
β-Laktamazların Sınıflandırılması

Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

β-Laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları içinde en önemli olanı, β-laktamaz enzimleri tarafından ilacın inaktive edilmesidir. Artan sayıları nedeniyle bu enzimlerin sınıflandırılmaları gerekmiş ve farklı araştırmacılar tarafından belirli zamanlarda çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlardan sonuncusu, Bush, Jacoby ve Medeiros'un 1995 yılında yaptığı fonksiyonel sınıflandırma şemasıdır. Son yıllarda bir çok β-laktamazın amino asit veya nükleotid dizilerinin tanımlanması ile birlikte dört moleküler sınıf belirlenmiş, β-laktamazların fonksiyonel özellikleri ile bu moleküler sınıflar arasında da ilişki kurulmuştur. Bu yazıda β-laktamazların sınıflandırılmalarında kullanılan parametrelerden kısaca söz edilmiş ve en son sınıflandırma şeması özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : β -Laktamaz, Sınıflandırma.

SUMMARY

Classification of β-Lactamases

The most frequent cause of resistance to β-lactam antibiotics in bacteria is the hydrolysis of these compounds by β-lactamases. Their increase in number has necessitated their classification which was attempted by numerous investigators. The most recent among these is the Bush-Jacoby-Medeiros classification scheme in 1995 which is based on functional characteristics. Amino acid or nucleotide sequences of β-lactamases are increasingly being identified and four molecular classes have been proposed to date. In the latest scheme, functional characteristics of these enzymes have been correlated with their molecular structure. In this review, some of the criteria used for the classification of β-lactamases is reviewed and the most recent classification scheme has been outlined.

Key Words : β-Lactamase, Classification.

β-Laktamaz enzimleri ile inaktivasyon, β-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en sık gözlenen mekanizmadır (1,2). İlk olarak 1940'larda *E. coli*'den β-laktamazın elde edilmesinden 1960'lara kadar olan sürede daha çok stafilokokların β-laktamazları ilgi çekmiş, 1960'lı yıllardan sonra ise semisentetik penisilinlerden metisilin ve ampisilin, sefalosporinlerden de sefaloridin ve sefalotin geliştirilmesi ile birlikte gram negatif bakterilerin β-laktamazları dikkat çekmeye başlamıştır (2). Bu, söz konusu antibiyotiklere stafilokokların duyarlı olmasına karşın gram negatif bakterilerin direnç geliştirmesi ve bu direncin plazmid kontrolünde sentezlenen β-laktamazlar nedeniyle kısa sürede yayılmasının bir sonucudur (2).

β-Laktamazların sayılarının artması, bunlar için çeşitli sınıflandırmalar yapılmasına yol açmıştır. Bu derleme yazıda β-laktamazlar için yapılan çeşitli sınıflandırmalardan söz edilecek ve bunlar için verilen son sınıflandırma şeması özetlenecektir.

β-Laktamazların Sınıflandırmaları

1940 yılında Abraham ve Chain'in bildirdikleri penisilnaz ile birlikte β-laktamazların ilk sınıflandırması yapılmıştır. Bundan sonra yapılan ve kabul gören ilk sınıflandırma, Sawai ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma olmuştur. Sawai, 1968 yılında enzimleri penisilnaz ve sefalosporinaz olarak ayırmış, ayrıca antiserum ile reaksiyonu da buna eklemiştir (3). Richmond ve Sykes ise 1973 yılında yaptıkları sınıflandırmada o güne değin bilinen tüm gram negatif bakteri β-laktamazlarını substrat profillerine göre 5 grupta toplamıştır (2-4). Daha sonra Matthew özgül β-laktamazların "isoelectric focusing" (IEF) ile tanımlanacağını gösterdikten sonra 1976'da bu şema Sykes ve Matthew tarafından tekrar düzenlenmiştir (3,5). 1981'de Mitsunashi ve Inoue'nun yaptığı sınıflamada "sefuroksimi hidroliz eden β-laktamazlar" kategorisi de eklenmiştir. 1989'da Bush tarafından önerilen gruplamada tüm bakterilerin β-laktamazları yer almış ve ilk kez substrat ve inhibitör özellikleri moleküler yapı ile ilişkilendirilmiştir (6-8).

Moleküler yapı ile ilgili sınıflandırma ilk kez 1980 yılında Ambler tarafından yapılmış, Class C sefalosporinazlar 1981 yılında Jaurin ve Grundstrom tarafından tanımlanmıştır. Oksasilini hidroliz eden Class D enzimler ise 1980'lerin sonunda diğer serin enzimlerinden ayrılmıştır (6).

β-Laktamazların Sınıflandırılmasında Kullanılan Kriterler

Bugüne değin, daha çok biyokimyasal ve genetik temele dayanan çeşitli parametreler β-laktamazların tiplendirilmesi için kullanılmıştır. Bunlar içinde en önemli kriterlerden biri, substrat profilleri olmuştur (4,6). Bundan başka inhibisyon profilleri ve fiziksel özellikleri de sınıflama için kullanılmaktadır. Tiplendirilebilmesi için tanımlanacak enzimin tek bir β-laktamaz aktivitesine sahip olması gerekmektedir (6). Ancak, bu giderek güçleşmektedir çünkü dirençli bakterilerin bir çoğunda kromozomal enzimlerin yanında birden fazla β-laktamaz saptanmaktadır (6). Bu, β-laktam antibiyotiklere direncin çok yüksek olduğu ülkemizde de gözlenen bir durumdur (9). Bu gibi durumlarda enzimlerin önce saflaştırılmaları gerekmektedir (4).

Substrat Profili

Substrat profili, β-laktamazların sınıflandırılması ve tanımlanması için kullanılan birinci parametredir ve enzimin çeşitli β-laktam antibiyotikleri hidroliz etme aktivitesini göstermektedir (10). Her β-laktamaz enzimi için Vmax (maksimum hidroliz hızı) ve Km (bağlanma afinitesi) değerleri çeşitli yöntemler ile saptanır, bunlardan en çok tercih edileni, spektrofotometrik yöntemdir (10). Vmax, substrat profillerinde kıyaslamada tercih edilen parametredir (6,11,12). Kıyaslamalı substrat profilleri için bazı β-laktam antibiyotikler referans olarak seçilmiştir. Penisilinlerden benzilpenisilin, ampisilin, karbenisilin ve kloksasilin, çeşitli penisilnazlar ve geniş spektrumlu β-laktamazlar arasında ayırım yapılabilmesi için seçilmiştir. Sefalosporinler için sefaloridin referans olarak seçilmiş, kıyaslama için buna sefalotin eklenmiştir. Bir çok β-laktamaz tarafından belirli oranda hidroliz edilebilen sefaloridinin tüm profillerde bulunması önerilmektedir (6). Yeni "extended spectrum" (ES) β-laktamazların çıkışı nedeniyle bu substratlara sefotaksim ve seftazidim de eklenmektedir. Aztreonam monobaktamları, imipenem de karbapenemleri temsil ettikleri için yeni bulunan enzimleri saptamak için dahil edilmişlerdir (6).

Inhibisyon Profili

β-Laktamazları ayırdetmek için substrat profilleri kadar inhibitör etkileri de önem taşımaktadır. Bu amaçla klavulanik asit, aztreonam ve sulbaktam kullanılmaktadır. Kloksasilin de sefalosporinazlar için iyi bir inhibitördür ve bu nedenle katılmaktadır. İnhibitör aktivite, I₅₀ değeri ile verilebilir. I₅₀, belirli test koşullarında (kullanılan substrat, substrat konsantrasyonu, enzim ve inhibitörün inkübasyon süresi)

enzimatik aktiviteyi %50 oranında düşürmek için gereken inhibitör konsantrasyonudur (6). Aztreonam ve kloksasilin gibi zayıf inhibitörler için ise inhibisyon verilerinin I_{50} yerine K_i (inhibisyon sabiti) olarak verilmesi daha uygun görülmektedir. p-kloro-merküribenzoat (pCMB) ve EDTA için inhibisyon verileri önceleri tek bir inhibitör konsantrasyonuna dayanarak (+) veya (-) şeklinde verilmiştir. pCMB ile inhibisyon katalitik olarak önemli bir sistein yan grubu olduğunu, EDTA ile inhibisyon ise enzimin aktivitesi için metal iyonuna gereksinmesi olduğunu göstermektedir (6).

Fiziksel Özellikler

Molekül Ağırlığı

Önceleri molekül ağırlıkların saptanmasında jel eleme kromatografisi ve sodyum dodesil sulfat-jel elektroforezi kullanılmaktayken son yıllarda enzimler saflaştırılarak amino asit dizileri belirlenmeye başlanmış ve bu yöntem, molekül ağırlıklarının saptanmasında tercih edilen yöntem olmuştur (6).

İzoelektrik Nokta (pI)

Matthew ilk kez özgül β-laktamazların poliakrilamid jelde "crude" (saflaştırılmamış) bakteriler kullanılarak "isoelectric focusing" (IEF) ile tanımlanabileceğini göstermiştir (5). IEF yönteminde enzimler, poliakrilamid jel üzerinde elektroforetik olarak oluşan pH gradientinde izoelektrik noktalarında (pI) odaklanmakta ve kromojenik bir sefalosporin (nitrosefin) kullanılarak görünür hale gelmektedir. Bu yöntemde enzimlerin saflaştırılmasına gerek yoktur ve aynı bakteride bulunan birden fazla β-laktamazın belirlenmesi mümkün olmaktadır. Enzim kinetiği bulguları ile birlikte izoelektrik noktaları, çok sayıda klinik izolatta bulunan β-laktamazın çalışılmasını sağlamıştır (2,4,8).

Moleküler Yapı

Yukarıda da değinildiği gibi, moleküler yapıya göre sınıflandırma ilk kez 1980 yılında Ambler tarafından Class A ve Class B olarak yapılmıştır. O tarihten beri 4 moleküler sınıf ayrılmıştır. Class A serin penisilinazlar, Class B metalloenzimler, Class C serin sefalosporinazlar ve D oksasilini hidroliz eden serin β-laktamazları içermektedir (6,13). Yeni amino asit dizileri veya aktif bölge dizileri çözüldükçe bu sınıflar rutin olarak kullanılacaktır, ancak bugün, β-laktamazların çoğu moleküler düzeyde sınıflandırılmamıştır (6). Substrat profiline dayanan fenotipik sınıflandırmada karşılaşılan en önemli sorun, bir nokta mutasyonu ile enzimin substrat ve inhibitör özgülüğünün değişmesi, dolayısıyla içinde

bulunduğu grubun değişmesidir. Buna karşın moleküler yapıya göre sınıflandırma sabittir ve mutasyonlardan etkilenmemektedir (11). β-Laktamazların birbirleri ile olan ilişkileri, yapısal benzerlikleri ve fonksiyonel sınıflandırmalarına dayanarak dendrogramlarda gösterilmektedir (3).

Bush-Jacoby-Medeiros Sınıflandırması

β-Laktamazların en yeni sınıflandırma şeması, 1995 yılında yapılan Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasıdır (3). Bu son sınıflandırma, 1989 yılında Karen Bush'un yaptığı sınıflandırmanın bir uyarlamasıdır ve aynen Bush'un sınıflandırmasında olduğu gibi enzimler 4 grupta toplanmıştır (Tablo 1)(6-8). Grup 1'de klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlar, Grup 2'de β-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan moleküler sınıf A ve D içinde yer alan enzimler, Grup 3'de EDTA ve pCMB dışındaki β-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olmayan metallo-β-laktamazlar, Grup 4'de ise klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlar bulunmaktadır (3). Bu sınıflandırmada öncekinden farklı üç yeni grup bulunmaktadır. Bunlar 2be, 2br ve 2f dir. TEM ve SHV'den türeyen β-laktamazlar devamlı bir artış gösterdiği için bu enzim türevleri 2b'de toplanmıştır. Buna karşın önceki sınıflandırmada 2b'de yer alan EBS β-laktamazlar, son sınıflandırmada 2be grubuna konmuştur. Böylece bu enzimlerin 2b grubundan köken aldığı da belirtilmiş olmaktadır. Benzer şekilde, 2b'den köken alıp β-laktamaz inhibitörlerine afiniteleri azalmış olan enzimler de 2br olarak gruplanmıştır. Şemaya eklenen üçüncü grup 2f β-laktamazlar, aktif bölgelerinde serin içeren ve klavulanik asitle hafif inhibe olan, karbapenemi hidroliz eden enzimlerdir (3). Son sınıflandırma tablosunda bir önceki sınıflamaya ek olarak bazı substratlar kullanılmıştır. Örneğin, oksasilin, sefoksitin ve nitrosefin için substrat profilleri, tazobaktam ile inhibisyon profili, Grup 2d'deki enzimler için metisilin hidrolizi eklenmiştir (3).

Ana Hatları ile Bush-Jacoby-Medeiros Sınıflandırmasındaki β-Laktamazlar

Grup 1

Klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlar bu gruptadır. Bunların bir çoğu kromozomal enzimlerdir ve indüklenebilen veya deprese β-laktamazlar olarak ortaya çıkmaktadırlar. Sefaloridin ve sefalotini penisilinden daha hızlı hidroliz ederler, klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler, buna karşın aztreonam ve kloksasilin tarafından inhibe edilirler. Moleküler grup olarak Sınıf C'dedirler. İzoelektrik noktaları 7'nin üzerindedir. Kromozomal

Tablo 1. β-laktamaz Sınıflandırması.

Bush Jacobs Medeiros	1989 Bush grubu	Richmond- Sykes	Mitsuhashi sınıf ^a	Molekül sınıfı	Tercih edilen substrat	CAb	EDTA	Enzimler
1	1	Ia, Ib, Id	CSase	C	Sefalosporinler	-	-	Gram negatif bakterilerin AmpC; MIR-1
2a	2a	Yok	PCase V	A	Penisilinler	+	-	Gram pozitif bakterilerin penisilinazları
2b	2b	III	PCase I	A	Penisilinler, Sefalosporinler	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b'	Yok (sadece IV deki K1)	CXase	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrum sefalosporinler, monobaktamlar	+	-	TEM-3 ile TEM-26, SHV-2 ile SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1.
2br	Yok	Yok	Yok	A	Penisilinler	±	-	TEM-30 ile TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penisilinler, karbenisilin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II PCase III	D	Penisilinler, kloksasilin	±	-	OXA-1 ile OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	2e	Ic	CXase	A	Sefalosporinler	+	-	<i>Proteus vulgaris</i> 'in indüklenabilir sefalosporinazları
2f	Yok	Yok	Yok	A	Penisilinler, sefalosporinler, Karbapenemler	+	-	<i>Enterobacter cloacae</i> 'nin NMC-A'sı, <i>Serratia marcescens</i> 'in Sme-1'i
3	3	Yok	Yok	B	Birçok β-laktam, Karbapenemler dahil	-	+	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nin L1'i <i>Bacteroides fragilis</i> 'in Ccra'sı
4	4	Yok	Yok	ND ^c	Penisilinler	-	?	<i>Pseudomonas cepacia</i> 'nin penisilinazı

^a CSase sefalosporinaz, PCase penisilinaz, CXase sefuroksimi hidrolize eden β-laktamaz

^b CA klavulanik asit

^c ND belirlenmemiş

AmpC enzimleri, ayrıca plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, MOX-1, BIL-1 β-laktamazları da burada yer almaktadır (Tablo 2).

Grup 2

Substrat profillerindeki farklılık nedeniyle bu grup bir kaç alt gruba ayrılmıştır. Tümü moleküler sınıf olarak A'da yer almaktadır.

2a

Bu alt grupta penisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler bulunmaktadır. *Staphylococcus aureus*'un enzimleri bu gruptadır. Ayrıca *Bacillus cereus*'un kromozomal β-laktamazları, *Citrobacter amalonaticus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanan enzimler de bu gruptadır (3).

2b

Hem penisilin hem sefalosporinleri hidroliz eden (geniş spektrum) klavulanik asite duyarlı β-laktamazları içerirler. Plazmid kontrolündeki TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. Ayrıca OHIO-1 ve *Haemophilus influenzae*'da saptanan ROB-1 enzimini de içermektedirler. Yeni kuşak sefalosporinler, aztreonam ve imipenem karşı düşük hidrolitik aktivite göstermektedirler. Moleküler sınıfları A'dır (3).

2be

"Extended-spectrum" β-laktamları (seftazidim, sefotaksim veya aztreonam) hidroliz edip klavulanik asit ile inhibe olan, daha önceki sınıflamada 2b'de yer alan enzimler bu gruba sokulmuştur. Bunlara "extended spectrum" β-laktamaz adı verilmiştir. TEM-3, TEM-26 ve SHV-2, SHV-6 β-laktamazlar ile birlikte kromozomal K1 enzimleri de aztreonamı hidroliz etmeleri nedeniyle bu grupta yer almaktadır. Bu grupta yer alan enzimlerden biri de PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk kez Türk izolatlarında saptanmıştır (14-16).

2br

Klavulanik asitten etkilenmeyen, geniş spektrumlu β-laktamazlar bu gruba alınmıştır. TEM-30 dan TEM-36'ya kadar olan TEM enzimleri ve TRC-1 enzimi bu gruptadır.

2c

Grup 2c içinde karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler yer almaktadır. PSE-1, PSE-3, PSE-4 β-laktamazları, *Aeromonas hydrophila*'nın AER-1 enzimi, *Moraxella catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *Vibrio cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu gruptadır.

2d

Bu grup, kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden β-laktamazları içermektedir. OXA enzimleri (OXA-14'den OXA-12'ye kadar) bu gruptadır. Bunlardan OXA-11 enzimi, Türkiye'de izole edilen bir suşta tanımlanmıştır (17). Bu tabloda gösterilmeyen yeni bir OXA enzimi de yine Türkiye'de izole edilen bir suşta saptanmıştır (18). β-laktamaz sınıflandırması tekrar yapıldığında 2d grubunda OXA-14 enzimi de bulunacaktır. Bu enzimlerin önemi, klavulanik asit ve sulbaktama dirençli olmalarıdır (3).

2e

2e grubunda bulunan β-laktamazlar da sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asit ile inhibe olmaktadır. *Bacteroides fragilis*'in CepA enzimi, *Bacteroides uniformis* ve *B. vulgatus*'un kromozomal CblA ve CfxA enzimleri bu gruptadır. *E. coli*'den izole edilen FEC-1 ile *Stenotrophomonas maltophilia*'nın L2 ve *Yersinia enterocolitica*'dan izole edilen Blal enzimleri bu grupta yer alan diğer enzimlerdir. *Proteus vulgaris*'in daha önceden Richmond Sykes'in 1. grubunda bulunan indüklenebilen sefalosporinazı son sınıflamada bu gruba alınmıştır (3,8).

2f

Son sınıflandırmada eklenen bu grupta *Enterobacter cloacae*'nin indüklenebilen IMI-1 enzimi, *E. cloacae*'nin kromozomal NMC-A enzimi ve *Serratia marcescens*'in Sme-1 enzimi yer almaktadır. Bunların tümü moleküler yapılarına göre sınıf A'dadır. Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (3).

Grup 3

Grup 3 β-laktamazları, klavulanik asit ile inhibe olmayan metalloenzimleri içermektedir. Bunlar EDTA ile inhibe olan enzimlerdir. Aktiviteleri için Zn iyonlarına gereksinimleri vardır. Bu gruptaki en önemli enzimler, *S. maltophilia*'nın L1 enzimi, *Aeromonas hydrophila*'nın kromozomal enzimleri ve *Bacteroides fragilis*'in CcrA enzimidir. Grup 3 enzimleri molekül sınıfı B'de yer almaktadır ve klavulanik asit ile inhibe olmamaktadırlar (3).

Grup 4

Bu grupta klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlar yer almaktadır. Bunların molekül sınıfı henüz belirlenmemiştir. *Alcaligenes faecalis*, *B. fragilis*, *Campylobacter jejuni*'den izole edilen enzimler, *Clostridium butyricum*'un indüklenebilen enzimi, *E. coli*'nin plazmid kontrolündeki SAR-2 β-laktamazı bu gruba sokulmuştur.

Tablo 2. β-Laktamazların Çeşitli β-Laktam Antibiyotiklere Karşı Aktiviteleri.

Bush Jacoby Medeiros Grubu	Penisilin	Karbenisilin	Oksasilin	Sefaloridin	Sefotaksim	Aztreonam	İmipenem	Klavulanik asid ile inhibisyon
1	++	±	Inhibitör	+++	+	Inhibitör	-	-
2a	+++	+	-	±	-	-	-	++
2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
2be	+++	+	+	++	++	++	-	++
2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
2d	++	+	+++	+	-	-	-	±
2e	++	++	-	++	++	++	-	++
2f	++	+	?	+	+	++	++	+
3	++	++	++	++	++	-	++	-
4	++	++	++	V	V	-	-	-

+++ tercih edilen substrat, ++ iyi substrat, + hidroliz ediliyor, ± az hidroliz ediliyor, - dayanıktı, V grup içinde değişken, ? kesin değil.

Yukarıda β-laktamazların son sınıflandırması özetlenmeye çalışılmıştır. Bu enzimlerin sınıflandırması için kullanılan tüm parametrelerin bulunduğu tablolar kaynak 3'de verilmiştir. Tek bir amino asit değişikliği ile yeni bir β-laktamazın ortaya çıktığı düşünülürse çok yakında bu sınıflandırmanın da gözden geçirilmesi gerekeceğini ileri sürmek yanlış bir tahmin olmaz. Bazı araştırmacılar gelecekte β-laktamazların bugün kullanılan karmaşık fonksiyonel sınıflandırması yerine moleküler yapılarına göre sınıflandırılmalarının daha yararlı olacağını ileri sürmektedir (11). Bu da ancak tüm β-laktamazların amino asit veya nükleotid dizileri tanımlandığı zaman yapılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Acar JF, Minozzi C. Role of β-lactamases in the resistance of Gram negative bacilli to β-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986;8(Suppl 5):482-6.
2. Medeiros AA. β-lactamases. *Br Med Bull* 1984;40(1):18-27.
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
4. Bauernfeind A. Classification of β-lactamases. *Rev Infect Dis* 1986;8(Suppl 5):470-81.
5. Matthew M, Harris AM, Marshall M, Ross GW. The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of β-lactamases. *J Gen Microbiol* 1975;88:169-78.
6. Bush K. Characterization of β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:259-63.
7. Bush K. Classification of β-lactamases: Groups 1, 2a, 2b and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:264-70.
8. Bush K. Classification of β-lactamases: Groups 2c, 2d, 2e, 3 and 4. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:271-6.
9. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiellae* with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish University Hospital. *J Hosp Infect* 1992;22:163-78.
10. Bush K, Sykes B. Methodology for the study of β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:6-10.
11. Livermore DM. β-lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
12. Medeiros AA. Beta-lactamases-past, present and future. In: Livermore DM(ed) *Beta-lactamases: Current Perspectives. Proceedings of a Satellite Symposium, Third European Congress of Clinical Microbiology, Theracom Ltd. Hampshire, 1988: 1-11.*
13. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):17-29.
14. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Duport C, Michel-Briand Y, Labia R. Characterization of a novel extended-spectrum β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:962-9.
15. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:281-94.
16. Vahaboğlu H, Hall LM, Mülazımoğlu L, Dodanlı S, Yıldırım İ, Livermore DM. Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995;43:294-9.
17. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-44.
18. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-14, Another extended-spectrum variant of OXA-10(PSE-) β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1881-4.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi

Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Hacettepe - ANKARA

Makalenin geliş tarihi: 30.05.1996, kabul tarihi: 18.06.1996