

# Yoğun Bakım Birimlerinde Antibiyotik Direnç Problemi ve Tedavide Güncel Durum: Gram-Negatif Enterik Çomaklar (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*)

Doç. Dr. Sıla AKHAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Enterobacteriaceae ailesi içindeki gram negatif basillerde dirençteki yayılımın çok fazla olması ciddi nozokomiyal enfeksiyonların tedavisini çok komplike hale getirmektedir. Şu anda kullanımda olan ilaçların hemen hepsine dirençli bakterilerin oluşması açısından büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazları (GSBL) taşıyan genlerin plazmid yolu ile alınması nedeni ile, A.B.D.'de Yoğun Bakım Üniteleri'nde (YBÜ), *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının yaklaşık %20'i ve *Enterobacter* spp.'nin %31'i üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı değildir. Bu plazmidler sıklıkla, diğer direnç genlerini de beraberinde taşıdığı için çoğul dirençli bakteriler ile olan enfeksiyonlar büyük sorun oluşturmaktadır.

Enterobacteriaceae ailesinden *Escherichia coli* ürünler sistem enfeksiyonlarının, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter* spp. ise pnömoninin en sık etkenleri olup, bu aile içindeki bütün Gram-negatif basiller kan dolaşımında bulunarak, peritonit, kolanjit ve diğer intraabdominal enfeksiyonlara yol açabilir. Klasik GSBL; TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'lerde nokta mutasyonları sonucu türemiştir. Fakat 1995'den beri CTX-M tipleri de dramatik olarak belirli bölgelerde artmıştır. CTX-M enzimleri Kluyvera cinsi bakterilerin kromozomal beta-laktamazlarından direk olarak türemiştir. Tipik olarak GSBL, hastane enfeksiyonlarından izole edilirken, günümüzde toplum kaynaklı enfeksiyonlara da yayılmaktadır.

Beta-laktamazların dört moleküler sınıfı mevcuttur (Tablo 1). A, C ve D sınıfı beta laktamazların aktif bölgeleri serin içerirken, B sınıfı beta-laktamazlar metalloenzimdir ve katalitik aktivite için çinko molekülüne ihtiyaç gösterir.

*Enterobacter* spp. kromozomal AmpC beta-laktamaz yapar. AmpC beta-laktamazı, indüklenebilir özelliktedir. Ciddi enfeksiyonlarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, fazla AmpC üreten mutantları seçebilir ve kalıcı dirence yol açabilir. *Enterobacter* spp. enfeksiyonu olduğunda, içinde mutlaka az sayıda AmpC içeren mutant suş bulunur. Bu durum sıklıkla, başlangıçta olumlu tedavi cevabını takiben, enfeksiyonun tekrarlaması şeklinde karşımıza çıkar.

Sefepim, AmpC'e stabil olması nedeni ile tedavi için iyi bir seçenektir. Ama AmpC üreten *E.cloacae*'de GSBL de olabileceği akılda tutulmalıdır.

AmpC veya TEM ya da SHV tipi GSBL ve dış membran proteinlerinin kaybı birlikte olduğunda *K.pneumoniae*'de karbapenem direnci ortaya çıkmaktadır. Metallo beta-laktamaz üreten *K.pneumoniae*'de da karbapenem direnci bildirilmiştir Metallo beta-laktamaz üreten *E.cloacae*'de de azalmış karbapenem duyarlılığı Yunanistan'dan bildirilmiştir.

*E. coli* ve *K.pneumoniae*'de yüksek oranda kinolon direnci, hedef enzimlerde değişiklikler (DNA giraz ve/ya topoizomeras IV) veya hedef enzime girişte bozulma ile ortaya çıkar. Kromozomal mutasyon ile gerçekleşir. Yeni olarak, qnr geni kinolon direncinden sorumlu olup, pMG252 plazmid çoğul ilaç direnci taşıdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, gram negatif çomakların enfeksiyonlarında beta-laktamaz tayini gereklidir ve klinik yaklaşımda ve tedavi başarısı için göz önüne alınmalıdır.

## Kaynaklar

1. *Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period.* 2007;66(1):46-51.
2. *Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Klebsiella species and Escherichia coli on cefepime effectiveness* 2005;51(3):211-7.
3. *Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study* 2006;27(11):1226-32.
4. *Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology* 2004;42(1):269-75.
5. *First national surveillance of susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. to antimicrobials in Israel* 2007;57(2):201-5.
6. *First outbreak of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital.* 2006;57(1):142-5.
7. *Detection and prevalence of active drug efflux mechanism in various multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae strains from Turkey.* 2004 Jun;42(6):2701-6.
8. *Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing Klebsiella pneumoniae and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development.* 2006;44(8):2831-7.
9. *Horizontal transfer of blaCMY-bearing plasmids among clinical Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates and emergence of cefepime-hydrolyzing CMY-19.* 2006;50(2):534-41.
10. *KmrA multidrug efflux pump from Klebsiella pneumoniae.* 2006;29(3):550-3.
11. *Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum beta-lactamases* 2006;57(4):780-3.
12. *Detection of plasmid-mediated class C beta-lactamases.* 2007;11(3):191-7.

**Tablo 1. Beta-laktamazlar**

<b>β-laktamazlar</b>	<b>Örnekler</b>	<b>Substratlar</b>	<b>Klavulanat ile inhibisyon</b>	<b>Sınıf</b>
<b>Geniş spektrum</b>	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penisilin G, amino-, karboksi-penisilinler, piperasilin, dar etkili sefalosporinler	+++	A
	OXA ailesi	Geniş spektrumlu grup +kloksasilin, metisilin ve oksasilin	+	D
<b>Genişlemiş spektrum (GSBL)</b>	TEM ailesi,SHV ailesi	Geniş spektrumlu grup+oksi+ iminosefalosporinler, aztreonam	++++	A
	CTX-M ailesi	Genişlemiş spektrumlu grup+bazı enzimler için sefepim	++++	A
	OXA ailesi	CTX-M ailesi ile aynı	+	D
	Diğerleri (PER-1,..)	TEM ailesi, SHV ailesi ile aynı	++++	A
<b>AmpC</b>	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY ailesi, DHA-2, FOX ailesi, LAT ailesi, MIR-1, MOX-1, MOX-2	Genişlemiş spektrumlu grup+ sefamisinler	0	C
<b>Karbapenemazlar</b>	IMP ailesi, VIM ailesi, GIM-1, SPM-1	Genişlemiş spektrumlu grup+ sefamisinler ve karbapenemler	0	B
	KPC-1, KPC-2, KPC-3	IMP ailesi, VIM ailesi, GIM-1, SPM-1 ile aynı	+++	A
	OXA23-27,40,48	IMP ailesi, VIM ailesi, GIM-1,	+	D