

Korkutan metallo-beta-laktamaz NDM-1

Prof. Dr. Haluk Vahaboğlu



Orta öğrenimini Samsun Koleji'nde tamamladı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1983 yılında mezun oldu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisas eğitimini Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptı. 1995 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalını kurdu ve halen burada çalışmaktadır. Dr. Vahaboğlu aynı zamanda Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) başkanıdır.

Beta-laktamazlar, bakterilerin ürettikleri beta-laktam antibiyotikleri parçalayabilen enzimlere verilen isimdir. Beta-laktamazlar da beta-laktam antibiyotikler gibi doğal moleküllerdir. Yani beta-laktamazlar doğada enfeksiyon, beta-laktam kullanımı veya direnç kavramlarından bağımsız olarak var olmuşlardır. Bu enzimler hemen çoğu kez transpozon, IS (insertion sequence) eki veya gen kaseti gibi nakledebilir genetik yapılarla ilişkili bulunurlar. Bu nedenle de potansiyel olarak

tüm bakteriler arasında yayılma yeteneğine sahiptirler.

Mikro-kozmozda (bakteriler dünyası) bir denge vardır. Besin ve çevre koşulları ile en uyumlu olan mikroorganizmalar hayatta kalır. Dışarıdan direnç genleri alan bakteriler yeni genlerin yükünü taşımakta zorlandıkları için, daha hafif olan doğal benzerleri ile kaynaklar için yapmak zorunda oldukları yarış kazanamazlar ve çoğalamazlar ki bu sebeple sınırlı kalırlar. Mikro-kozmozda önemli bir değişiklik olduğunda yeni dengeler kurulur. İşte bu önemli değişiklik ortama eklenen antibiyotikler ise

bu kez direnç geni taşımayan duyarlı üyeler yaşamakta zorlanır ve direnç geni taşıyan üyeler bu avantajı kullanarak çoğalırlar. Bugün dünyada olan şey budur. Antibiyotiklerin yaygın ve yoğun kullanımı dirençli bakterilerin ve direnç genlerinin yayılmasını, çoğalmasını ve binlerce direnç geni varyantının ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

Günümüzde binden fazla beta-laktamaz tanımlanmıştır. Yapısal olarak beta-laktamazlar dört ana gruba ayrılabilir. Fonksiyonel ve hatta klinik özelliklere göre de sınıflandırmalar yapılmıştır. Ancak bu sınıflamaların hiçbirisi mükemmel



bir tasnif oluşturamamıştır. Özellikle klinik pratik için uygulanabilir bir tasnif maalesef yapılamamaktadır. Biz kolay anlaşılabilir diye dar spektrumlu enzimler, geniş spektrumlu enzimler ve karbapenemazlar diye bir sınıflama yaptım. Dar spektrumlu enzimler ile III-IV. kuşak sefalosporinleri ve karbapenemleri hidroliz edemeyen enzimler kastedilmektedir. Geniş spektrumlu enzimler sadece karbapenemleri hidroliz edemez ve karbapenemazlar da adından anlaşılacağı gibi karbapenemleri de hidroliz eden enzimlerdir. Son ayların en popüler beta-laktamazı olan NDM-1 (New Delhi Metallo-beta-laktamazı) de bunlardan biridir. Bu enzim bir karbapenemazdır ve aztreonam hariç tüm beta-laktamları -karbapenemler de dâhil- hidroliz eder. Bu yazı NDM-1 in öyküsünü kısaca hatırlamayı amaçlamaktadır.

Öykü, Hint asıllı bir İsveç vatandaşının 2007 yılında Hindistan'a yaptığı bir ziyareti ile başlar. Hasta, ziyareti esnasında kalça bölgesinde bir apse gelişmesi dolayısıyla ameliyat edilir ve uzun süre hastanelerde kalır. Bu hasta İsveç'e döndüğünde idrar yolundan çok dirençli bir bakteri (*Klebsiella pneumoniae*) ürer. Yapılan moleküler çalışmalar bu bakteride daha sonradan NDM-1 ismi verilen mevcut antibiyotiklerin çoğunu parçalayıp etkisiz kılan bir enzimin varlığını gösterir (Yong et al. 2009). 2010 yılının ilk yarısında aynı direnç mekanizmasını taşıyan farklı barsak bakterileri ABD ve İngiltere'de tespit edilmiştir (2010). En önemli ayrıntı, kuşkusuz hastaların önemli bir kısmının Hindistan'a seyahat öykülerinin olmasıdır (Kumarasamy et al. 2010). Tüm bu veriler NDM-1'in ilk ortaya çıktığı yerin Hindistan olabileceğini düşündürmektedir. Yani NDM-1 kodlayan genin buradan yayıldığını söyleyebiliriz. NDM-1 hemen çoğu kez barsak bakterileri arasında doğrudan yayılabilme özelliğine sahip (conjugative) plazmidler üzerinde kodlanmaktadır. Bu iki özellik -yani doğrudan yayılabilen plazmid ve barsak bakterileri arasında yayılan plazmid demek- bu direnç mekanizmasının süratle yayılacağı ve bir pandemi yapacağı öngörüsüne neden olmaktadır (Rolain et al. 2010). Nitekim kısa sürede Avustralya, Ortadoğu (Uman) ve Afrika'da (Kenya) NDM-1 yapan bakteriler tespit edilmiştir (Poirel, Revathi et al. 2010; Poirel, Al Maskari et al. 2010; Poirel, Lagrutta, Taylor, Pham & Nordmann 2010).

Binden fazla beta-laktamaz tanımlanmış olmasına rağmen, bunların çok azı karbapenemazdır. NDM-1 ile aynı yapısal özelliği gösteren IMP ve VIM gibi karbapenemazlar vardır. Bunlardan özellikle VIM türevleri ülkemizde de görülmesi açısından önemlidir (Bahar et

al. 2004; Gacar et al. 2005). VIM türü karbapenemazlar başlangıçta *Pseudomonas aeruginosa*'da tespit edilmiştir (Lauretti et al. 1999). Maalesef ilerleyen yıllarda VIM türleri de kendiliğinden yayılan plazmidler üzerine atlayarak barsak bakterileri arasında yayılma özelliği kazanmıştır (Miriagou et al. 2003; Gacar et al. 2005; Rodriguez-Martinez et al. 2010). Yani VIM türü karbapenemazlar da toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak yayılma potansiyeli gösterir. Yani NDM-1, türünün ilk örneği değildir ancak gene de önemli bir mekanizmadır. Maalesef, beta-laktamazlar çoğalmakta ve yayılmaktadır. Antibiyotik direncinin yaygınlaşmasında en önemli faktör antibiyotiklerin yaygın ve çoğu kez de yanlış ve gereksiz kullanılarak mikro-kozmozda bozduğumuz dengelerdir. Kısacası meydanı daha dirençli olan bakterilere bırakmaktayız diyebiliriz ki bu gidişat antibiyotiklerin devre dışı kalacağı günlerin habercisidir. Yapılması gereken şey, bozduğumuz dengeleri kendi halinde bir onarım sürecine bırakabilmektir. Sloganımız "dirençli bakterileri öldürmek" değil "duyarlı bakterileri korumak" olmalıdır. Enfeksiyonları engellemek, azaltmak ve gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımını ortadan kaldırmak, bu anlamda mikro-kozmozda taşların yerine oturmasını sağlayabilir.

Kaynaklar

2010. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 59(24), 750.

Bahar, G. et al., 2004. Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(1), 282-283.

Gacar, G.G. et al., 2005. Genetic and enzymatic properties of metallo-beta-lactamase VIM-5 from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(10), 4400-4403.

Kumarasamy, K.K. et al., 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(9), 597-602.

Lauretti, L. et al., 1999. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7), 1584-1590.

Miriagou, V. et al., 2003. *Escherichia coli* with a self-transferable, multiresistant plasmid coding for metallo-beta-lactamase VIM-1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(1), 395-397.

Poirel, L., Al Maskari, Z. et al., 2010. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in the Sultanate of Oman. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098539> [Accessed December 4, 2010].

Antibiyotik direncinin yaygınlaşmasında en önemli faktör antibiyotiklerin yaygın ve çoğu kez de yanlış ve gereksiz kullanılarak mikro-kozmozda bozduğumuz dengelerdir. Kısacası meydanı daha dirençli olan bakterilere bırakmaktayız diyebiliriz ki bu gidişat antibiyotiklerin devre dışı kalacağı günlerin habercisidir. Yapılması gereken şey, bozduğumuz dengeleri kendi halinde bir onarım sürecine bırakabilmektir. Sloganımız "dirençli bakterileri öldürmek" değil "duyarlı bakterileri korumak" olmalıdır.

[nih.gov/pubmed/21098539](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098539) [Accessed December 4, 2010].

Poirel, L., Lagrutta, E., Taylor, P., Pham, J. & Nordmann, P., 2010. Emergence of metallo-beta-lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(11), 4914-4916.

Poirel, L., Revathi, G. et al., 2010. Detection of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Kenya. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115785> [Accessed December 4, 2010].

Rodriguez-Martinez, J. et al., 2010. VIM-19, a metallo-beta-lactamase with increased carbapenemase activity from *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(1), 471-476.

Rolain, J.M., Parola, P. & Cornaglia, G., 2010. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 16(12), 1699-1701.

Yong, D. et al., 2009. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-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*, 53(12), 5046-5054.