

Gram Negatif Mikroorganizmaların Beta-Laktamaz Direnci

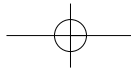
◆ Prof. Dr. Haluk Vahaboğlu

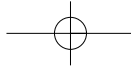
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD. - Kocaeli

Beta-laktamazlar hemen çoğu bakterinin salgıladığı ve bir dereceye kadar da (çoğunda) beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sorunu oluşturan enzimlerdir. Hemen her bakteride görülmekle birlikte aslında beta-laktamazlar gram negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Zaman darlığı nedeni ile gram negatif mikroorganizmaların beta-laktamazları ve bu enzimler yolu ile oluşturdukları direnç sorunu burada sadece hastane enfeksiyonlarında büyük sorun çıkaran gram negatiflere kadar daraltılarak tartışılacaktır. Başka bir deyişle Klebsiella - E. coli, E. cloacae, P. aeruginosa ve Acinetobacter türleri arasında görülen beta-laktamazlar bu yazının temel konusudur. Bu bakteriler arasında görülebilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir: 1) genişlemiş spektrumlu enzimler (GSBL) (Ambler Class A ve D), 2) kromozomal indüklenen enzimler (Ambler class C) ve 3) karbapenemazlar (1).

Gram negatif mikroorganizmaların en önemli antibiyotik direnç mekanizması beta-laktamazlardır. Beta-laktamazlar yapıları itibari ile bakterilerin bazı yaşamsal öneme sahip enzimlerinin taklididirler ve bakterilerde bugün için açıklanamayan doğal fonksiyonlara sahip olabilecekleri de düşünülmektedir (2). 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 (3). Başkaları da olmakla birlikte, bu sınıflama basit ve pratik olması ile kayda değerdir.

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.





◆ Haluk Vahaboğlu

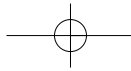
Class C içinde kromozomal enzimler yer alır ki bunun en tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nin AmpC türü enzimidir. Bu enzimi genetik olarak kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Gene de bu enzim genetik olarak özel bir kontrol sistemi altında ve normalde az olarak sentezlenir. Ancak sistemde gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına neden olur ve bu durumda fazla yapılan AmpC türü enzim yukarıda sayılan beta-laktamlara dirençli hale gelir (4-7). 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-laktamlar ağır enfeksiyonların tedavisinde güvenilir olmaz (8).

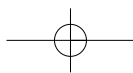
Grup A TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi dar spektrumlu klasik beta-laktamazların da içinde bulunduğu gruptur. Bu klasik enzimler hemen her türden gram negatif bakteri arasında çok yaygındır ve temel olarak penisilin, ampisilin ve bazen de birinci jenerasyon sefalosporinleri etkisizleştirirler. Ancak bu grup içinde en önemli enzimler GSBL'lerdir. Geniş spektrumlu beta-laktamazlar arasında çoğu kez TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1 geninde oluşan nokta mutasyonlarla gelişmiştir (9-11). TEM geninde oluşan mutasyonlar ile gelişen bir GSBL bulunma sırasına bağlı olarak TEM-3 TEM-4 gibi isimler alır. TEM ve SHV geninden köken alan GSBL'ler daha ziyade *E. coli* ve *K. pneumoniae* türleri arasında yaygın olarak görülür. Ülkemizde bu bakteriler arasında %60'lara varan oranlarda GSBL bildirilmektedir (12,13). Ülkemizde *K. pneumoniae* izolatları arasında en sık görülen enzim SHV-5 olarak bildirilmektedir (14).

Birde 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* (15,16), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* (17) türleri arasında yaygın olarak rastlanmaktadır. Bu enzim başka ülkelerde de bulunmakla beraber (18) nerede ise Türkiye'ye özgü bir enzimdir.

Kaynaklar

1. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211-1233.
2. Pratt RF, Govardhan CP. beta-Lactamase-catalyzed hydrolysis of acyclic depsipeptides and acyl transfer to specific amino acid acceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81(5):1302-1306.
3. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036):321-331.
4. Kuga A, Okamoto R, Inoue M. ampR gene mutations that greatly increase class C beta-lactamase activity in enterobacter cloacae [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(3):561-567.
5. Honore N, Nicolas MH, Cole ST. Regulation of enterobacterial cephalosporinase production: the role of a membrane-bound sensory transducer. *Mol Microbiol* 1989; 3(8):1121-1130.



**Gram Negatif Mikroorganizmaların Beta-Laktamaz Direnci** ◆

6. Dietz H, Pfeifle D, Wiedemann B. The signal molecule for beta-lactamase induction in *Enterobacter cloacae* is the anhydromuramyl-pentapeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10):2113-2120.
7. Jacobs C, Joris B, Jamin M, Klarsov K, Van Beeumen J, Mengin-Lecreux D et al. AmpD, essential for both beta-lactamase regulation and cell wall recycling, is a novel cytosolic N-acetylmuramyl-L-alanine amidase. *Mol Microbiol* 1995; 15(3):553-559.
8. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):585-590.
9. 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* 1989; 78(2):349-354.
10. Collatz E, Labia R, Gutmann L. Molecular evolution of ubiquitous beta-lactamases towards extended-spectrum enzymes active against newer beta-lactam antibiotics. *Mol Microbiol* 1990; 4(10):1615-1620.
11. 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* 1996; 37(4):797-802.
12. Leblebicioglu H, Nas Y, Eroglu C, Sunbul M, Esen S, Gunaydin M. Detection of extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 1999; 11(2):103-106.
13. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N 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(3):373-378.
14. Cetin S, Coskuncan F, Tansel O, Vahaboglu H. Conjugative resistance to tazobactam plus piperacillin among extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing nosocomial *Klebsiella pneumoniae*. *Scan J Infect Dis*. In press.
15. Vahaboglu H, Dodanli S, Eroglu C, Ozturk R, Soyletir G, Yildirim I et al. Characterization of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* stains: molecular epidemiology of PER-1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. *J Clin Microbiol* 1996; 34(12):2942-2946.
16. 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* 1995; 43(4):294-299.
17. Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, Coskuncan F, Yaman A, Kaygusuz A 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 [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Feb;42(2):484]. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10):2265-2269.
18. Poirer L, Karim A, Mercat A, Le T, I, Vahaboglu H, Richard C et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient in France [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(1):157-158.

