



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

**Dr. Sıla AKHAN**

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

Enterobacteriaceae ailesi içindeki gram negatif basillerde dirençteki yayılımın çok fazla olması ciddi nozokomiyal infeksiyonların 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 infeksiyonlarının 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 infeksiyonlar büyük sorun oluşturmaktadır.

Enterobacteriaceae ailesinden Escherichia coli üriner sistem infeksiyonlarının, 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 infeksiyonlara 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 infeksiyonlarından izole edilirken, günümüzde toplum kaynaklı infeksiyonlara 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 infeksiyonlarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, fazla AmpC üreten mutantları seçebilir ve kalıcı dirence yol açabilir. Enterobacter spp. infeksiyonu olduğunda, içinde mutlaka az sayıda AmpC içeren mutant suş bulunur. Bu durum sıklıkla, başlangıçta olumlu tedavi cevabını takiben, infeksiyonun tekrarlanması şeklinde karşımıza çıkar.

Sefepim, AmpC'e stabil olması nedeni ile tedavi için iyi bir seçenektir. Ama AmpC üreten E.cloacae'de GSBL de olabileceği akıld 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 topoizomaz 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 infeksiyonlarında 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.