

# Beta-laktamaz Tanı Testlerinin Rutin Kullanımı ve Klinik Önemi

Haluk VAHABOĞLU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, KOCAELİ

## β-laktamazların Gelişim ve Yayılımları

β-laktamazlar β-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirirler. Bu reaksiyon Class B “metallo enzimler” dışında serin ester aracılığı ile olur. Metallo enzimler ise farklı olarak çinko iyonu kullanırlar. Serin β-laktamazlar Class A, C ve D, metallo enzimler Class B olarak DNA sekans benzerliğine göre gruplandırılmıştır<sup>[1]</sup>. β-laktamazlar için günümüze kadar bir çok sınıflama önerilmiş ise de bunlar arasında ikisi, Richmond Sykes<sup>[2]</sup> ve Bush<sup>[3,4]</sup> sınıflamaları, yaygın olarak kullanım bulmuştur. Son olarak Bush sınıflamasının yeni bir versiyonu yapılmıştır<sup>[5]</sup>. Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması olarak da anılan bu yeni şemada yer alan üç enzim grubu bu yazının konusunu oluşturmaktadır. Bunlar “grup I”de yer alan Class C, kromozomal, indüklenebilir AmpC enzimleri, “grup 2be”de yer alan genişlemiş spektrumlu Class A enzimler ve “grup 2d”de yer alan genişlemiş spektrumlu Class D oksaailinazlardır. İlk iki grup enzimlerin tamamı, üçüncü grupta yer alanların bazıları genişlemiş spektrumlu etkiye sahiptirler ve bu üç grupta hastane kökenli enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerde en sık görülen ve klinik problemler yaratan enzimler yer almaktadır.

Bu yazıda adı geçen β-laktamazların pratik testler ile araştırılıp varlıklarının saptanması ve bunun klinik önemi tartışılacaktır.

## Grup I’de Yer Alan β-laktamazlar

Grup I’de yer alan AmpC türü enzimler gram negatif enterik basillerin ve *Pseudomonas aeruginosa*

ve *Acinetobacter* gibi bazı nonfermenterlerin kromozomlarında doğal olarak var olan AmpC bölgesi tarafından kodlanır ancak salgılanması sadece bazı türlerde antibiyotik direnci oluşturacak seviyede olmaktadır. Bu türler *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter*’dir<sup>[6,7]</sup>. Fazla AmpC enzimi salgılayabilen bu bakteriler diğerlerinden farklı olarak başka genetik dizilere sahiptirler ve normalde enzim salgılanmasını kontrol edebilen mekanizmaları da çalışır. Özetlemek gerekirse AmpC genetik dizini hemen tüm enterik gram negatiflerde ve bazı nonfermenterlerde olmasına karşın sadece yukarıda adı geçenler bu kromozomal enzim aracılığı ile direnç geliştirirler. Normalde yapımları kontrol altında tutulan bu enzimler bakteri, sefamisinler ve karbapenemler gibi indükleyici antibiyotikler ile karşılaşınca aşırı düzeyde yapılmakta ve yüksek düzeyde direnç oluşmaktadır. İndüklenmediği zaman enzim sentezi AmpD olarak tanımlanan bir bölgenin kontrolündedir<sup>[8]</sup>. Ancak örneğin *E. cloacae* 10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup> olasılıkla bu kontrol merkezini spontan mutasyon ile değiştirir ve sürekli yüksek düzeyde enzim salgılayan yani “dereprese mutant” haline dönüşebilir. Dereprese mutantlar tüm sefalosporinlere, penisilinlere ve aztreonama dirençlidir. *P. aeruginosa* ya da *Acinetobacter* dereprese ya da aşırı AmpC türü enzim salgılasa karbapenemlere de dirençli hale gelebilir. Dereprese mutantların karbapenemlere de dirençli hale gelmesi aşırı AmpC türü enzim sentezi ve bir dış membran porinini eşzamanlı yitirmesi ile gelişir<sup>[9-11]</sup>. Bu du-

rum bir *E. colacae* suşunda da bildirilmiştir ancak bu muhtemelen çok nadir olur<sup>[12,13]</sup>. AmpC orijinli enzimler son yıllarda plazmid üzerinde de bulunmaya başlamıştır<sup>[14]</sup>. Farklı olarak plazmid üzerinde olunca dereprese ya da indüklenebilir olma özelliği olmamaktadır.

### Grup 2be ve 2d'de Yer Alan $\beta$ -laktamazlar

Grup 2be'de genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar yer almaktadır, 2d'de ise oksaailinazlar yer alır. Grup 2d'de yer alan enzimlerin sayısı 20'yi bulmuştur ve bunların bir kısmı da extended spektrum aktiviteye sahiptir<sup>[15-18]</sup>.

Extended spectrum  $\beta$ -laktamaz (ESBL) denilince Grup 2be'de yer alan etki spektrumları genişlemiş enzimler anlaşılır. Bunların hemen çoğu TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1 gibi dar spektrumlu klasik enzimlerden bir-iki baz değişimi ile, mutasyonlar ile, oluşmaktadır. Bu grupta yer alan PER-1 ayrı bir türdür ve kökeni bilinmemektedir. Bu enzim özel bir öneme sahiptir ve ayrı bir paragraf olarak ele alınacaktır.

PER-1'i dışarda bırakırsak Grup 2be'de yer alan enzimler *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında yayılmıştır. Hemen çoğu kez büyük bir plazmidin üzerinde ve çoğul antibiyotik direnç genleri ile beraber bulunur<sup>[19]</sup>. Yani ESBL yapan bir *Klebsiella*'da aynı zamanda aynı plazmid üzerinde hemen daima bir aminoglikozid modifiye eden enzim bazen sulfonamid veya trimetoprim direnç genleri ya da başkaları da bulunur. Hatta bazı virulans genleri de aynı plazmid üzerinde yer alır ancak bu yazının konusu dışında olduğu için fazlaca bahsedilmeyecektir.

Oksaailinazların yer aldığı 2d grubunda da bazı geniş spektrumlu enzimler vardır. Bunlardan özellikle OXA-10 deriveleri Türkiye'de izole edilmiş *P. aeruginosa* suşlarında bulunmuştur<sup>[15-17]</sup>.

PER-1 seftazidime çok yüksek olmak kaydı ile hemen tüm üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere ve penisilinlere direnç oluşturan bir ESBL'dir. Üç sebeple özel bir öneme sahiptir; birincisi sadece Türkiye'de gösterilmiştir, ülkemize has bir sorun gibi durmaktadır, ikincisi yine ülkemizde *Acinetobacter* izolatlarında da bulunmuştur ve *Acinetobacter* suşlarında dökümanite edilmiş ilk (Grup 2be enzim) ESBL'dir, üçüncüsü çok yaygın olarak ve farklı klonlar arasında tesbit edilmiştir, ki bu PER-1'in Türkiye ile sınırlı kalmayacağını göstermektedir<sup>[20]</sup>.

Kısaca özetlemek gerekirse Grup 2be'de yer alan enzimler, PER-1 hariç tutulursa, *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerde, Grup 2d'de yer alan oksa-

ailinaz grubu genişlemiş spektrumlu enzimler *P. aeruginosa*'da ve PER-1 hem *P. aeruginosa*'da hem de *Acinetobacter* türü bakterilerde görülmektedir.

### $\beta$ -laktamazların Tanınması

#### Temel metodlar

Bir  $\beta$ -laktamazın tanımlanmasında kullanılan en temel metod  $\beta$ -laktamaz geninin dizisini çıkarmaktır. Bulunan gen dizisi o zamana kadar bulunmuş dizilere benzemiyor ise izoelektrik noktası ve enzim kinetiği belirlenerek yeni bir isim ve Bush-Jacoby-Medeiros şemasında yerini alır.

Ancak bu metodlar çok pahalı ve rutin uygulama ile uyumlayacak kadar komplekstir. Oysa ki son yıllarda oluşan bir kaniye göre rutin uygulamada da  $\beta$ -laktamazların, AmpC ve ESBL türü enzimlerin varlığının saptanması ve buna göre tedavinin modifiye edilmesi gerekmektedir. Daha da ileri gidilerek ESBL yaptığı saptanan bir bakteri rutin testlerde bir sefalosporin, penisilin ya da monobaktama duyarlı bulunsa dahi dirençli bildirilmelidir denilmektedir.

ESBL varlığına rağmen bazı  $\beta$ -laktamlara duyarlı olma oranı, %40'lar kadar yani azımsanmayacak kadar çok bildirilmektedir<sup>[21,22]</sup>.

#### Rutin uygulamada kullanılan pratik metodlar

Yukarıda belirtilen gerekçeler ile rutin uygulamada bu tür  $\beta$ -laktamazların tesbitinin zorunlu olduğu düşünülerek bazı pratik metodlar ileri sürülmüştür. Bu pratik yöntemlerin, double disk synergy (çift disk sinerji) ya da three dimensional test (üç boyutlu test), uygulanması ile yalancı duyarlılık sorununun aşılacağı varsayılmıştır. Daha da ileri gidilerek çift disk sinerji testinde klavulanik asit diski ile seftazidim ya da diğer sefalosporin diskleri arasına 3 cm mesafe koymak gerektiği<sup>[23]</sup> ya da bu mesafe daha az olursa çok daha hassas olunacağı ya da üç boyutlu testin daha hassas olduğu belirtilmiştir<sup>[24,25]</sup>.

Bazı otomasyon sistemleri ESBL tesbitinde yardımcı metodlar geliştirmişler ve hatta başarılı olmuşlardır<sup>[26]</sup>.

ESBL üreten bir gram negatif suş üçüncü jenerasyon sefalosporinlere ve penisilinlere dirençli ise zaten bu antibiyotikleri kullanmayacağımız için bir sorun yoktur. Bütün çaba ESBL yaptığı halde bazı  $\beta$ -laktamlara duyarlı bulunan (enzimi az yaptığı ya da enzim antibiyotiği çok yavaş inaktive ettiği için) suşları ayırt etmek içindir. Bu suşlar ayırt edilmez ise yalancı duyarlı sonuç bildirilir ve bu antibiyotikler kullanılırsa tedavi başarısızlığı olur denilmektedir.

## **$\beta$ -laktamazların Klinik Önemi**

### **İndüklenen $\beta$ -laktamazların klinik önemi**

Bu yazıya konu olan Grup I, 2be ve 2d  $\beta$ -laktamazların klinik önemi sadece bu enzimler gözönüne alınarak değerlendirilmemelidir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da bunların buldukları bakteriler ve genetik lokalizasyonlarıdır.

Kromozomal yerleşimli bir AmpC türü enzim teorik olarak her *E. cloacae* suşunda bulunacağı ve hemen her zaman mutasyon ile aşırı yapımı olabileceği için tedavi esnasında duyarlı bir suşun dirençli hale gelmesi olasılığı çok yüksektir. Aynı tehlike *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri için de geçerlidir. Hatta ek olarak bu son iki türde karbapenemlere bile bu mekanizma ile direnç gelişebilir.

Tedavi esnasında AmpC türü direncin gelişebildiği ve klinik başarısızlığa sebep olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir<sup>[27-33]</sup>. Dışardan genetik alışveriş olmaksızın bu mutasyonel derepresyon ve direnç gelişimini kanıtlayan en iyi model endokarditlerdir ve bu modelde sefalosporin tedavisi esnasında AmpC türü mutasyonel direnç geliştiği gösterilmiştir<sup>[34,35]</sup>. Bazı çalışmalar *P. aeruginosa* için tedavi esnasında direnç gelişme oranını %30-40 ve bu sebeple tedavi başarısızlığını ise %10-20 olarak bildirmektedir<sup>[32]</sup>. Bu oranlar bir riski göze alamayacağımız kadar yüksektir.

Bir fare modelinde seftazidim ve sefepimin *P. aeruginosa* ve *E. cloacae* peritonitinde AmpC türü direnci indüklemesi ve bunun sonuçları çalışılmış ve yukarıdaki bulguları doğrular sonuçlar alınmıştır<sup>[36]</sup>. Bu çalışma seftazidimin sefepime göre *E. cloacae* suşlarını daha fazla indüklediğini, *P. aeruginosa*'yı her iki antibiyotikğin de eşit oranlarda indüklediğini ve indüklenmiş bakterilerin bulunduğu peritonitli farelerin ne seftazidimle ne de sefepim ile tedavi edilemediğini göstermiştir.

Bütün bu bulgular özellikle *E. cloacae* ve *P. aeruginosa* başta olarak tüm AmpC türü direnç yapan bakterilerin tanınarak klinisyenin tedavide bir sefalosporin ya da penisilini en azından monoterapi olarak seçmesini önlemek gerektiğini düşündürmektedir.

AmpC türü direncin tanınmasında sefoksitin anahtar rol oynamaktadır. Grup 2be ya da 2d'de yer alan ESBL'ler bu antibiyotiğe direnç oluşturamaz. Halbuki sefoksitin AmpC türü direnci hem indükler hem de bu enzimler tarafından inaktive edilir, yani AmpC türü direncin iyi bir göstergisidir ve ESBL'den ayırt edilmesine de olanak sağlar. AmpC

türü enzim yapan bir *Enterobacteriaceae* üyesi, ki bu pratikte çoğu kez *E. cloacae*'dir, sefoksitine dirençli olması ile kolaylıkla tanınır. Yapılması gereken sefoksitin dirençli suşların tüm sefalosporinler, penisilinler ve aztreonama direnç oluşturacağını ve bu antibiyotiklerin güvenilir olmadığını klinisyene bildirmekdir<sup>[12]</sup>.

*P. aeruginosa*'lar için durum biraz değişiktir. Kromozomal enzim sentezi indüklenerek artabilir ancak seftazidim, sefoperazon gibi antipseudomonal antibiyotikler çok zayıf indükleyicilerdir ve mutasyonel bir derepresyon oluşmaz ise etkilerini korurlar. Seftazidim, sefoperazon ya da piperasilin gibi antipseudomonallere alternatif ilaçlar karbapenemler ve kinolonlardır. *E. cloacae*'den farklı olarak özellikle *P. aeruginosa* dereprese mutant haline gelirse kolaylıkla D2 porinini değiştirerek alternatif ilaç olan karbapenemlere de dirençli hale gelebilir<sup>[10,11]</sup>. Bu risk sefalosporin direncinden bağımsız olabileceği gibi çapraz direnç şeklinde de olabilir<sup>[37]</sup>. Diğer alternatif olan kinolonlar için de durum farklı değildir. Bunlara da direnç gelişebilir, üstelik kinolonlara direnç gelişirse bu bazen ortak mekanizmalar aracılığı ile kinolon-imipenem direnci şeklinde de olur<sup>[38]</sup>. Başka bir deyişle AmpC direnci oluşturmuş bir *E. cloacae*'de rahatlıkla kullanabileceğimiz alternatifler *P. aeruginosa* için güvenilir değildir. Alternatifleri de güvenilir olmadığı için AmpC türü direnç riskine rağmen duyarlı ise seftazidim ya da sefoperazon ama mutlaka kombine olarak (bir aminoglikozid ile) kullanılmak koşulu ile *P. aeruginosa* için önemini korumaktadır.

*Acinetobacter* türü bakteriler giderek hastane infeksiyonlarının, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, önemli etkenlerinden olmaktadır<sup>[39]</sup>. Bu bakterilerde bir örnek dışında Grup 2be ESBL bildirilmemiştir<sup>[20]</sup>. Karbapenem hidroliz eden ARI-1 gibi enzimler bildirilmiş ise de bu türün temel direnç mekanizmasını kromozomal AmpC türü enzim ve dış çeperinin antibiyotiklerin geçişine oluşturduğu doğal engel teşkil etmektedir<sup>[40-42]</sup>. *Acinetobacter* türü bakteriler de karbapenemlere kolaylıkla dirençli hale gelebilirler. Başka bir deyişle karbapenemler öyle çok da güvenilir alternatifler değildir<sup>[40,43]</sup>. *Acinetobacter* türlerinin bir özelliği diğer bakterilerden ayırt edicidir; sulbaktam *Acinetobacter*'ler üzerine bizzat kendisi bakterisidal etki gösterir ve sulbaktam-ampisilin ya da sulbaktam-sefoperazon kombinasyonları bu türe çok etkindir. Öyle ki sadece ampisilin-sulbaktam ya da sefoperazon-sulbaktam kombinasyonuna duyarlı karbapenemler dahil tüm sefalos-

porinlere dirençli *Acinetobacter* suşları ile olmuş nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir<sup>[44]</sup>.

Özetlemek gerekir ise sefoksitin dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini, tedavi esnasında AmpC türü direnç geliştirebilir olarak kabul etmek ve bu tür mikroorganizmaların oluşturduğu infeksiyonlarda sefalosporinler, aztreonam ve penisilinleri, özellikle bağırsıklığı baskılı hastalarda, dikkatli kullanmak gerekir. Karbapenemler ya da hafif durumlarda kinolonlar iyi birer alternatif gibi gözükmektedir. *P. aeruginosa* izolatlarını duyarlı ise AmpC direnci riskine rağmen antipseudomonaller ile ama mutlaka kombine tedavi etmek önerilebilir. *Acinetobacter* türleri için duyarlı ise sulbaktam kombinasyonları önerilebilir.

Görüldüğü gibi klinik mikrobiyoloji laboratuvarında AmpC türü direnç *Enterobacteriaceae* arasında basit olarak sefoksitin direnci ile tesbit edilir. Burada dikkat edilmesi gereken disk diffüzyon ile sınırda bir sefoksitin direnci değil hiç inhibisyon zonu olmaması ve ileri derecede direnç (MIC  $\geq$  128 mg/L) kesin kriter olarak alınmalıdır. Sefoksitin etrafında inhibisyon zonu olan ancak zonun çapı dirençli olarak değerlendirilen sınırlar içinde olan suşlar da tür tayini için çaba sarfedilmeli ve *Enterobacter*, *Serratia* ya da *Citrobacter* olarak tanımlanırsa AmpC direnç riski yönünden klinisyene bildirilmelidir.

*P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* için ise AmpC türü direnç riski, alternatifleri de aynı riski taşıdığı için, hiç bildirilmemeli; duyarlılık testi sonucuna göre infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmesi önerilmelidir.

### Geniş spektrumlu $\beta$ -laktamazların klinik önemi

Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz yapan bir bakterinin rutin duyarlılık testinde bir antibiyotiğe dirençli bulunması durumunda, tartışmaksızın o antibiyotiğin kullanımından kaçınılır. Tartışılan konu bir bakteri ESBL yapar ancak bazı  $\beta$ -laktamlara duyarlı bulunursa ne yapılacaktır. Bir çok araştırmacı ESBL yapan bakterilerin test sonuçlarına bakılmaksızın karbapenemler hariç tüm  $\beta$ -laktamlara dirençli bildirilmesini ve tedavide sadece karbapenemlerin kullanılmasını önermektedir.

Bu amaçla çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, özel E-test sribi, otomasyon sistemlerinde özel uyarlamalar ve hatta problemlerin kullanımı bile önerilmiştir.

NCCLS 1997 yılında yayınladığı kılavuzunda sefpodoksim, seftazidim ya da aztreonam için 2 mg/L ya da daha fazla MIC değeri (NCCLS vol. 17. No:2 M100 S7 table 7) ya da disk diffüzyon testinde sef-

podoksim ( $\leq$  22 mm), seftazidim ( $\leq$  22 mm), aztreonam ( $\leq$  27 mm), sefotaksim ( $\leq$  27 mm), seftriakson ( $\leq$  25 mm) zon çapları olan *Klebsiella* veya *E. coli* izolatlarının “muhtemel ESBL yapan suş” olarak kabul edilebileceğini bildirmektedir. Bu tesbit yapıldıktan sonra “muhtemel ESBL yapan suşların” penisilin, aztreonam ve sefalosporinlere duyarlı olsalar dahi dirençli bildirilebileceğini bu seçimin o üniteadaki sorumluların kanaatine göre değişebileceğini söyleyerek, örneğin bir metisilin direncindeki gibi bağlayıcı bir tavır göstermemektedir.

Peki acaba ESBL yapan suşlar da indüklenen  $\beta$ -laktamaz yapanlar gibi tedavi esnasında direnç geliştirebilir mi? ESBL genleri genellikle plazmidler üzerinde yer almaktadır ve indüklenemezler. Bunların aşırı salgılanmaları genellikle plazmid kopya sayısı ile ilgilidir ve bu sayı bir bakteride durduk yerde artmaktadır. Başka bir olasılık da promotor yani ekspresyonu kontrol eden bölgede bir mutasyon olmasıdır<sup>[45]</sup>. Bu da çok seyrek görülen ve tedavi esnasında bildirilmemiş bir durumdur. O halde ESBL yapan suşların tedavi esnasında mutasyonel değişikliklerle aşırı salgılanması beklenmemektedir. İnokülüm efekti olarak da adlandırılan bir fenomen ikinci bir tartışma konusudur. Denilir ki ESBL yapan suşların inokülumları artırılınca MIC değerleri çok yükselmektedir. Bu doğrudur ancak inokülüm etkisinin klinik yanıt ile bağlantısını gösterir bir çalışma yoktur, en azından böyle bir çalışma varsa da biz ulaşamamışızdır.

AmpC türü direnç oluşturan *E. cloacae*'nin tedavi esnasında sefalosporinlere direnç geliştirebileceğini bir çok örnek ile görmüştük. Oysa ESBL yapan bir *Enterobacteriaceae* üyesinin ki bu pratikte bir *Klebsiella* ya da *E. coli*'dir tedavi esnasında direnç geliştirebildiğini gösterir hiç bir klinik çalışma yoktur. Tam da tersine ESBL yapımı ile sefalosporin kullanımı arasında mortalite açısından olumsuz bir ilişki olmadığını gösterir bilgiler vardır. Burada kastedilen elbette ki ESBL yapan bir suşun buna rağmen duyarlı bulunduğu antibiyotiklerle tedavi edilmesidir. İki çalışma örnek verilebilir; birincisi farklı uluslardan araştırmacıların yer aldığı Victor Yu ve ekibinin çalışmasıdır ki bu henüz yayınlanmadı. İkincisi Christopher L Emery ve arkadaşlarının çalışmasıdır<sup>[46]</sup>. Birinci çalışmada mortalitenin antibiyotiğin seçimindeki uygunsuzluk (ESBL yapan bir suşun tedavisinde sefalosporin kullanmak uygunsuzluk olarak algılanır) ile değil tedaviye geç başlama ile ilgili olarak arttığı ve mortalite ile ESBL yapımı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmektedir. İkinci çalışmada ise ESBL yapan suşlarla infekte 9 hastadan 7'sinde tedavinin sefalos-

porinler ile sağlandığı ölen ikisinin ölüm sebebinin infeksiyon olmadığı ve dolayısı ile o ünite de rutin ESBL taramasının yararlı olmadığı gösterilmektedir.

*P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında durum biraz değişik ele alınmalıdır. Bu iki köken zaten AmpC türü direnç geliştirebilmektedir, buna bir de PER-1 ya da OXA türü Grup 2d "extended spectrum" enzim eklenince ileri derecede tehlikeli bakteriler olmaktadır. Bu iki bakteri türü ülkemizde sık görülen PER-1 ve Grup 2d ESBL yaptıklarında tüm  $\beta$ -laktamlara dirençli olurlar ve yalancı duyarlı bildirilmesi gibi bir sorun yoktur. Bir istisnası sefepimdir. PER-1 ya da OXA derivesi ESBL yapan bir *P. aeruginosa* veya *Acinetobacter* sefepime duyarlı bulunabilmektedir ama bu çok sınırdaki bir duyarlılıktır ve güvenilmemesi gerekir. Bu iki kökenin bir başka özelliği de çift disk sinerji testinin her zaman çalışmamasıdır. Çift disk sinerji testinin çalışmamasının sebebi klavulanik asidin bunların AmpC enzimlerini indüklemesidir<sup>[47]</sup>. Dolayısı ile bunlarda ESBL varlığı zaten rutinde kolay anlaşılabilir ve ESBL varsa da zaten çoğul dirençlidirler. Yalancı duyarlılık açısından bu iki kökenin sefepim dışında bir problem yaratmayacağını düşünmekteyiz. Sefepime duyarlı bulunsada dahi, seftazidim dirençli *P. aeruginosa* suşları bu antibiyotikle tedavi edilmemelidir, çünkü zaten sefepim AmpC türü direnci indükleyerek ESBL olmasada dahi tedavi esnasında direnç geliştirebilmektedir. Pechere ve Vladoianu'nun çalışması bunu bize göstermiştir. Bu kökenlerde, özellikle de *P. aeruginosa*'da madem klavulanik asid ile sinerji olmayabiliyor, ESBL yapımı nasıl gösterilebilir denirse cevap: belki sefoperazona yüksek düzeyde dirençli bir suşun sefoperazon-sulbaktama duyarlı bulunması ile akla getirilebilir olacaktır. Ancak buna da güvenilemez ve bilimsel çalışma dışında bu kökenlerde ESBL saptamanın bir yararı olduğunu gösterir kanıt yoktur.

Özetlemek gerekir ise seftazidim dirençli bir *P. aeruginosa*'nın tedavisinde diğer sefalosporinlerin de yeri pek yoktur. Bu suşlarda duyarlı ise karbapenemler, tedavi esnasında AmpC türü direnç gelişme riski gözönünde bulundurularak, aminoglikozidler ile kombine edilerek kullanılabilir. *Acinetobacter* için ise sefoperazon-sulbaktam, duyarlı ise, iyi bir alternatif olarak durmaktadır.

Özetlemek gerekir ise bir *Enterobacteriaceae* üyesinin ya da *P. aeruginosa* veya *Acinetobacter*'in ESBL yaptığını anlamamızın bize klinik bir yararı olduğuna dair elde güvenilir veri yoktur. NCCLS'in önerileri doğrultusunda duyarlılık azalması saptanırse antibiyotik duyarlılık testinin altına suşun olası bir

ESBL taşıdığı ve infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmesi gerektiği uyarısı konulabilir. Bundan öte "ESBL yapıyor tüm sefalosporinlere, monobaktamlara ve penisilinlere dirençli bildirelim" şeklinde ki argümana şahsen ben katılmıyorum, bu argümanı doğrulayan yeterince bilgi olmadığı kanısındayım.

## KAYNAKLAR

1. Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289:321-31.
2. Richmond MH, Sykes RB. The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. Adv Microb Physiol 1973;9:31-88.
3. Bush K. Classification of  $\beta$ -lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:264-70.
4. Bush K. Classification of  $\beta$ -lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:271-6.
5. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
6. Amicosante G, Oratore A, Joris B, Galleni M, Frere JM, Van Beeumen J. Chromosome-encoded  $\beta$ -lactamases of *Citrobacter diversus*. Interaction with  $\beta$ -iodopenicillanate and labelling of the active site. Biochem J 1988;254:891-3.
7. Sanders WE, Sanders CC. Inducible  $\beta$ -lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1988;10:830-8.
8. Stapleton P, Shannon K, Phillips I. DNA sequence differences of ampD mutants of *Citrobacter freundii*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2494-8.
9. Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal  $\beta$ -lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2046-8.
10. Lynch MJ, Drusano GL, Mobley HL. Emergence of resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1892-6.
11. Pagani L, Landini P, Luzzaro F, Debiaggi M, Romero E. Emergence of cross-resistance to imipenem and other  $\beta$ -lactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* during therapy. Microbiologica 1990;13:43-53.
12. Ehrhardt AF, Sanders CC, Thomson KS, Watanakunakorn C, Trujillano-Martin I. Emergence of resistance to imipenem in *Enterobacter* isolates masquerading as *Klebsiella pneumoniae* during therapy with imipenem/cilastatin. Clin Infect Dis 1993;17:120-2.
13. Tzouveleki LS, Tzelepi E, Kaufmann ME, Mentis AF. Consecutive mutations leading to the emergence in vivo of imipenem resistance in a clinical strain of *Enterobacter aerogenes*. J Med Microbiol 1994;40:403-7.
14. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection 1989;17:316-21.
15. Danel F, Hall LM, Gur D, Livermore D. OXA-16: a new OXA-10-related  $\beta$ -lactamase giving ceftazidime resistant

- ce in *P. aeruginosa* from Turkey. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997; C027(Abtract)
16. Danel F, Hall LM, Gur D, Livermore DM. OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2)  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1881-4.
  17. Danel F, Hall LM, Gur D, Livermore DM. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2  $\beta$ -lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:785-90.
  18. Philippon LN, Naas T, Bouthors AT, Barakett V, Nordmann P. OXA-18, a class D clavulanic acid-inhibited extended-spectrum  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2188-95.
  19. Jacoby GA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:164-9.
  20. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygen G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey; a nation-wide multi-center study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2265-2269.
  21. Fernandez-Rodriguez A, Reguera JA, Perez-Diaz JC, Pizarro JJ, Baquero F. 1st Spanish epidemic of plasmid resistance to 3rd generation cephalosporins: the implication of SHV-2. Enferm Infect Microbiol Clin 1992;10: 456-61.
  22. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, et al. Resistance to cefotaxime and seven other  $\beta$ -lactams in members of the family *Enterobacteriaceae*: a 3-year survey in France. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1677-81.
  23. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns Rev Infect Dis 1988;10:867-78.
  24. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double-disk and three-dimensional tests. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1877-82.
  25. Vercauteren E, Descheemaeker P, Ieven M, Sanders CC, Goossens H. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a Belgian teaching hospital. J Clin Microbiol 1997;35:2191-7.
  26. Sanders CC, Barry AL, Washington JA, et al. Detection of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* with Vitek ESBL test. J Clin Microbiol 1996;34:2997-3001.
  27. Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. Eur J Clin Microbiol 1987;6:456-9.
  28. Giwercman B, Lambert PA, Rosdahl VT, Shand GH, Hoiby N. Rapid emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients due to in-vivo selection of stable partially derepressed  $\beta$ -lactamase producing strains. J Antimicrob Chemother 1990;26:247-59.
  29. Jarlier V, Philippon A, Nicolas MH, Bismuth R, Paul G, Fuscuardi J. *Enterobacter cloacae*. In vivo emergence of a variant resistant to new  $\beta$ -lactams during treatment with lamoxactam-gentamicin. Pathol Biol (Paris) 1984;32:399-403.
  30. Lerner SA, Quinn JP. Emergence of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* during treatment with new  $\beta$ -lactams. Chemioterapia 1985;4:95-101.
  31. Nauciel C, Philippon A, Ronco E, et al. *Enterobacter cloacae* and *E. aerogenes* septicemia: emergence of resistant variants (derepressed cephalosporinase) during treatment with third-generation cephalosporins. Presse Med 1985;14:673-6.
  32. Nichols L, Maki DG: The emergence of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics during treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lower respiratory tract infections: is combination therapy the solution? Chemioterapia 1985;4:102-9.
  33. Paull A, Morgan JR. Emergence of ceftriaxone-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother 1986;18:635-9.
  34. Jimenez-Lucho VE, Saravolatz LD, Medeiros AA, Pohlod D. Failure of therapy in *Pseudomonas* endocarditis: selection of resistant mutants. J Infect Dis 1986; 154:64-8.
  35. Letendre ED, Mantha R, Turgeon PL. Selection of resistance by piperacillin during *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. J Antimicrob Chemother 1988;22:557-62.
  36. Pechere JC, Vladoianu IR. Development of resistance during ceftazidime and cefepime therapy in a murine peritonitis model. J Antimicrob Chemother 1992;29:563-73.
  37. Quinn JP, Dudek EJ, DiVincenzo CA, Lucks DA, Lerner SA. Emergence of resistance to imipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Infect Dis 1986;154:289-94.
  38. Aubert G, Pozzetto B, Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* after fluoroquinolone therapy. J Antimicrob Chemother 1992;29:307-12.
  39. Bergogne-Bqrqzin E. The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter* spp: the need for control and new agents. J Med Microbiol 1995;43(1):55-62.
  40. Clark RB. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. J Antimicrob Chemother 1996;38:245-51.
  41. Obara M, Nakae T. Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Acinetobacter calcoaceticus*. J Antimicrob Chemother 1991;28:791-800.
  42. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1991;28:35-45.
  43. Tankovic J, Legrand P, De Gatines G, Chemineau V, Brun-Buisson C, Duval J. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. J Clin Microbiol 1994;32:2677-81.

44. Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993;167: 448-51.
45. Siu LK, Ho PL, Yuen KY, Wong SS, Chau PY. Transferable hyperproduction of TEM-1  $\beta$ -lactamase in *Shigella flexneri* due to a point mutation in the pribnow box. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:468-70.
46. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997;35: 2061-7.
47. Weber DA, Sanders CC. Diverse potential of  $\beta$ -lactamase inhibitors to induce class I enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:156-8.

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. Haluk VAHABOĞLU  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
KOCAELİ

Makalenin Geliş Tarihi: 16.12.1997 Kabul Tarihi: 05.01.1998

## XXVIII. TÜRK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ

**4-9 Ekim 1998, Sirene Tatil Köyü, Belek - ANTALYA**

**KONGRE SEKRETERLİĞİ:**

Prof. Dr. Gülden YILMAZ

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

34390 Çapa - İSTANBUL

Tel: 0212. 635 25 82 - 635 11 86 • Faks: 0212. 635 11 86

**KONAKLAMA İÇİN:**

TOP KON Turistik Hizmetler

Bağdat Cad. No:374/5

Şaşkın Bakkal 80070 İSTANBUL

Tel: 0216. 467 06 47 • Faks: 0216. 467 06 51