

BÖLÜM 4

GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Uzm. Dr. Belgin Coşkun

*ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ,
ANKARA*

4.1. GİRİŞ

Antibiyotik kullanıma paralel olarak giderek artan antibiyotik direnci, insan sağlığını tehdit etmektedir. Kimi zaman mikroorganizmaların geliştirdiği direnç nedeniyle elimizde etkin tedavi seçeneği çok sınırlı hale gelmektedir. Hastalıkların uygun sürede etkin şekilde tedavi edilebilmesi için hem kullanılan antibiyotiklere ait özelliklerin hem de mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarını bilmek gerekmektedir.

Gram-negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır (1);

- 1-Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi
- 2-Antibiyotiklerin bağlanma bölgelerinde mutasyon
- 3-Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler)
- 4- Efluks pompası

4.2. Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi

Gram-negatif bakterilerde gelişen en önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek, bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzim üretimidir. Gram-negatif bakterilerde beta-laktamazlar periplazmik aralıkta yer almaktadır. Kromozomal olabileceği gibi plazmid ve transpozonlarda bulunan genler tarafından da sentezlenmektedir. Beta-laktamazlar moleküler ya-

- Adenozin trifosfat(ATP)-bağlayıcı kaset (ABC) süper ailesi
- Küçük çoklu ilaç direnç (SMR) ailesi
- Direnç-düğüm hücre bölümü (RND) süper ailesi
- Çoklu ilaç ve toksik bileşik çıkarım (MATE) ailesi

Aktif pompa sistemi ayrıca tekli ya da çoklu bileşik pompa olmalarına göre iki bölümde incelenmektedir. Tekli birleşik pompalar kendi substratlarını sitoplazmik membran boyunca taşımaktadırlar. Çoklu birleşik pompaları ise Gram-negatif bakterilerde bulunurlar ve periplazmik membran füzyon proteini (MFP) ve dış membran proteini (OMP) ile birlikte işlev görürler. Bunlar substratlarını tüm hücre yüzeyi boyunca taşımaktadırlar (33).

Uyarılabilir çoklu ilaç aktif pompa sistemleri birçok bakteride doğal antibiyotik direncinden sorumludur ve aktif pompa sistemi üretimini düzenleyen elementlerdeki mutasyonlar antibiyotik direncinin artmasına neden olur. *Paeruginosa*'daki MexAB-OprM'da ekfuks pompası mexR düzenleyici gendeki mutasyon nedeni ile aşırı üretime başlar ise beta-laktam, kinolon ve trimetoprim gibi antibiyotiklere direnç artmaktadır (38-40).

KAYNAKLAR

1. Beşirbellioğlu B. Dirençli gram negatif bakteri sorunu. Yoğun Bakım Derg. 2010;9 (4):173-81.
2. Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and mechanisms of resistance of extensively drug resistant Gram-negative bacteria. *Antibiotics*. 2019;8(2):37.
3. Akova M. Genişlemiş spectrumlu beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, editor. Gram negatif bakteri enfeksiyonları. 1. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2012. p. 79-91.
4. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59(2):165-74.
5. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas J. Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(2):509-13.
6. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of intensive care*. 2015;5(1):21.
7. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013;303(6-7):305-17.
8. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(4):744-58.
9. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkkman K, Pakkanen SH, Ollgren J, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(6):837-46.
10. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny P-H, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae after travel to the tropics. *Clinical infectious diseases*. 2015;61(4):593-600.
11. Celik AD, Yulugkural Z, Kuloglu F, Eroglu C, Torol S, Vahaboğlu H, et al. CTX-M type ex-

- tended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from community acquired upper urinary tract infections at a university in the european part of Turkey. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2010;43(2):163-7.
12. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):161-82, Table of Contents.
 13. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(3):1488-95.
 14. Gülay Z. İndüklenebilir Beta-Laktamazlar. In: Ulusoy S, editor. *Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlar*. 12012. p. 91-111.
 15. Dizbay M. Karbapenamazlar. In: Ulusoy S, editor. *Gram-Negatif Bakteri enfeksiyonları2012*. p. 111-27.
 16. Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(9):2080-6.
 17. Aubron C, Poirel L, Ash RJ, Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, US rivers. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(2):260.
 18. Güran M. Karbapenamaz Enzimleri: Türkiyedeki Durum Üzerine Bir Derleme. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2016;36(2):98-105.
 19. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in molecular medicine*. 2012;18(5):263-72.
 20. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(2):818-20.
 21. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(3):1028-33.
 22. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):306-25.
 23. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(4):824-9.
 24. Walsh T. The emergence and implications of metallo- β -lactamases in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11:2-9.
 25. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(12):5046-54.
 26. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;46(5):560-7.
 27. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(3):969-76.
 28. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(6):1211.
 29. Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):E24-E6.
 30. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(3):373-83.
 31. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):15-

22.

32. Patel G, Bonomo R. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:48.
33. Çiftçi A. Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*. 2015;1(2):1-10.
34. Ince D, Zhang X, Silver LC, Hooper DC. Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV: target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T-3811ME), a new desfluoroquinolone. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(11):3370-80.
35. Nikaido H. Crossing the envelope: how cephalosporins reach their targets. *Clinical microbiology and infection*. 2000;6:22-6.
36. Vaara M. Outer membrane permeability barrier to azithromycin, clarithromycin, and roxithromycin in gram-negative enteric bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(2):354-6.
37. Öcal Y. Pompa (efluks) Direnci ve Klinik Önemi. *Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları 2012*. p. 127-43.
38. Zihra-Zarifi I, Llanes C, Köhler T, Pechere J-C, Plesiat P. In Vivo Emergence of Multidrug-Resistant Mutants of *Pseudomonas aeruginosa* Overexpressing the Active Efflux System MexA-MexB-OprM. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(2):287-91.
39. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001;47(3):247-50.
40. Fruci M, Poole K. Aminoglycoside-inducible expression of the mexAB-oprM multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement of the envelope stress-responsive AmgRS two-component system. *PloS one*. 2018;13(10):e0205036.