

# Enterobacteriaceae Ailesi'nin Beta-laktam Direnç Fenotipleri

Nevriye GÖNÜLLÜ(\*)

(\*) İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul

## ÖZET

Son 10 yılda Enterobacteriaceae ailesi üyelerinde beta-laktamlara direnç çok artmıştır. Bu derlemede Enterobacteriaceae türlerinde rastlanılan ve son yıllarda gündeme gelen, en önemli direnç fenotipleri açıklanmıştır. Beta-laktam direnç fenotiplerinin tanınması yeni çıkabilecek direnç mekanizmalarının tanımlanmasına ve beta-laktam direnç epidemiyolojisinin bilinmesine imkan tanıyacaktır. Penisilinazlar, inhibitörlere dirençli fenotipler, dereprese mutantların antibiyotik direnç paternleri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz fenotipin özellikleri, Enterobacteriaceae türleri gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Enterobacteriaceae, beta-laktam direnç fenotipleri, beta-laktamazlar

## SUMMARY

Beta-lactam Resistance Phenotypes of Enterobacteriaceae

Within the last 10 years, beta-lactam resistance have emerged among Enterobacteriaceae. In this paper, we focus on some of the beta-lactam resistance phenotypes of Enterobacteriaceae that have emerged recently. The knowledge of these phenotypes may help to detect novel beta-lactam resistance mechanisms and their epidemiological features. Penicillinases, inhibitor-resistant penicillinases, cephalosporinases, extended spectrum beta-lactamases phenotypes features were analysed taken account on the diversity of Enterobacteriaceae.

Key words: Enterobacteriaceae, beta-lactam resistance phenotypes, beta-lactamases

## GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesinde bir çok tür bulunmaktadır. 1997'de bu ailede 139 tür olduğu açıklanmış ancak klinik örneklerde bugüne kadar sadece 20 türe rastlanmıştır (1). Tüm bu türlerin antibiyotiklere duyarlılıkları doğal olarak birbirlerinden çok farklıdır. Antibiyotiklerin bakterilere etkisi konusunda yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlar, bir suşun beta-laktamlara karşı duyarlılığının temel olarak üç faktöre bağlı olduğunu göstermektedir. Bu faktörler antibiyotiğe karşı bakteri hücre duvarının geçirgenliği, doğal veya kazanılmış bir beta-laktamazın salgılanması, antibiyotiğin hedefi olan penisilin bağlayan proteinlere afinitesidir (2). Antibiyotiklere duyarlılık deneylerinin yorumlanmasında, antibiyotiklerin kimyasal yapısının ve etki mekanizmasının, bunlara karşı direnç mekanizmalarının ve fenotipik direnç paternlerinin, bakterilerde türlere göre değişen in-

trinsik direncin dikkate alınmasını gerektirmektedir. Bir suşun çeşitli beta-laktamlara karşı duyarlılığının bilinmesi, suşun beta-laktam direnç fenotipinin ve taşıdığı direnç mekanizmalarının tanımlanmasına imkan sağlamaktadır. Direnç mekanizmaları türlerde doğal olarak bulunabilmekte veya farklı genetik değişiklikler (plazmidler, transpozonlar, mutasyonlar) sonucunda kazanılmış olabilmektedir. Bu bakımdan rutin laboratuvarında bir antibiyotiğin seçimi, antibiyotiklere duyarlılık deneylerinde duyarlı ve dirençli fenotiplerin ayırımının çok iyi yapılmasını gerektirmektedir (3). Antibiyotiklere duyarlılık deneyi zaman zaman bakterinin doğru tanımlanması için de kullanılmaktadır. Örneğin, 10 µg kolistin diski ile *Pseudomonas* türleri daima duyarlı, *Ralstonia pickettii* ise daima dirençlidir. Bilindiği gibi enterobakteriler doğal olarak penisilinlere azalmış olan duvar permeabilitesinden dolayı dirençlidirler. Bu bakterilerin fenotipleri aşağıda belirtilen penisilin grubu an-

tibiyotiklere, sefalosporinlere, monobaktamlara ve karbapeneme duyarlılıklarına göre belirlenir (4):

- Aminopenisilinler, tek başına (ampisilin, amoksisilin) veya beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon şeklinde (amoksisilin-klavulanik asit),
- Karboksipenisilinler, tek başına (tikarsilin) veya beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon şeklinde (tikarsilin-klavulanik asit),
- Üreidopenisilinler (mezlosilin, piperasilin),
- Birinci kuşak sefalosporinler (sefalotin, sefaleksim),
- İkinci kuşak sefalosporinler (sefuroksim, sefamandol),
- Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson),
- Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom),
- Sefamisinler (sefoksitin, moksalaktam),
- Monobaktamlar (aztreonam),
- Karbapenemler (imipenem, meropenem).

#### DUYARLI FENOTİPLER

Duyarlı enterik bakteriler, fenotiplerine göre dört gruba ayrılabilir:

1. Grup: Doğal olarak tüm beta-laktamlara duyarlı türler

Bu grubun içerisinde *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri bulunur. *E.coli* ve *Shigella* türleri çok düşük düzeyde kromozomal bir sefalosporinaz salgılamaktadır ancak bu beta-laktamaz aminopenisilinlerin, karboksipenisilinlerin ve sefalosporinlerin klinik etkinliklerini yok etmedikleri için, pratikte doğal olarak beta-laktamaz salgılamadıkları kabul edilmektedir (4).

2. Grup: Amino ve karboksipenisilinlere doğal olarak dirençli, diğer beta-laktamlara duyarlı türler

Bu grubun üyeleri *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve pratikte daha az sıklıkla rastlanılan *Escherichia hermannii*'dir. Doğal olarak ve düşük düzeyde salgıladıkları kromozomal beta-laktamaz, penisilinleri ve bazı sefalosporinleri inaktive etmektedir. Salgılanan beta-laktamaz *K.pneumoniae*'de SHV tipidir, diğer bakterilerde ise türe spesifiktir. Bu beta-laktamazlar klavulanik asit veya sulbaktam ile

inhibe olmaktadır ve antibiyotiklere duyarlılık deneylerinde suşlar ampisilin-sulbaktama, amoksisilin-klavulanik asite ve tikarsilin-klavulanik asite duyarlıdır (5).

3. Grup: Aminopenisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençli, karboksipenisilinlere ve diğer beta-laktamlara duyarlı türler

Bu grubun içinde *Enterobacter* (*E.cloacae*, *E.aerogenes*, *E.agglomerans*), *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* ve *Providencia* (*P.stuartii*, *P.rettgeri*) türleri bulunur. Bu grubun ortak özelliği, doğal olarak salgılanan ve sefalosporinleri inaktive eden sınıf I Richmond kromozomal beta-laktamaz (sefalosporinaz) salgılamalarıdır. Karboksipenisilinler, üreido-penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam ve imipenem bu sefalosporinazdan az etkilenir. Bu beta-laktamaz klavulanik asit veya sulbaktam ile inhibe olmamakta ve suşlar amoksisilin-klavulanik asite ve ampisilin-sulbaktama dirençlidirler(6).

Bu grupta bulunan türler ikinci kuşak sefalosporinlere (sefuroksim ve sefamandol) ve sefamisinlere (sefoksitin) karşı duyarlılıklarına göre üç altgruba ayrılmaktadır:

1. altgrup: Sefuroksime, sefamandole ve sefoksitine duyarlı türler: *E.agglomerans*, *Hafnia alvei*, *P.rettgeri* ve *P.stuartii*.

2. altgrup: Bu altgrupta bulunan *S.marcescens*, sefamandole ve sefuroksime dirençli, sefoksitine ise orta duyarlıdır.

3. altgrup: Bu altgrupta bulunan türler sefoksitine göre, sefamandole daha duyarlıdır. *M. morganii* sefamandole, sefuroksimden ve sefoksitinden daha duyarlıdır. *E.cloacae*, *E.aerogenes* ve *C.freundii* ise sefamandole ve sefuroksime duyarlı, sefoksitine dirençlidir (4).

Özel bir fenotipi olan *Proteus vulgaris* ve *Proteus penneri*'yi dördüncü bir altgrupta sınıflandırabiliriz. Bu türler sefoksitine duyarlı, sefamandole orta duyarlı ve sefuroksime dirençlidir. Doğal olarak salgılanan ve Bush 2. grubuna ait bu beta-laktamaz, sefamandol ve sefuroksimi inaktive ettiği için sefuroksimaz adını taşır. Yukarıda anlatılan diğer üç alt grubun beta-laktamazlarından farklı olarak, bu beta-lakta-

maz klavulanik asit ve sulbaktam ile inhibe olur ve kloksasilinden etkilenmez (4).

Bu grubun içerisinde bulunan bakterilerin salgıladıkları kromozomal beta-laktamaz indükle-nebilme özelliğindedir. Antibiyotiklere duyarlılık deneylerinde sefoksitin veya imipenem gibi güçlü bir beta-laktamaz indükleyicisinin yanına aztreonam veya üçüncü kuşak bir sefalosporin diski yerleştirildiğinde, zayıf olanın inhibisyon zonunun güçlü indükleyici tarafından kesintiye uğratıldığı görülür. Bu durum, birinci antibiyotiğin aktivitesinin ikinci antibiyotik tarafından inhibe edildiğinin işaretidir (6).

### DİRENÇLİ FENOTİPLER

Enterobacteriaceae ailesinin dirençli suşlarının en sık rastlanılan fenotipi, penisilinaz fenotipidir. Bu fenotip TEM-1, 2 veya SHV-1 beta-laktamazlarına bağlıdır (7). Daha az sıklıkla rastlanılan bir başka fenotip, dereprese mutantların kromozomal sefalosporinazların aşırı üretimine bağlıdır. 1980'den itibaren *K.pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) fenotipi de bildirilmeye başlanmıştır. Daha az sıklıkla rastlanan fenotipler: nadir beta-laktamazlar, duvar permeabilitesinin azalması ve dış membran proteinlerinin değişikliğe uğraması ile meydana gelen fenotiplerdir (4).

Yukarıda anlatılan "Duyarlı Fenotipler" bölümünde, üç grubun herbirine ait en sık rastlanılan dirençli fenotiplerin özellikleri aşağıda özetlenmiştir:

#### 1. Grup: Yüksek düzeyde penisilinaz üreten fenotip

Yüksek düzeyde penisilinaz salgılayan suşlar, amino ve karboksipenisilinlere karşı dirençlidir [minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) >512 µg/ml, sıklıkla ≥2048 µg/ml]; amino veya karboksipenisilinlerin ve beta-laktamaz inhibitörlerin kombinasyonlarına karşı duyarlıdır; 1. ve 2. kuşak sefalosporinlerin ve aztreonamın aktivitesi değişik derecelerde etkilenmiştir; 3. kuşak sefalosporinlerin, aztreonamın, sefoksitin ve imipeneminin aktivitesi etkilenmemiştir (4).

#### Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten fenotip

*E.coli*, *P.mirabilis* ve *Salmonella* türlerinde bildirilmiştir ve özellikleri 2. grubun bakterilerinde anlatılmıştır (4).

mıştır (4).

#### İnhibitörlere dirençli (Inhibitor Resistant TEM, IRT) fenotip

Bu fenotip ilk olarak 1989'da Fransa'da ve daha sonra İspanya'da, *E.coli* suşlarında bildirilmiştir. Bu grupta bulunan TEM-30, TEM-41, TEM-44, TEM-45 beta-laktamazları, TEM-1 beta-laktamazın nokta mutasyonları ile oluşmuştur. Suşlar amoksisilin veya tikarsilin ve klavulanik asit kombinasyonlarına karşı dirençlidir, üreidopenisilinlere ise duyarlıdır. Penisilinaz fenotipinden farklı olarak, bu fenotipte 1. ve 2. kuşak sefalosporinler etkilidir.

#### Dereprese mutant (aşırı sefalosporinaz üretimi) fenotipi

Bu fenotip AmpC geni tarafından kodlanan ve bir mutasyon sonucunda kromozomal beta-laktamazın aşırı üretilmesi sonucunda oluşur. Kromozomal sefalosporinaz, C beta-laktamazların sınıfında gruplandırılır ve klavulanik asit ile inhibe olmaz. *K.pneumoniae*, *E.coli* ve *Salmonella* türlerinde plasmid kaynaklı sınıf C beta-laktamazları bildiren çalışmalar vardır, ancak *Enterobacter* veya *Serratia* türlerinin salgıladıkları sefalosporinazdan farklı olarak, bu beta-laktamaz indüklenebilir olmamasıyla ayırtedilir. Bu suşlar karboksi ve üreidopenisilinlere, aminopenisilinlerin ve klavulanik asit kombinasyonlarına, 1., 2., ve 3. kuşak sefalosporinlere, sefoksitine karşı dirençli, sefepime, sefpiroma ve imipeneme ise duyarlıdır. Sefepimin ve sefpiromun en önemli özelliği, yüksek miktarda salgılanan AmpC beta-laktamazların varlığında az hidrolize olmasıdır (4, 8).

#### Fenotiplerin bulunma sıklığı

Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 1996-1998 yılları arasında Fransa'da 1072 *P.mirabilis* suşunda %78.3 penisilinaz, %7.5 IRT, %14.2 ise GSBL fenotipine rastlanmıştır (9). Hastanemizdeki izole edilen *E.coli* suşların %14'ünde GSBL fenotipi saptanmıştır (10). Plazmidik sefalosporinazların epidemiyolojisi henüz çok iyi bilinmemektedir.

#### 2. Grup

##### Yüksek düzeyde penisilinaz üreten fenotip

Bu grupta bulunan mikroorganizmalar doğal olarak

amino ve karboksipenisilinlere dirençlidir. Bu fenotipinin özellikleri aşağıda sıralanmıştır: amino ve karboksipenisilinlere direnç düzeyi çok yüksektir (MİK  $\geq 2048$   $\mu\text{g/ml}$ ); duyarlı fenotipinde MİK düzeyi ise  $\leq 512$   $\mu\text{g/ml}$  altındadır; penisilinlerin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin) ve beta-laktamaz inhibitörleri ile olan kombinasyonların, üreidopenisilinlerin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinlerin aktivitesi azalmıştır; sefoksitin, 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam, imipenemin aktivitelerinde değişiklik yoktur (4, 11).

#### GSBL üreten fenotip

Bu fenotip ilk defa *K.pneumoniae*'de belirlenmiştir. Bu beta-laktamazlar TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamazlarından türemişlerdir ve klavulanik asit ile inhibe olurlar. 3. kuşak sefalosporinler veya aztreonam (30  $\mu\text{g}$ ) ile klavulanik asit (10 $\mu\text{g}$ ) içeren diskler arasında sinerji testi 30 mm'de pozitifdir. Sefalosporinlerin veya aztreonamın zon çapında klavulanik asit tarafında bir genişleme oluşmaktadır. Direnç düzeyi çok yüksek olduğunda (zon çapı < 10 mm), diskler 20 mm'ye kadar yaklaştırılarak, test tekrarlanabilir (8). Bu fenotipin özellikleri 1. ve 2. grubun bakterileri için aynıdır ve aşağıda sıralanmıştır: amino, karboksi, üreidopenisilinlere, 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere karşı yüksek düzeyde direnç; 3. kuşak sefalosporinlerin, sefepimin, sefpiromun, aztreonamın aktivitelerinde azalma; sefamisinlerin ve imipenemin aktiviteleri değişmiştir. GSBL fenotipinin, sefotaksim (CTX), seftazidim (CAZ) ve aztreonam (ATM)'in direnç düzeylerine göre dört farklı tipleri görülebilmektedir:

- CTX fenotipi-Sefotaksime, seftazidime ve aztreonama karşı MİK değerleri birbirlerine çok yakındır (örn. TEM-3, SHV-2).

- CAZ a-Bu fenotipinde seftazidimine karşı direnç düzeyi diğer iki antibiyotiğe göre daha yüksektir (örn. TEM-7).

- CAZ b-Seftazidime ve aztreonama karşı direnç düzeyi daha yüksektir (örn. TEM-5, SHV-4, SHV-5)

- ATM fenotipi-Aztreonama karşı MİK değeri, seftazidimin ve sefotaksimin MİK değerlerine göre daha yüksektir (12, 13). Dünyanın farklı bölgelerinde ve tüm Enterobacteriaceae ailesinin üyelerinde (örn.

*K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *E.coli*, *S.typhimurium*, *P.mirabilis*) çok çeşitli GSBL'ler izole edilmiştir. Örneğin, CTX-M-1/MEN-1, PER-1, PER-2, VEB-1, Toho-1/2 beta-laktamazları, TEM veya SHV derive-leri ile az homoloji göstermektedir (14, 15).

*K.oxytoca*'da kromozomal beta-laktamazı aşırı üreten fenotip

1980'den itibaren izole edilmeye başlanılmıştır ve türe spesifik kromozomal beta-laktamazın mutasyonlarına bağlıdır. Bu bakterilerin dirençli fenotipleri amino, karboksi ve üreidopenisilinlere dirençlidir; 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere, seftriaksona ve aztreonama karşı dirençli; sefotaksim, seftazidime ve sefoksitine duyarlıdır; seftriakson veya aztreonam ve klavulanik asit diskleri arasında kromozomal beta-laktamaza bağlı sinerji vardır, ancak GSBL fenotipinde görülen sinerjiden farklı olarak, daha az belirgindir (4, 16).

*K.pneumoniae* suşlarında sefamisinlere dirençli fenotipler

Son yıllarda, özellikle hastane kökenli *K.pneumoniae* suşlarında, sefamisinlere dirençli fenotipler artan sıklıkla izole edilmeye başlanılmıştır. Bu suşlar 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere dirençlidir; üreidopenisilinlere ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı duyarlılıkları azalmıştır; başka antibiyotiklere karşı da kombine direnç görülmektedir (kinolonlar, kloramfenikol, siklinler, trimetoprim). Bu fenotipin nedeni, dış membranın proteinlerinin ekspresyonunun azalmasına bağlıdır (4). Özellikle hastane infeksiyonu etkeni olan *K.pneumoniae* suşları, *E.cloacae*, *C.freundii* veya *P.aeruginosa*'nın kromozomal sefalosporinaza benzer bir beta-laktamaz oluşturmaktadır ancak bu beta-laktamaz plazmidik kaynaklıdır ve suşlar imipenem dışında, tüm beta-laktamlara dirençlidir. (17, 18).

*K.pneumoniae*'de imipeneme dirençli fenotip

Dış membranın geçirgenliğinin azalması ile birlikte, plazmidik sefalosporinaz (ACT-1) veya GSBL kombinasyonu olduğu durumlarda bildirilmiştir (19, 20).

Fenotiplerin bulunma sıklıkları

Yapılan çalışmalarda dirençli *K.pneumoniae* suşlarının en sık rastlanan fenotipleri, yüksek düzeyde pe-

nisilnaz üreten ve GSBL oluşturan fenotipleridir. Sefamisinlere dirençli fenotipi, penisilnaz ve GSBL ile beraber %20 oranında bulunmuştur. *K.oxytoca* suşlarında kromozomal beta-laktamazın aşırı üretimi, hastane kökenli suşlarında %10 oranında rastlanmıştır (4, 14). Hastanemizde GSBL oranı, *K.pneumoniae*'de %48 olarak bulunmuştur(10).

### 3. Grup

Yüksek düzeyde penisilnaz üreten fenotip

Bu grupta bulunan türler doğal olarak amino ve karboksipenisilinlere ve 1.ci kuşak sefalosporinlere karşı dirençlidir; 3. kuşak sefalosporinlere ve sefamisinlere duyarlıdır (4).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten fenotip

Bu fenotip en çok *E.aerogenes*, *E.cloacae*, *S.marcescens* türlerinde görülmektedir ve suşlar karboksi ve üreidopenisilinlere dirençlidir; 3. kuşak sefalosporinlerin ve aztreonamın aktivitelerinde azalma varken, sefamisinlerin ve imipenemin aktivitelerinde değişiklik yoktur (4).

Aşırı sefalosporinaz üreten (dereprese mutant) fenotip

Son yıllarda hastanelerde 3.kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacter* (*E.cloacae*), *C.freundii*, *S.marcescens* ve *M.morganii* suşları izole edilmeye başlanılmıştır. Bu bakteriler doğal olarak indüklenebilir kromozomal bir sefalosporinaz salgılamaktadır. Aşırı sefalosporinaz üreten fenotip, kromozomal bir mutasyon sonucunda oluşur (4, 8). Bu fenotipin özellikleri aşağıda sıralanmıştır: karboksi ve üreidopenisilinlerin, 2. kuşak sefalosporinlerin, latamoksefin ve aztreonamın aktiviteleri değişik derecelerde etkilenmiştir; *M.morganii*, karboksipenisilinlere ve latamoksefe duyarlıdır. *S.marcescens* latamoksefe, seftazidime ve aztreonama duyarlıdır. *E.cloacae* ve *C.freundii*, bu beta-laktamlara dirençli, imipeneme ise duyarlıdır. *E.cloacae*, *C.freundii*, *M.morganii*'de aşırı sefalosporinaz üretimi tek başına, *S.marcescens*'de ise, ek olarak dış membran proteinlerin değişiklikleri de kombine olarak bulunmaktadır. Yüksek düzeyde penisilnaz üretimi ile aşırı sefalosporinaz üretimi birlikte görülebilmekte-

dir. Bu suşlar sadece imipeneme duyarlıdır (21, 22).

GSBL ve dereprese mutant fenotiplerin ayırımı, bir sefamisin ailesinin üyesi olan latamoksefin aktivitesine göre yapılabilir. Latamoksef GSBL fenotipinde etkilidir, dereprese mutantlarda ise etkisizdir. İkinci bir ayırım kriteri ise, 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam ve klavulanik asit sinerji testi GSBL üreten suşlarda pozitif, dereprese mutantlarda ise negatiftir. Bu test 300µg/ml oksasisilin içeren besiyerinde de yapılabilmektedir. Oksasilin ile sefalosporinaz aktivitesinin inhibe olması, penisilnaz ve GSBL tipi beta-laktamazların etkisinin daha iyi görülmesini sağlamaktadır (4, 8).

Dış membran proteinlerin değişikliklerine bağlı direnç fenotipleri

*E.cloacae* ve *S.marcescens* suşlarında dış membran proteinlerinin değişikliklerine bağlı direnç fenotipleri görülebilmektedir. Suşlar latamoksef ve sefotaksim karşı dirençlidir. Kinolonlar, kloram-fenikol, siklinler ve trimetoprim karşı kombine direnç bulunabilmektedir (21).

Fenotiplerin bulunma sıklıkları

*E.cloacae* suşlarında duyarlı fenotipler %55-65 oranında, *S.marcescens*'de ise %25-35 oranında bildirilmiştir; penisilnaz üretimine *E.cloacae* suşlarında %10, *S.marcescens*'de ise %40 oranında rastlanmaktadır; dereprese mutant fenotipi *E.cloacae*'de %20, *S. marcescens*'te %30 oranında bulunmuştur. 1980'den sonra, dereprese mutantların bulunma sıklığı çok artmıştır (4, 8, 23).

Antibiyotiklere duyarlılık deneylerinin sonuçlarının yorumu ve direnç fenotiplerin bilinmesi, yeni oluşacak direnç mekanizmaların ve nadir rastlanan direnç fenotiplerin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Direnç mekanizmaların tanınması, bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisinin başarılı olması ve epidemiyolojik çalışmalar için gerekli bir unsurdur.

### KAYNAKLAR

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. p 172, 5th ed Lippincott, Philadelphia (1997).

2. Sykes RB, Matthew M: The beta-lactamases of Gram negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 27: 437 (1976).
3. Courvalin P: Interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests. Molecular analysis and therapeutic interpretation of in vitro tests to improve antibiotic therapy. *ASM News* 58: 368 (1992).
4. Jarlier V, Nordmann P: Entérobactéries et beta-lactamines. " J Freney, F Renaud, W Hansen, C Bollet (eds): Précis de Bacteriologie Clinique", p 649, Éditions ESKA, Paris (2000).
5. Labia RC, Fabre C, Masson JM, Berthelemy M: Klebsiella pneumoniae strains moderately resistant to ampicillin and carbenicillin: characterization of a new beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 5: 375 (1979).
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1211(1995).
7. Livermore DM: Beta-lactamases mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl. D): 25 (1998).
8. Nordmann P: Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 27 (Suppl. 1): 100 (1998).
9. Chanal C, Bonet R, De Champs C, Sirot D, Labia R, Sirot J: Prevalence of beta-lactamases among 1072 clinical strains of Proteus mirabilis: a 2-year survey in a French hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1930 (2000).
10. Büllüç M, Gürol Y, Bal Ç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 33: 31 (2003).
11. Petit A, Bouslama HBY, Sofer L, Labia R: Characterization of chromosomally encoded penicillinases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 29: 629 (1992).
12. Hart CA, Percival A: Resistance to cephalosporins among gentamicin-resistant Klebsiellae. *J Antimicrob Chemother* 9: 275 (1982).
13. Jacoby GA, Carreras I: Activities of beta-lactam antibiotics against Escherichia coli strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 858 (1990).
14. Bauernfeind A, Stemplinger R, Jungwirth R, Mangold P, Amann S, Akalın E, Anđ Ö, Bal Ç, Casellas JM: Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2 which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 616 (1996).
15. Poirel L, Naas T, Guibert M, Chaibi EB, Labia R, Nordmann P: Molecular and biochemical characterization of VEB-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase encoded by and Escherichia coli integron gene. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 573 (1999).
16. Fournier B, Lu CY, Lagrange PH, Krishnamoorthy R, Philippon A: Point mutations in the Pribnow box, the molecular basis of beta-lactamase overproduction in Klebsiella oxytoca. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1365 (1995).
17. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA: Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino and a methoxy beta-lactams in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2200 (1990).
18. Bauernfeind A, Stemplinger R, Jungwirth R, Wilhelm R, Chong Y: Comparative characterization of the cephalosporinase blaCMY-1 gene and its relationship with other beta-lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 1926 (1996).
19. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Progan SJ, Rahal JJ, Bush K: Imipenem resistance in Klebsiella pneumoniae is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 563 (1997).
20. Ardanuy C, Linares MA, Dominguez MA, Hernandez-Alles S, Benedi VC, Martinez L: Outer membrane profiles of clonally related Klebsiella pneumoniae isolates from clinical samples and activities of cephalosporins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1636 (1998).
21. Gutmann L, Chabbert YA: Different mechanisms of resistance to latamoxef (moxalactam) in Serratia marcescens. *J Antimicrob Chemother* 13: 15 (1984).
22. Werner V, Sanders CC, Sanders WE, Goering RV: Role of beta-lactamase and outer membrane proteins in multiple beta-lactam resistance of Enterobacter cloacae. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 455 (1985).
23. Sirot DL, Goldstein CJ, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez R, Quentin-Noury C: Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1677 (1992).