

ÇOK İLACA DİRENÇLİ HASTANE KÖKENLİ GRAM NEGATİF ENTERİK BAKTERİLER: ÜLKEMİZDEKİ DURUM, TEDAVİ ve KONTROL POLİTİKALARI

Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klin. Bakt. ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Adana

Enterobacteriaceae'lar gerek toplumda gerekse hastane ortamında sık izole edilen mikroorganizmalar olmaya devam etmektedir. *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonlarda en sık kullanılan antibiyotikler betalaktamlardır. Bunun yanı sıra kinolonlar ve aminoglikozidler de önemli oranda kullanılan antibiyotiklerdir. Bunlarda gelişen, yayılan ve artan antibakteriyel direnç önemlidir.

Enterobacteriaceae 'da beta laktam antibiyotiklere karşı direnç en önemli direnç beta laktamazlar ile gelişir. Bunun dışında ilacın hücredeki etkin konsantrasyonunun azalması (*E.coli*'de *OmpF* ve *OmpC* mutasyonları) ve pompa sistemleri (*E.coli* suşlarında kinolon kullanımı ile indüklenen mar fenotipine benzer direnç) ile olabilir.

Penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak onları inaktive eden enzimler olan beta laktamazlar moleküler yapılarına, substrat ve inhibitör profillerine göre belirlenen fonksiyonel özellikleri dikkate alınarak sınıflara ayrılmıştır. İlk kez 1929'da Fleming tarafından farkedilen beta laktamazların sayısı bugün 340'a ulaşmıştır. A,B,C,D olarak dört ayrı grupta toplanmıştır. A,B ve C serin enzimleri, B grubu ise çinko enzimleri içerir. *Enterobacteriaceae*'larda önemli ve sık beta-laktamaz direnci seftazidim dirençli Bush grup 1 oluşturan gram negatif enterik bakteriler, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* ile görülür. Karbapenemlere direnci gösteren metallo-beta-laktamazlar (Class A beta laktamaz) halihazırda seyrek olarak bulunur ama gelecekte önemli bir tehdit olabilir.

Beta-laktamazların prevalansı ülkeden ülkeye, şehirden şehire ve hatta hastaneden hastaneye değişir. Bu şekilde gelişen direncin dinamiği beta-laktamaz enzimlerinin üretimlerinin artması (*Enterobacteriaceae* üyeleri, indüklenbilir betalaktamazı olan türlerde *AmpD* geni defektli dereprese mutantlar) veya beta-laktamaz enzimlerinin etki spektrumunu değiştirecek mutasyonların oluşmasıdır (başta *K.pneumoniae* olmak üzere tüm *Enterobacteriaceae*'lar - GSBL). En sık saptanan beta-laktamazlar TEM ve SHV enzimleridir.

Bush Grup 1 Kromozomal enzimler (*AmpC* beta-laktamazlar) gram negatif bakterilerin hemen hepsinde vardır. *E.coli* ve *Shigella*'da yapısal olan bu enzimler az miktarda sentezlenir. Bu bakteriler dar spektrumlu sefalosporinazlara duyarlıdır. İndüklenabilen kromozomal betalaktamazlar sıklıkla *Enterobacter* türleri, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* türleri, *Morganella morganii* ve *P.aeruginosa*'da saptanır. Beta laktam antibiyotiklerin beta laktamazları indüklenme yetenekleri farklıdır. Bu enzimler geniş spektrumlu penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eder. Beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmazlar. Beta laktam antibiyotik ortadan kalkınca enzim normal seviyesine düşer. Ancak mutasyon sonucu devamlı yüksek seviyede enzim salınımı (dereprese

mutant) esas sorunu oluşturur. İkinci, üçüncü kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler, aztreonam bu enzimler için zayıf indükleyici ama üretilen enzime duyarlıdır. Bu enzimler bu gibi labil zayıf indükleyiciler ile tedavi sırasında ortaya çıkar. Seçilme sıklıkları 10^{-5} 'dir. Aminoglikozid antibiyotikle birlikte verilmesi seleksiyonu engellemez. Bu antibiyotiklerin tek başına kullanımı dereprese mutantların seçilmesini artırır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin tedavisi sırasında dereprese mutantların seçilme olasılığı %20-40'dır. Dördüncü kuşaktan sefalosporin olan sefepim bu enzimin etkisine göreceli olarak dayanıklıdır. Bu antibiyotiklerin hücre içine penetrasyonları hızlıdır ve bu tip bakterileri seçme riski azdır. Karbapenemler üzerine etkileri çok azdır ama bu enzimlerin aşırı üretimi dış membran porin değişikliği gibi diğer bir direnç mekanizması ile birlikte olursa karbapenem direncine yol açabilir. Karbapenemler indükleyici olmakla beraber dereprese mutantları seçme potansiyeli yoktur. Dereprese mutantlar bir kez seçildikten sonra hastane florasına yerleşmektedir. Kromozomal indüklenabilen beta-laktamazlar *Enterobacter* türlerinde özellikle *E.cloacae*'de her zaman vardır. Sonuç olarak bu enzimi taşıyan bakteriler ile gelişen ciddi enfeksiyonların tedavisinin başında bakteri geniş spektrumlu beta-laktamlara karşı duyarlı görünür ama tedavi sırasında tedavinin 4-10. günlerinde seleksiyon veya mutasyon sonucu direnç gelişebilir. Mikrobiyoloji laboratuvarında tedavi altında üretilmeye devam eden bu bakterilerin her defasında duyarlılık testleri dikkatle yapılmalıdır. Klinik uygulamada ise laboratuvar bu enzim varlığını bildirmese bile daha güvenlisi *AmpC* yapan bakteri enfeksiyonlarında sefalosporinler kullanılmaması, tedavide karbapenem ve kinolonların tercih edilmesidir. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sefoksitin, 3.kuşak sefalosporin ve betalaktamaz inhibitörlerine direnç olması *AmpC* enzim varlığını düşündürmelidir. Dereprese beta laktamaz oranları bazı çalışmalarda %40'a kadar çıkmaktadır.

Plazmid kökenli aktarılabılır *AmpC* beta-laktamazlar *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Salmonella* türleri, *C. freundii*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlarında vardır. İndüklenemeyen bu enzimlerin sayısı giderek artmaktadır. Direnç fenotipi kromozomal enzimlere benzer.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) geniş spektrumlu penisilinler, 3.kuşak sefalosporinler ve aztreonama dirençlidirler. Beta laktamaz inhibitörlerine ve sefoksitine ise duyarlıdır. İndüklenemezler. Plazmid üzerinde bulunan bu enzimlere karbapenemler dirençlidir. GSBL taşıyan bakterilerin çoğu diğer grup antibiyotikler de (aminoglikozid ve trimetoprim sulfometaksazol gibi) dirençlidir. Ayrıca GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında kinolon direnci de (%40-55)önemlidir. Özellikle florokinolon ve aminoglikozid kullananlarda daha sık görülen kinolon direnci bu bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerini azaltmaktadır. *K.pneumoniae*'da

sıklıkla bulunan bu enzimler *E.coli*, *P.mirabilis* ve diğer *Enterobacteriaceae*'larda da artmaktadır. Çoğu TEM-1 ve SHV-1 enzimlerinin türevleridir. TEM ve SHV dışındaki GSBL'ler bazı özel coğrafik bölgelerde bulunur. *Enterobacteriaceae*'larda da bulunan bu enzimlerden özellikle CTX-M tipi giderek artmaktadır. *Salmonella typhimurium*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *C.freundii*, *E.cloacae* ve *Vibrio cholera* izolatlarında gösterilmiştir. Laboratuvarında *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da sefodoksım, seftazidim, aztreonam, sefoksitin, seftriakson MİK değeri 2 µg/mL olması ile GSBL varlığının göstergesidir. Doğrulama testi klavulonat ile MİK değerinde 3 kat azalma olması aranır. Ayrıca disk diffüzyon yöntemi ile de sefodoksım ve seftazidim zon çapının β22 mm, aztreonam ve sefotaksım β27 mm ve seftriakson zon çapının β25 olması GSBL göstergesidir. Doğrulama testi seftazidim veya sefotaksım zon çapının klavulonat ile 5mm artması ile konur. Ülkemizde *Klebsiella* türleri arasında GSBL oranı %4-64 arasında değişmektedir.

GSBL sentezleyen organizmalar ile kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörleri; yoğun bakım biriminde bulunma, yakın tarihte operasyon öyküsünün olması, invaziv girişim, özellikle geniş spektrumlu beta laktam kullanımı, alta yatan hastalıktır. GSBL ile gelişen enfeksiyonlarda hastanede yatış süresi, maliyet ve mortalite daha fazladır.

Sefalosporinleri hidrolize eden farklı GSBL'ler vardır. Duyarlı bile görüne 3.kuşak sefaolsporinlerin kullanımı önerilmez. Sefepim 3.kuşak sefalosporinlere göre beta laktamazlara daha stabil olsa bile GSBL (+) bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda gelecekte çok ümit vaat etmemektedir. Sefepim birinci planda kullanılmamalıdır. Kullanıldığında da yüksek dozlarda tercihan bir aminoglikozid ile kombine olarak kullanılmalıdır. Beta-laktamaz inhibitörlü beta laktamlar (tikarsilin-klavulonat, piperasilin-tazobaktam) da da sefalosporinlerde olduğu gibi MİK değerleri artar. Ayrıca beta laktamazların aşırı üretimi veya beta laktamaz üretimi ile birlikte porin kaybı bu kombinasyonların aktivitesinde azalmaya yol açar. Şiddetli GSBL (+) bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda bu antibiyotiklerin kullanımı sınırlıdır ve gözlenen mortalite oranı bazılarında > %50'dir. Sefalosporin ile beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu bu enfeksiyonların tedavisinde çekici gibi görünmek ile beraber şiddetli enfeksiyonlar ile deneyim azdır. Karbapenemler şiddetli GSBL (+) enfeksiyonlarda seçilecek ilaçlardır. Aminoglikozidler kombine tedavide tercih edilmelidir. Ancak direnç sorunu burada da önemlidir. Siprofloksasine üstün başak bir kinolon henüz yoktur. Ancak GSBL(+) gram negatif enterik bakterilerde kinolon direnci tedavide zorluğa yol açmaktadır (Tablo 1).

Florokinolon Direnci: Florokinolonlar iki bakteriyel hedefe etki ederler; DNA jiraz ve topoizomeraz IV. Bu enzimlerin bloke edilmesi DNA replikasyonunu önler. Florokinolonların bu hedeflere olan aktiviteleri değişiktir. Gram negatif bakterilerde örneğin *E.coli*'de primer hedef olarak DNA jiraza karşı daha potent iken gram pozitiflerde örneğin *S.aureus*'da topoizomeraz IV'e daha potenttir. Bu bakterilerde diğer hedeflere karşı etki daha sınırlıdır. Bu iki bakteri ile yapılan çalışmalar kinolon direncinin primer hedef, sekonder hedef veya her iki

hedefte meydana gelip gelmediğine göre farklı seviyelerde olduğunu gösterdi. Primer hedefteki mutasyonlar sekonder hedefteki mutasyonlardan önce gelir (adım adım gelişen direnç) ve her iki hedefte birden gelişen direnç yüksek seviyeli dirence yol açar. Eski florokinolonlara karşı direnç hücre içindeki daha duyarlı (veya primer hedef) enzimlerin alt birimlerinde mutasyonel aminoasitlerin yer alması sonucu oluşur. Bununla beraber eğer her iki enzim florokinolonlara benzer olarak duyarlı olursa daha sonra primer hedef mutasyonu ile oluşan direnç seviyesi düşük olabilir ve sekonder hedefin duyarlılığı ile sınırlı kalabilir. Tek bir kromozomal gende değişen MİK değerleri ile multipl mutasyonlar oluşabilir. Jiraz mutasyonları pek çok bakteride temel direnç mekanizmasıdır. Topoizomeraz IV mutantları sadece *E.coli* ve *Neisseria gonorrhoeae*'da gösterilmiştir. Kromozomal olarak hedeflerde gelişen değişimin oluşturduğu direnç dışında gelişen diğer mekanizma aktif eflüks mekanizmasıdır. *S.aureus* (NorA) ve pek çok gram negatif bakteride (*Enterobacteriaceae* (marA), *Pseudomonas* türleri ve *Campylobacter* türleri) saptanmıştır. Bu direnç mekanizması diğer grup (beta laktam antibiyotikler, tetrasiklin, kloramfenikol gibi) ve farklı yapıdaki maddeleri de (akriflavin, etidium bromid, benzalkonium klorid gibi) etkiler. Florokinolonlara karşı gelişen direncin önemli bir özelliği birkaç mutasyonun birikimi, hem DNA jiraz hem de bakteriyel permeabiliteyi etkileyen ve çok yüksek MİK'lere sahip suşların oluşumu (siprofloksasin MİK 32-1024) ile sonuçlanan bir direnç olmasıdır. Bu gibi suşlar *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa* izolatları arasında gözlenmiştir.

On yıldan uzun süredir kullanımda olan kinolonların hem insanlarda hem de hayvanlarda yaygın ve yanlış kullanımı direnç oluşumuna ve yayılımına yol açmıştır. Florokinolonlara direnç gelişimine neden olan mutasyon oranı 10^{-6} - 10^{-10} 'dur. Dirençli mutantlar antibiyotik konsantrasyonu MİK'in 8 katından daha az olursa in vitro ve in vivo olarak gelişebilir. Her hangi bir florokinolon ile seçilen dirençli mutant diğer bileşiklere değişen seviyelerde çapraz direnç gösterir. Örneğin nalidiksik aside dirençli dirençli mutant genellikle siprofloksasine dirençlidir ama MİK seviyesi 0,01Φg/mL'den 0,1Φg/mL'e artar. Düşük seviyede dirençli bazı mutantlar rutin MİK yöntemi ile saptanmayabilir. Bununla beraber bunlar daha yüksek MİK'lerde seçilmeye eğilimli oldukları için onları tanımlama önemli bir adımdır. Siprofloksasin tüm dünyada hayvanlar ve insanlarda en sık kullanılan kinolonlardır. Florokinolon dirençli *Salmonella* veya *Campylobacter* türleri hayvanlarda izole edilmiştir ve insanlara aktarılmaktadır.

Florokinolonlar başlangıçta gram negatif bakteri enfeksiyonlara karşı olduğu için önemli oranda direnç gelişiminin de bu grup bakterilere karşı olması şaşırtıcı değildir. Özellikle belli durumlarda direnç gelişimi belirgindir. Bunlar yoğun bakım koşulları, florokinolon profilaksisi alan kanser hastalarıdır. Florokinolonlara karşı direncin her bölgenin, hastanenin kendi direnç paternlerini izlemesi ve önlemleri alması en akılcı yöntemdir. Toplum kökenli *Enterobacteriaceae*'lara (*E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella* türleri) karşı kinolonlar önemli oranda etkilidir. Pek çok ülkede *E.coli* izolatlarının >%98'den fazlası siprofloksasine duyarlıdır. Ancak gelişmiş ve ge-

Tablo 1: GSBL (+) bakterilerin oluşturduğu şiddetli enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri

Enfeksiyon tipi	İlk seçilecek ajan	Alternatif tedavi
Bakteriyemi	Karbapenem	Siprofloksasin
Nozokomiyal pnömoni	Karbapenem	Siprofloksasin
Intraabdominal enfeksiyon	Karbapenem	Siprofloksasin
Üriner sistem enfeksiyonu	Siprofloksasin	Amoksisilin-klavulonat
Menenjit	Meropenem	Polimiksin B eklenmesi

lişmekte olan ülkelerde florokinolon direnci gelecekteki en önemli tehdit olarak görülmektedir. Siprofloksisin dirençli *Salmonella* türlerinin sıklığı artmaktadır. Örneğin İngiltere’de *S.haddar* ‘da kinolon direnci son 5 yılda %40 civarına kadar çıkmıştır. *Shigella* türlerinde direnç hala <%5 kaddır ancak Çin’de giderek artan direnç oranları vardır (%50). *E.coli* toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında >%98 etkindir. Özellikle Fransa ve İspanya’da önem kazanan ve %10 civarına çıkan kinolon direnci korkutucudur. Yine bazı Güney Amerika ülkelerinde %14, Kore ve Filipinler’de %25 ve Çin’de %53’e varan direnç önemlidir.

Nozokomiyal etken olarak *Enterobacteriaceae*’da ise Avrupa’da direnç önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Özellikle hala çok ilaca dirençli üriner sistem enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kinolonların kullanımı bunun önemli bir nedeni olabilir. Yine bu ajanlar genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapan *Klebsiella pneumoniae* ile gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında da ilk tercihtir. Florokinolon dirençli *K.pneumoniae*’ların >%40 Fransa ve bazı ülkelerden izole edilmiştir. 1997-2000 yılında Türkiye’nin de içinde olduğu çok merkezli Avrupa çalışmasında (MYSTIC Program) izole edilen 785 izolatın %80-88’i siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Aynı çalışmada *Enterobacter* türleri (n:670) için duyarlılık oranı %80-89 olarak saptanmıştır. Amerika, Kanada ve Latin Amerika ülkelerini içeren diğer bir çalışmada toplam 9519 ram negatif kan izolatında yapılan çalışmada (SENTRY) en sık izole edilen etkenler olan *E.coli* ve *K.pneumoniae*’nın kinolonların duyarlılık oranları sırası ile %86,8-97,7 ve %83,4-98,4 arasında değişir. Aynı çalışmada izole edilen 399 *Enterobacter* türlerinin kinolonlar aminoglikozitler ile en aktif ajan olarak öne çıkmıştır (duyarlılık %89,5). Kinolon direnci *Citrobacter* duyarlılığı %60-100, *Serratia* türlerinde % 100-72,2 arasında değişmektedir. Yine Av-

rupa’da Türkiye’den de iki merkezin katıldığı bir çalışmada 445 *K.pneumoniae* ve 238 *K.oxytoca* suşunda kinolon direnci özellikle seftazidim dirençli suşlarda dikkat çekici bulundu (*K.pneumoniae* ‘da siprofloksasin duyarlılığı %55). Diğer çalışmalarda *Serratia marcescens*’de de > %50 varan direnç vardır.

KAYNAKLAR

1. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:460.
2. Vahapoğlu H. Beta laktamazlar ve hastane enfeksiyonları açısından önemleri. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 1999; 3:222.
3. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility Testing: Special needs for fastidious organisms and difficult-to-detect resistance mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000; 30:799.
4. Lautenbach E, Strom BL et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1288.
5. Gür D. Flora Betalaktamazlar. 1997; Ek: 1997: 2: 1.
6. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. 2001: 32: 10.
7. Gülay Z. Beta laktam ve karbapenemlere direnç. 2001: 3: 210.
8. Cunha BA. Effective antibiotic resistance control strategies. 2001; 357: 1307.
9. Jones RN, Baquero F et al. Inducible beta lactamase mediated resistance to third generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 1997; (suppl 1): 3: S7.
10. Livermore DM et al. Detection of beta lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl S1): 59.