime	64	125	0.25-125
Ceftazidime	32	125	1-125

Elli bakterinin tümünde cephalothin'e direnç saptanırken, 47'sinde (% 94) cefuroxime ve cefoperazone'a, 34'ünde (% 68) ceftazidime'e, 32'sinde (% 64) ceftriaxone ve ceftizoxime'e, 31'inde (% 62) ise cefotaxime'e direnç gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç saptanmıştır. En az direnç cefotaxime'e karşı görültürken, en yüksek direnç cefoperazone'a karşı olmuştur.

Yeni kuşak sefalosporinlere karşı gelişen dirençte beta-laktamazların rolü iki şekilde olabilmektedir. Eğer antibiyotik beta-laktamaza duyarlı ise, bu enzim tarafından inaktive edilmektedir. Antibiyotik beta-laktamaza dirençli ise, bu enzim tarafından hidroliz edilmeden tutularak hedef proteinlere ulaşmaları engellenmektedir. "Non-hidrolitik engel" ya da "sünger" etkisi denilen bu mekanizma yeni geliştirilen, beta-laktamaza dirençli bileşiklerde görülen dirençten sorumlu tutulmaktadır (1-3).

Çalışmamızda saptanan beta-laktamaz aktivitesi bu bakterilerdeki direncin beta-laktamaza bağlı olduğunu akla getirmektedir. Yeni kuşak sefalosporinlere karşı gelişen direnç, induklenebilen beta-laktamaz içeren organizmalarda gözlenmektedir. Bu enzimler Richmond ve Sykes'in sınıflandırmasına göre tip I olarak tanımlanan, kromozom kontrolünde olan enzimlerdir.

Bu çalışmada varlığı saptanan enzimlerin hangi tip olduğunu kanıtlanması için ileri çalışmalarla bunların kromozom ya da plazmid kontrolunda olup olmadıkları araştırılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Collatz E, Gutmann L, Williamson R, Acar F J: Development of resistance to beta-lactam antibiotics with special reference to third generation cephalosporins, *J Antimicrob Chemother* 14 (Suppl B): 13 (1984).
2. Sanders C C, Sanders E: Microbial resistance to newer generation beta-lactam antibiotics. Clinical and laboratory implications, *J Infect Dis* 151: 399 (1985).
3. Then R L, Angehrn P: Trapping of nonhydolyzable cephalosporins by cephalosporinases of Enterobacter cloacae and *Pseudomonas aeruginosa* as a possible resistance mechanism, *Antimicrob Agents Chemother* 21: 711 (1982).