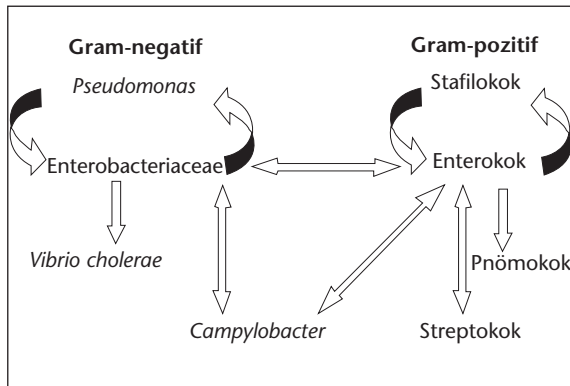


Beta-Laktamazlar: Güncel Durum

Çiğdem BAL*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

İlk beta-laktamaz enzimi, penisilinin kullanıma girilmesinden çok önce bir *Escherichia coli* suşunda tanımlanmıştı. Penisilinin tedavide kullanılmasıyla birlikte *Staphylococcus aureus*'ta da plazmid kökenli penisilinaza bağlı penisilin direnci saptandı ve hemen ardından bu direncin yalnız *S. aureus* suşları arasında değil, tüm stafilokok türleri içinde yayıldığı görüldü^[1]. Daha sonra bu direnç geni alışverişi birbirinden çok farklı bakteri cinsleri ve türleri arasına yayıldı (Şekil 1). Beta-laktamaz enzimleri aracılığı ile



Şekil 1. Bakteriler arası direnç genlerinin transferi^[2].

bakterilerin antibiyotikleri etkisiz kılmaları bugün en yaygın fakat hala en iyi bilinmeyen bir mekanizma olarak önümüzde durmakta, en çok da gram-negatif bakteri infeksiyonlarında karşımıza çıkmaktadır.

Dizi analizleri birbirine benzerlik gösterdiği için beta-laktamaz enzimlerinin penisilin bağlayıcı proteinler (PBP)'den türediği düşünülür^[1]. Gram-negatif bakterilerin çoğunluğunda kromozomal veya plazmidik olarak kodlanan beta-laktamaz enzimleri üretilir. Plazmidik enzimleri kodlayan genlerin ortaya çıkışı genellikle bir bakterinin kromozomundaki genin aynı bakterideki plazmide atlaması ve oradan, Tablo 1'de görüleceği gibi, farklı bakteriler arasında plazmid aktarımı yoluyla olmaktadır.

KISA TARİHÇE: DİRENÇ NASIL KOMPLİKE Hale Geldi?

Tanımlanan ilk plazmidik beta-laktamaz 1960'lı yılların başlarında bulunmuş olan TEM-1 enzimidir. TEM-1, Temoneira adında bir Yunan hastanın hemokültür izolatı *E. coli*'de bulunduğu için, hasta adı kısaltmasıyla TEM olarak adlandırılmıştır. Kısa sürede yayılmaya başladığı saptanan TEM-1 enzimi bugün *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*'da bulunmaktadır. 1980'li yıllara kadar, kullanımında olan geniş spektrumlu beta-laktamların etkisine direnç yanıtı, geniş spektrumlu beta-laktamazlar olan TEM-1, onun varyantı TEM-2 ve SHV-1 olarak kalmıştır. SHV-1 *Klebsiella pneumoniae*'da genel

Beta-Lactamases: Current Situation

Key Words: Beta-lactamases, Antimicrobial resistance

Anahtar Kelimeler: Beta-laktamazlar, Antibiyotik direnci

Tablo 1. Transfer edilebilir özellikteki beta-laktamaz direnç genlerinin kaynakları^[3]

Gen/ürün	Kaynak
• SHV serisi	<i>K. pneumoniae</i> kromozomu
• CTX-M-2, -4, -5, -6, -7 Toho-1	<i>Kluyvera</i> spp. kromozomu
• CMY-2, -3, -4, -5, -6, -7 LAT-1, -2, -3, -4 BIL-1	AmpC serisi <i>Citrobacter freundii</i> kromozomu
• ACC-1 (AmpC serisi)	<i>Hafnia alvei</i> kromozomu
• DHA-1, -2 (AmpC serisi)	<i>Morganella morganii</i> kromozomu
• TEM, OXA*, PSE, stafilokok penisilinazı	?

* Plazmidik OXA enzimlerinin kaynağı kesinleşmemiş olmakla birlikte, bazı *Aeromonas* türlerinde bu gruba ait kromozomal enzim saptanmıştır.

likle kromozomal, *E. coli*'de ise genellikle plazmidik olarak bulunur ve "sulphydryl variable (sülhidril değişken) kısaltması amacıyla SHV olarak adlandırılmıştır^[1]. 1980'li yıllarda ise gram-negatif bakteri enfeksiyonları için bol bol kullanılan yeni sefalosporinlere ya da diğer deyimle genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere (oksiiminosefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler) karşı genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)'in üretimi yanıtı gelmiştir. Bu yeni ve spektrumu genişlemiş beta-laktam antibiyotikleri hidrolizleyebilen ilk GSBL, Almanya'da bir *Klebsiella ozaenae* suşunda tanımlanan SHV-2 enzimidir^[4].

Beta-laktamazların bulunduğu yıllardan bu yana bir kısır döngü içine girilmiştir. Beta-laktamaz direncinin üstesinden gelmek üzere planlanmış her yeni beta-laktam antibiyotiğin kullanıma girişinden bir süre sonra bu yeni antibiyotiği de etkisiz kılmak üzere bakteriler tarafından planlanmış ve modifiye edilmiş yeni bir beta-laktamaz üretimiyle karşılaşmaktadır. Enzim sayısının sürekli artış nedenini şöyle anlamak ve özetlemek gerekir: DNA kopyalama hatalarını düzeltme görevi yapan DNA tamir sistemlerinin ve DNA kopyalarını okuma-doğrulama sistemlerinin inaktive olmasıyla, bakterilerde mutasyona aşırı eğilim (hypermutability) doğar. Bir kez bu aşamadan geçmiş olan bakteri, diğer bakteri hücrelerinden ortalama 200 kez daha sık mutasyon geçirecektir. Mutasyona aşırı eğilimli bakteri, karşılaştığı ilk antibiyotiğe direnç geliştirir ve bundan sonra da karşılaşılabileceği diğer antibiyotiklere direnç geliştirmeye hazır konumdadır^[3]. Bunlar sefalosporinleri düşük oranda hidrolizleyen birinci basamak mutantlardır. Antibiyotik baskısı sonucu ikinci bir mutasyon gelişir. Mutasyon sonucu ortaya çıkan enzim yeni bir GSBL'dir ve

sefalosporin hidroliz oranı öncekinden daha yüksektir. Böylece aynı bakteri izolatında birden fazla enzim bir arada çalışmaya başlar ve her ikisinin birlikteliğiyle direnç oranı ve spektrumu da daha genişlemiş olur^[5]. Tam bu noktada, bu mutasyonların genellikle porin değişikliklerini veya pompa proteinlerinin aşırı üretimini tetiklediğini hatırlamak, direnç olayındaki zincirleme gidişi ve farklı enzimlerle farklı mekanizmaların birbirleriyle paslaşmasını görmek açısından yararlı olabilir. Porin üretimindeki azalma sonucu belirli antibiyotiklerin bakteri hücresine girişi ve böylece hücre içindeki düzeyleri azalır ya da aktif dışarı pompalama (efflux) görevi gören proteinlerin aşırı üretimi sonucu belirli antibiyotiklerin hücre dışına pompalanmasıyla hücre içindeki antibiyotik düzeyinde düşüş olur. Aynı bakteri suşundaki bir ya da birkaç beta-laktamaz üretimine eğer porin azalması veya pompa proteinlerinin aşırı üretimi de eklendiyse, antibiyotik minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinde belirgin yükselmeler görülür ve direnci tayin eden enzimleri ve mekanizmaları direnç fenotipine bakarak tahmin edebilmek iyice zorlaşır^[5]. Direnç spektrumundaki farklılaşmayı tek bir örnekle bile yeterince açıklamak mümkün olabilir: Aplastik anemili bir kız çocuğu hastanın hemokültür izolatı *E. coli* ilk izolasyonlarında TEM-1 enzimi üretmektedir. Bu suşun üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi sırasında edindiği SHV-1 tipi enzimin aşırı üretimi ile seftazidim ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gelişmiş, SHV-1'deki spontan mutasyonla SHV-8 ortaya çıkmış ve seftazidim MİK değerini daha yükseltmiş, bu arada bir porin kaybıyla bakteri sefamisinlere de (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam) dirençli hale geçmiş ve bütün bu değişimler üç ay içinde olmuştur^[6].

I. BETA-LAKTAMAZLARIN GRUPLANDIRILMASI

Bugün bilinen tüm beta-laktamazların sayısı 350'ye yakındır ve bunlardan 150 kadarı GSBL'dir; GSBL'lerin 100'e yakını TEM, yaklaşık 30 kadarı da SHV kökenli enzimlerdir ve plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilirler^[1,5]. Beta-laktamazların 1995 yılında Bush-Jacoby-Me-

deiros tarafından yapılan fonksiyonel sınıflandırmasına, 1997 yılında Rasmussen-Bush tarafından yapılan karbapenemaz alt gruplamaları da eklenmiş şekilde bugün için geçerli gruplandırılmaları Tablo 2'de verilmiştir^[7,8]. Tablo 2'deki enzim grup/alt gruplarından fonksiyonel grup 1 plazmidik sefalosporinazlar (plazmidik AmpC), grup 3 metalo beta-laktamazlar ve grup 2be GSBL'lerin prevalansı tüm dünyada

Tablo 2. Fonksiyonel ve moleküler özelliklerine göre beta-laktamaz grupları^[5]

Fonksiyonel grup (Bush, Jacoby, Medeiros)	Fonksiyonel alt grup	Moleküler sınıf (Ambler)	Fonksiyonel grup özelliği	Klinik örneklerde saptanmış grup-içi enzim sayısı	
				1995	2000
1		C	AmpC tipi beta-laktamaz • Gram-negatiflerde genellikle kromozomal, bazen plazmidik • Karbapenem dışı tüm beta-laktamlara direnç • Klavulanik asitle inhibisyon yok	32	51
2		A, D	Çoğu enzim klavulanik asitle inhibe olur	136	256
	2a	A	Penisilinaz (stafilokok ve enterokokta) • Penisilinlere yüksek düzey direnç	20	23
	2b	A	TEM-1, SHV-1 (geniş spektrumlu beta-laktamazlar) • Gram-negatiflerde kromozomal/plazmidik	16	16
	2be	A	GSBL (genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar): Plazmidik • Oksiiminosefalosporinlere ve monobaktamlara direnç • Klavulanik asitle inhibe olur	36	119
	2br	A	IRT (inhibitör dirençli TEM beta-laktamazlar; tek bir SHV türevi enzim dışında diğerleri TEM türevidir): Plazmidik	9	24
	2c	A	Karbenisilinazlar	15	19
	2d	D	Oksasilinazlar (OXA) • Klavulanik asitle inhibisyon yok/hafif	18	31
	2e	A	Sefalosporinazlar • Klavulanik asitle inhibisyon var	19	20
	2f	A	Karbapenemazlar • Klavulanik asitle inhibisyon var	3	4
3	3a, 3b, 3c	B	Metalo beta-laktamazlar • Monobaktam dışı tüm beta-laktamlara direnç • Klavulanik asitle inhibisyon yok	13	24
4		?	Diğer gruplara girmeyen ve henüz dizi analizi yapılmamış çeşitli enzimler	7	9

artmaya devam etmektedir. Bunlardan en büyük grubu ise GSBL'ler oluşturmaktadır. Grup 2br IRT enzimler Batı Avrupa, grup 2d OXA enzimleri ise Doğu Avrupa ülkelerine ve özellikle Türkiye'ye özgü enzimler olarak görülmektedir^[5].

GSBL TİPİ ENZİMLER

En büyük grubu oluşturan GSBL'lerin çoğunluğu TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 geniş spektrumlu enzimlerinden türeyenler olarak TEM ve SHV tipi enzimlerdir. Geri kalanlar CTX-M tipi enzimler veya OXA'lerden GSBL spektrumuna sahip olanlardır ya da henüz gruplandırılmayan tek tek GSBL enzimleri olarak bilinmektedir. Penisilinlerin, sefalosporinlerin, monobaktamların çoğunluğunu inaktive ederler.

Aslında GSBL grubu içindeki her enzimin substrat spektrumu (etkilediği antibiyotik türleri) ve antibiyotiği hidrolizleme ya da inaktive etme hızı ve oranı farklıdır. TEM-10, TEM-26 gibi bazı enzimler seftazidim ve aztreonamı yüksek oranda hidrolize eder fakat sefotaksime etkileri daha düşüktür. Öte yandan CTX-M tipi enzimler seftazidime de etkili olmakla birlikte, sefotaksimi 150 kat daha etkin biçimde hidrolizler^[9,10]. Bununla birlikte, rutin antibiyogramlar ve beta-laktamaz testleri ile ancak GSBL varlığı veya yokluğu tespit edilebildiği için, ileri incelemeyle GSBL enzim tipi saptanana kadar GSBL pozitif bakteri izolatinın tüm penisilinlere; sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam) dışındaki tüm sefalosporinlere ve bir monobaktam antibiyotik olan aztreonama dirençli olduğunu kabul etmek ve bu şekilde bildirmek gerekir^[5].

TEM Tipi GSBL Enzimleri

Gram-negatif bakterilerde en sık rastlanan enzim TEM-1'dir. Bu enzim, penisilinlere ve sefalotin, sefaloridin gibi eski sefalosporinlere direnç kodlar. *E. coli*'deki ampisilin direncinin nedeni %90 oranında TEM-1'dir ve yine bu enzim *H. influenzae* ile *N. gonorrhoeae*'daki penisilin ve ampisilin direncinden de sorumludur. TEM-1'deki tek aminoasit değişikliği ile TEM-2 oluşmuş, TEM-1'in 5.4 olan izoelektrik noktası (pI) TEM-2'de 5.6'ya çıkmış fakat substrat profili değişmemiş, aynı kalmıştır^[1].

TEM serisinde bir sonraki mutasyon sonucu TEM-3 olarak 1989 yılında ortaya çıkan enzim, bu serideki ilk GSBL olarak tanımlanmıştır çünkü, substrat spektrumu açısından yeni sefalosporinleri hidrolizleme yeteneğine sahiptir^[11]. Daha sonra tanımlanan ve bugün sayıları 100'e yaklaşan TEM serisi enzimlerin bir kısmı beta-laktamaz inhibitörlerine direnç gösteren, inhibitör dirençli enzim veya kısaca

IRT olarak adlandırılan enzimler olmakla birlikte daha çoğu yeni GSBL türevleridir.

İzoelektrik noktaları 5.2-6.5 arasında değişen TEM serisi enzimlerin GSBL özelliklerini kazanmaları, mutasyon(lar) sonucu yapılarından bazı aminoasitlerin çıkması ve onların yerine başkalarının geçmesiyle gerçekleşir (Tablo 3). Aminoasit değişiklikleri içinde en önemlileri pozisyon 238'de glisin yerine serin, pozisyon 104 ve/veya 240'ta glutamat yerine lizin, pozisyon 164'te arjinin yerine serin veya histidin geçişidir. Serin molekülü seftazidimin, lizin molekülü ise sefotaksimin hidrolizinden sorumludur^[1].

SHV Tipi GSBL Enzimleri

SHV-1'e ve SHV türevi enzimlere genellikle *K. pneumoniae*'da rastlanır fakat *E. coli*, *Citrobacter diversus* ve *P. aeruginosa*'da da saptanmıştır. SHV türevi GSBL'lerin çoğunda, aynı TEM tipi enzimlerde olduğu gibi 238. ve 240. pozisyonlarda serin ve lizin ile sonlanan değişiklikler genişlemiş bir beta-laktamaz aktivitesine yol açmaktadır^[1]. Bugüne kadar tanımlanan SHV türevleri içinde yalnız SHV-10 IRT, diğerleri ise GSBL özelliklerine sahiptir (Tablo 4).

İnhibitör Dirençli Beta-Laktamazlar (IRT)

İnhibitör dirençli beta-laktamazlar, GSBL özelliklerine sahip olmadıkları halde TEM ve SHV türevi enzimler oldukları için yine de bu kategori içinde ele alınmaktadır. 1990'lı yılların başında ilk olarak klavulanik asite direnç gösteren TEM-1 ve TEM-2 varyantları olarak tanımlanmışlar ve "inhibitör dirençli TEM-beta-laktamazlar" ya da kısaca IRT olarak adlandırılmışlardır. Çoğunlukla *E. coli*'de, zaman zaman *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* ve *C. freundii*'de bulunabilirler. Fransa'da yapılmış bir çalışmada, amoksisilin-klavulanik asit dirençli *E. coli*'lerin %41'inde IRT enzimleri pozitif bulunmuştur^[12]. IRT türü enzimler klavulanik asit ve sulbaktama direnç kodladıkları için amoksisilin-klavulanik asit, tikarsilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam kombinasyonlarına direnç gösterirler, fakat tazobaktama duyarlıdır ve bu nedenle de piperasilin-tazobaktam IRT pozitif bakteri suşlarına karşı etkisini korur^[13]. TEM tipi enzimlerde mutasyonla belirli aminoasitlerde değişiklik sonucu IRT tipi enzimler, bunların dışındaki bazı belirli aminoasit değişiklikleriyle ise GSBL tipi enzimler ortaya çıkar. Son dönem tanımlanan TEM-50 ve TEM-68, iki tip mutasyonun birlikte gerçekleşmesi sonucu hem IRT hem de GSBL özelliklerini bir arada barındıran; hem inhibitör direnci hem de üçüncü kuşak sefalosporin direnci gösteren enzimler olarak dikkat çekmişler-

Tablo 3. TEM tipi beta-laktamazlar^[1]

pI	Enzimler*	Enzim tipi		
		Geniş spektrumlu	GSBL	IRT
5.2	TEM-12, TEM-55, TEM-57, TEM-58		X	
	TEM-30, TEM-31, TEM-35, TEM-36, TEM-37, TEM-38, TEM-41, TEM-45, TEM-51, TEM-73, TEM-74			X
5.3	TEM-25		X	
5.4	TEM-1	X		
	TEM-7, TEM-19, TEM-20, TEM-65		X	
	TEM-32, TEM-33, TEM-34, TEM-39, TEM-40, TEM-44			X
5.42	TEM-29		X	
5.55	TEM-5, TEM-17		X	
5.59	TEM-9		X	
5.6	TEM-2	X		
	TEM-10, TEM-11, TEM-13, TEM-26, TEM-63		X	
	TEM 50		X	X
	TEM-59			X
5.7	TEM-68		X	X
5.8	TEM-42		X	
5.9	TEM-4, TEM-6, TEM-8, TEM-27, TEM-72		X	
6.0	TEM-15, TEM-47, TEM-48, TEM-49, TEM-52, TEM-66, TEM-92		X	
6.1	TEM-28, TEM-43		X	
6.3	TEM-3, TEM-16, TEM-21, TEM-22		X	
6.4	TEM-56, TEM-60		X	
6.5	TEM-24, TEM-46, TEM-61		X	
?	TEM-14, TEM-53, TEM-54		X	
	TEM-76, TEM-77, TEM-78, TEM-79, TEM-81, TEM-82, TEM-83, TEM-84			X

* TEM, SHV, OXA ve IRT tipi enzimlerin dizi analizleri <http://www.lahey.org/studies/webt.htm> adresinden sağlanabilmektedir.

Tablo 4. SHV tipi beta-laktamazlar^[1]

pI	Enzimler*	Enzim tipi		
		Geniş spektrumlu	GSBL	IRT
7.0	OHIO-1, LEN-1	X		
	SHV-3, SHV-14		X	
7.5	SHV-24		X	
7.6	SHV-1, SHV-11	X		
	SHV-2, SHV-2a, SHV-6, SHV-8, SHV-13, SHV-19, SHV-20, SHV-21, SHV-22		X	
7.8	SHV-4, SHV-7*, SHV-18		X	
8.2	SHV-5, SHV-9, SHV-12		X	
	SHV-10			X

* SHV-7'nin izoelektrik noktası 7.6 olarak bildirildiği halde sonraki incelemeler 7.8 olarak düzeltilmesi gerektiğini göstermiştir.

dir^[14]. TEM türevleri dışında, SHV-1 türevi olan bir ve OHIO-1 olarak adlandırılan bir diğer IRT enzim bulunmaktadır^[1].

CTX-M Tipi GSBL Enzimleri

Son yıllarda özellikle sefotaksimi hidrolizleyen plazmidik bir GSBL grubu olarak CTX-M serisi enzimler ilgi odağı olmuştur^[15,16]. CTX-M tipi beta-laktamazlar en sık *Salmonella typhimurium* ve *E. coli*'de saptanmakla birlikte, bunlara Enterobacteriaceae'nin diğer türlerinde de rastlanır.

Bu gruptaki ilk enzim olarak CTX-M-1'in (eski adıyla MEN-1) tanımlanmasından bugüne kadar enzim sayısı giderek artmaktadır ve bunlara Toho-1 ve Toho-2 de eklenmiştir (Tablo 5). CTX-M tipi enzimler TEM ya da SHV grubu enzimlerle ancak %40 dolayında yapısal benzerlik taşır ve yeni incelemelere göre daha çok *Kluyvera ascorbata*'nın AmpC tipi enzimine yakındır. CTX-M grubu içindeki 19 enzim, dört alt gruba ayrılmıştır^[17,18]

1. CTX-M-1 tipi enzimler: CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10, CTX-12, CTX-M-15;

2. CTX-M-2 tipi enzimler: CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6, CTX-M-7, Toho-1;

3. CTX-M-8;

4. Toho-2 tipi enzimler: CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-16, Toho-2.

CTX-M tipi enzimler; sefalotine penisilinden, seftoksime de seftazidimden daha yüksek düzeyde direnç kodlarlar. Ayrıca, diğer GSBL'lerden farklı ola-

rak CTX-M grubu enzimler, klavulanik asit veya sulbaktam oranla tazobaktam ile daha iyi inhibe olurlar. Bu grup enzimler Avrupa, Güney Amerika, Japonya, Afrika, Çin ve Kore'den bildirilmiş; başlıca hastane infeksiyonu etkeni izolatlarda saptanmıştır. En sık olarak buldukları bakteri türü ise ilginç olarak *S. typhimurium*'dur. Son olarak CTX-M-17 enzimi bulunmuştur ve serideki enzim sayısında sürekli artış olmaktadır^[18].

OXA Tipi GSBL Enzimleri

TEM ve SHV grubu enzimlerden yapısal olarak farklıdır. Grup içindeki enzimlerin bir kısmının birbirleriyle benzerliği de %20 gibi düşük oranlarda olduğu için bu grup genotipik değil, direnç profillerine göre fenotipik olarak kategorize edilmiş enzimleri içerir. OXA grubu içinde GSBL özelliklerine sahip olan ve olmayan enzimler vardır. Genelde OXA enzimlerinin tümüne ait ortak özellik olarak ampisilin, sefalotin, oksasiline ve kloksasiline direnç kodlarlar; klavulanik asitle inhibe olmazlar ya da çok düşük düzeyde inhibe olurlar; yalnız OXA-18 bu kuralın dışında kalarak klavulanik asitle inhibe olma niteliğini taşır^[1,7].

Gruptaki GSBL özelliği gösteren farklı enzimler, üçüncü kuşak sefalosporinleri değişik derecelerde hidrolize eder. OXA tipi GSBL'ler başlıca *P. aeruginosa*'da bulunur. Bulunduğu ülkelere bakıldığında, Türkiye ve Fransa OXA enzimlerinin ülkeleri ya da kaynakları gibi görünmektedir (Tablo 6)^[19-23]. OXA-10 tipi GSBL enzimler olarak ayrılan alt grupta OXA-11, OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-17,

Tablo 5. CTX-M tipi beta-laktamazlar^[1]

Enzim	Enzimin diğer adı	pI	Ülke	Bakteri
• CTX-M-1	MEN-1	8.9	Almanya, İtalya	<i>E. coli</i>
• CTX-M-2		7.9	Arjantin	<i>S. typhimurium</i>
• CTX-M-3		8.4	Polonya	<i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i>
• CTX-M-4		8.4	Rusya	<i>S. typhimurium</i>
• CTX-M-5	CTX-M-3	8.8	Litvanya	<i>S. typhimurium</i>
• CTX-M-6		8.4	Yunanistan	<i>S. typhimurium</i>
• CTX-M-7	CTX-M-5	8.4	Yunanistan	<i>S. typhimurium</i>
• CTX-M-8		7.6	Brezilya	<i>P. mirabilis</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i>
• CTX-M-9		8.0	İspanya	<i>E. coli</i>
• CTX-M-10		8.1	İspanya	<i>E. coli</i>
• Toho-1		7.8	Japonya	<i>E. coli</i>
• Toho-2		7.7	Japonya	<i>E. coli</i>

Tablo 6. OXA tipi GSBL enzimleri^[1]

Enzim	Türediği orjinal enzim	pI	Ülke	Bakteri
• OXA-11	OXA-10	6.4	Türkiye	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-13	OXA-10	8.0	Fransa	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-14	OXA-10	6.2	Türkiye	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-15	OXA-2	8.7, 8.9	Türkiye	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-16	OXA-10	6.2	Türkiye	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-17	OXA-10	6.1	Türkiye	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-18	OXA-9, OXA-12	5.5	Fransa	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-19	OXA-10	7.6	Fransa	<i>P. aeruginosa</i>
• OXA-28	OXA-10	7.6	Fransa	<i>P. aeruginosa</i>

OXA-19 ve OXA-28 yer alır ve bu enzimlerin hepsi, kendisi GSBL olmayan OXA-10'un türevleridir (Tablo 6). GSBL özelliklerine sahip olan ve Tablo 6'da verilen OXA enzimleri dışında, GSBL spektrumuna sahip olmayan OXA-20, OXA-22, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27 ve OXA-30 gibi farklı enzimler de yine OXA grubu içinde bulunmaktadır. *P. aeruginosa*'dan farklı olarak bir *Acinetobacter baumannii* suşunda OXA-21 olarak adlandırılan bir enzim bulunmuştur, fakat bu enzimin de GSBL özelliklerine sahip olup olmadığı bilinmemektedir.

Gruplandırılmayan Diğer GSBL Enzimleri

PER-1 Türkiye'de önce *P. aeruginosa* suşlarında, sonra da *A. baumannii* ve *S. typhimurium* suşlarında saptandı; *A. baumannii*'lerde genel olarak %46'ya, seftazidime dirençli olanlarda ise %60'a va-

ran oranlarda PER-1 bulunduğu, *S. typhimurium* suşları arasında plazmidik geçişle yayıldığı bildirildi^[24-26]. PER-1 Türkiye'de yaygın görünürken, PER-2 yine *S. typhimurium*'da fakat Arjantin kaynaklı bir suşta saptandı^[27].

Enterobacter cloacea'da saptanmış plazmidik bir beta-laktamaz olan ve *Serratia fonticola*'nın moleküler sınıf-A beta-laktamazına benzeyen SFO-1'in üretimi, imipenem ile karşılaşma sonucu indüklenebilir ve bakteride beta-laktamaz üretim düzeyi çok yükselebilir. SFO-1'i kodlayan geni taşıyan plazmidde aynı zamanda AmpC tipi beta-laktamazın indüksiyonunu kontrol eden *ampR* geni de taşınır fakat SFO-1, AmpC tipi beta-laktamazlara benzemez; sefamisinlere duyarlıdır ve klavulanik asit inhibe olur^[28]. Bu enzimlerin özellikleri, henüz sınıflandırmayan diğerleriyle birlikte Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Yeni ve sınıflandırılmayan GSBL enzimleri^[1]

Enzim	En yakın enzim	pI	Substrat*	Ülke	Bakteri
• BES-1	<i>Y. enterocolitica</i> 'nın penisilinazı	7.5	CTX, CAZ, ATM	Brezilya	<i>S. marcescens</i>
• FEC-1		8.2	CTX	Japonya	<i>E. coli</i>
• GES-1	<i>P. mirabilis</i> 'in penisilinazı	5.8	CAZ	Fransız Guyanası	<i>K. pneumoniae</i>
• CME-1	VEB-1	> 9.0	CAZ	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> : Referans suş	
• PER-1	PER-2	5.4	CAZ	Fransa (Türk hasta)	<i>P. aeruginosa</i>
• PER-2	PER-1	5.4	CAZ	Arjantin	<i>S. typhimurium</i>
• SFO-1	<i>Serratia fonticola</i> 'nın AmpA enzimi	7.3	CTX	Japonya	<i>E. cloacae</i>
• TLA-1	CME-1	9.0	CAZ, CTX, ATM	Meksika	<i>E. coli</i>
• VEB-1	PER-1, PER-2	5.35	CAZ, ATM	Vietnam/Tayland	<i>E. coli</i> / <i>P. aeruginosa</i>

* CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, ATM: Aztreonam.

GSBL Tipi Enzimlerin Tıbbi Önemi

GSBL'ler tüm dünyada yayılmayı sürdürmekte olduğu için, antibiyotik tedavilerinin planlanmasında etkenin GSBL pozitif olup olmadığı da bilinmelidir. Bu gerekliliğin en önemli dayanak noktası da, GSBL pozitifliğinin yalnızca entelektüel ya da tıbbi merak sonucu ortaya çıkarılmış in vitro bir sonuç değil, tedaviye yanıtı belirleyen in vivo bir olgu olmasıdır. GSBL pozitif bakteriler inokulum etkisi sergiler. Bir infeksiyon bölgesinde bakteri yoğunluğu arttıkça beta-laktamaz düzeyi de artar ve sefalosporin MİK değerlerinin bakteri yoğunluğuyla birlikte arttığı görülür. Bakteri yoğunluğu 10^7 cfu/mL'ye ulaştığında MİK değerlerindeki artış önemli ve tedaviyi etkisiz kılacak düzeye çıkar. Bu saptama önce in vitro deneylerle, sonra endokardit ve intraabdominal apse olguları için hayvan modelleriyle gösterilmiş, daha sonra ise GSBL pozitif bakterilerde sefalosporin tedavilerinin başarısızlığını belgeleyen bildirimlerle kesinleştirilmiştir^[29,30].

GSBL Saptama Yöntemleri

GSBL saptaması, "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" kuralları doğrultusunda tarama ve doğrulama olmak üzere iki aşamada yapılmalıdır. Tarama testinde Mueller-Hinton agar'da seftazidim, sefotaksim, seftriakson, aztreonam (30 µg) veya sefpodoksim (10 µg) diskleriyle inhibisyon zon çapları seftazidim ≤ 22 mm veya sefotaksim ≤ 27 mm veya seftriakson ≤ 25 mm veya aztreonam ≤ 27 mm veya sefpodoksim ≤ 17 mm bulunursa GSBL kuşkusu duyulur. Doğrulama için seftazidim ve sefotaksim disklerinin kullanılması daha güvenlidir; tek başına test edildiklerinde elde edilen zon çapına göre, seftazidim + klavulanik asit (30/10 µg) veya sefotaksim + klavulanik asit (30/10 µg) içeren disklerle elde edilen zon çapları en az 5 mm artmışsa o bakteri suşunun GSBL pozitif olduğu kabul edilir. Kombine diskler yoksa bu iki antibiyotikle yan yana ve merkezden merkeze 2-2.5 cm olacak şekilde amoksisilin-klavulanik asit diski antibiyogram petrisine yerleştirilir. Amoksisilin-klavulanik asit yönünde seftazidim veya sefotaksim zon çapının ≥ 5 mm genişlemesi pozitif bulgu kabul edilir^[31]. Rutindeki bu uygulamanın dışında E-test GSBL stripleri kullanılarak klavulanik asit + seftazidim MİK değeri seftazidim MİK değerinin en az sekiz katıysa, GSBL pozitifliğine karar verilir. E-test yerine standart mikrodilüsyon yöntemi kullanılacaksa, seftazidim veya sefotaksim MİK değerlerinin, klavulanik asit kombinasyon sonucu en az üç dilüsyon (sekiz kat) azalma-

sı GSBL kanıtıdır^[31]. Bunların dışında rutin amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak izolatlarda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemlerle bilinen beta-laktamazlar aranabilir.

AmpC TİPİ BETA-LAKTAMAZLAR

Kromozomal AmpC

Grup 1 sefalosporinazlar (AmpC tipi beta-laktamazlar) *Enterobacter*, *Citrobacter* türlerinde, *P. aeruginosa*'da ve diğer bazı gram-negatiflerde (*S. marcescens*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Chromobacterium violaceum*, *H. alvei*, *M. morgani*, *Ochrobactrum anthropi*, *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Yersinia enterocolitica*) kromozomal enzimlerdir ve üçüncü kuşak sefalosporin, sefoksitin, imipenem gibi bazı beta-laktam tedavileri sırasında üretimleri indüklenir; tedaviye direnç geliştirebilirler. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanımıyla indüklenmeyi kontrolde tutan ve baskılayıcı-düzenleyici görev yapan *AmpR* regülatör geninde mutasyon oluşur, indüklenebilir tipteki beta-laktamazın (İBL) üretimi kontrolden çıkar ve aşırı beta-laktamaz üretimi yapan mutant bakteriler oluşur. Bunlar dereprese mutant olarak adlandırılır ve üçüncü kuşak sefalosporinlere, sefamisinlere ve monobaktamlara direnç gösterir. Aşırı beta-laktamaz üretimine yol açan bu mutasyonlar genellikle bakteri dış membranında porin kaybıyla birlikte gelişir. Bu durumda yüksek AmpC beta-laktamaz düzeyi nedeniyle tüm sefalosporinlere (sefamisinler dahil), penisilinlere ve monobaktamlara direnç görülür; porin kaybı nedeniyle karbapenem direnci de bu tabloya eklenebilir^[5].

Plazmidik AmpC

Grup 1 enzimleri kodlayan genler artık çok kopyalı plazmidlerde bulunmakta; başta *E. coli* ve *K. pneumoniae* olmak üzere Enterobacteriaceae içindeki bakterilerde yüksek düzey grup 1 sefalosporinaz yani AmpC tipi enzim üretimine yol açmaktadır. Bu grup enzimler MIR-1, CMY-1, CMY-2, ACT-1 gibi enzimlerdir. Başka bakteriden plazmid alarak grup 1 sefalosporinaz üretim kapasitesini kazanmış bu bakterilerde, ayrıca farklı kromozomal enzimler de bulunmakta ve bunların kodladığı direnç ile birlikte ortaya geniş bir direnç spektrumu çıkmaktadır^[5]. Plazmidik AmpC tipi beta-laktamazların GSBL'lerden daha geniş bir spektruma sahip olduğu; GSBL'ler gibi penisilinlere, sefalosporinlere, monobaktamlara direncin yanı sıra, GSBL spektrumu dışında kalan sefamisinlere de direnç gösterdikleri ve beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe olmadıkları gözlenmiş-

tir^[32-37]. Son olarak, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İsveç'te *K. pneumoniae*, İngiltere'de *E. coli* izolatlarında olduğu gibi, plazmidik AmpC beta-laktamaz varlığı ile dış membran permeabilitesinde azalmanın birlikte görüldüğü suşların, karbapenemlere de direnç gösterebildikleri izlenmiştir^[38].

Çok yakın zamanda dizi analizlerinin tekrar incelenmesi sonucunda Tablo 8'de verilen AmpC tipi beta-laktamazlardan CMY-2, BIL-1 ve LAT-2'nin;

LAT-1 ve LAT-4'ün; LAT-3 ve CMY-6'nın aslında aynı enzimler olduğu anlaşılmıştır^[39]. Bu tip enzimler içinde en yaygın görüleni CMY-2 (BIL-1)'dir ve Almanya, İngiltere, Fransa, Tunus, Yunanistan, Hindistan, Pakistan, Tayvan ve ABD'den bildirilmiştir; Türkiye'de de bulunduğu bilinmektedir^[32].

Plazmidik AmpC enzimi olan suşların duyarlılık paterninde aminopenisilinlere (ampisilin, amoksisilin), karboksipenisilinlere (karbenisilin, tikarsilin),

Tablo 8. Kronolojik sırayla AmpC tipi beta-laktamazlar^[40]

Enzim	Ülke*	Yıl	Bakteri	pl
• MIR-1	ABD	1988	<i>K. pneumoniae</i>	8.4
• CMY-1	Güney Kore	1988	<i>K. pneumoniae</i>	8.0
• BIL-1	İngiltere (Pakistan)	1989	<i>E. coli</i>	8.8
• FOX-1	Arjantin	1989	<i>K. pneumoniae</i>	6.8-7.2
• CMY-2	Yunanistan	1990	<i>K. pneumoniae</i>	9.0
	Fransa (Tunus)	1994	<i>Salmonella senftenberg</i>	9.0
• MOX-1	Japonya	1991	<i>K. pneumoniae</i>	8.9
• DHA-1	Suudi Arabistan	1992	<i>S. enteritidis</i>	7.8
	Fransa	1998	<i>K. pneumoniae</i>	7.8
• DHA-2	Fransa	1992	<i>K. pneumoniae</i>	7.8
• FOX-2	Almanya (Guatemala)	1993	<i>K. pneumoniae</i>	6.7
• LAT-1	Yunanistan	1993	<i>K. pneumoniae</i>	9.4
• FOX-3	İtalya	1994	<i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>	7.25
• LAT-2	Yunanistan	1994	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. aerogenes</i>	9.1
• ACT-1	ABD	1994	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	9.0
• MOX-2	Fransa (Yunanistan)	1995	<i>K. pneumoniae</i>	9.2
• CMY-4	Tunus	1996	<i>P. mirabilis</i>	9.2
	İngiltere	1999 (Y)	<i>E. coli</i>	> 8.5
	İsveç (Hindistan)	1998	<i>K. pneumoniae</i>	9.0
• ACC-1	Almanya	1997	<i>K. pneumoniae</i>	7.7
	Fransa (Tunus)	1998	<i>K. pneumoniae</i>	7.8
	Tunus	1997-2000	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp.	7.8
	Fransa (Tunus)	2000	<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>	7.7
• CMY-3**	Fransa	1998 (Y)	<i>P. mirabilis</i>	9.0
• LAT-3	Yunanistan	1998 (Y)	<i>E. coli</i>	8.9
• LAT-4	Yunanistan	1998 (Y)	<i>E. coli</i>	9.4
• CMY-8	Tayvan	1998	<i>K. pneumoniae</i>	8.25
• CMY-5	İsveç	1999 (Y)	<i>K. oxytoca</i>	8.4
• FOX-4	İspanya	2000 (Y)	<i>E. coli</i>	6.4

* Farklı kaynaklarda farklı verilen ülkeler parantez içinde belirtilmiştir.

** Kromozomal.

(Y): Yayın tarihi.

üreidopenisilinlere (piperasilin), oksiiminosefalosporinlere (seftazidim, sefotaksim, seftizoksim, seftriakson, sefuroksim) ve 7- α -metoksi-sefalosporinlere yani sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, moksalaktam) istikrarlı bir şekilde direnç görülür; bu antibiyotikler içinde seftazidim ve sefoksitin için MİK değerleri özellikle yüksek bulunur; sıklıkla aztreonam direnci de görülebilir. Plazmidik AmpC varlığında beta-laktamlar içinde yalnız karbapenemler (bakteride porin defekti sonucu impermeabilite de eklenmişse karbapenem direnci görülebilir) ve temosilin güvenli sayılacak antibiyotiklerdir; dördüncü kuşak sefalosporinlere (sefepim, sefpirom) duyarlılık azalması olabilir fakat bu antibiyotikler yine de kullanılabilir. Bu enzim varlığında beta-laktamaz inhibitörlerine yanıt genellikle olumsuzdur, bunların arasında tazobaktam kombinasyonu (piperasilin-tazobaktam) göreceli olarak etkili olanıdır^[1,40].

AmpC tipi beta-laktamaz kodlayan plazmidlerde genellikle diğer grup antibiyotiklere direnç kodlayan genler de birlikte bulunur. Aminoglikozid, tetrasiklin, kloramfenikol, trimetoprim, sülfonamid ve bazı AmpC enzimleri için florokinolon direnci birlikte taşınanlar arasındadır^[40].

Plazmid kökenli AmpC tipi enzim varlığına karar vermek için GSBL'lerde olduğu gibi rutin tarama ve doğrulama testi henüz yoktur, çünkü bu özellikleriyle tespit edilmeleri oldukça zordur. Ancak direnç patterni yukarıdaki özellikleri gösteren; ikinci, üçüncü kuşak sefalosporin direncine ek olarak, İBL grubundan olmamasına karşın sefoksitine de dirençli olan Enterobacteriaceae'da, direncin klavulanik asitle inhibe olmadığına gösterilmesi ancak AmpC kuşkusudur^[40]. Doğrulama ise bir referans laboratuvar gerektirir.

KARBAPENEMAZLAR

Karbapenemazlar beta-laktamazların A, B veya D moleküler sınıflarına ait olabilir. A sınıfındaki karbapenemazlar serin-beta-laktamazlardır, klavulanik asitle inhibe olurlar ve enderdirler. *E. cloacae* ve *S. marcescens*'teki enzimler (NMC-A, Sme-1, Sme-2, Sme-3, IMI-1) kromozomal, *K. pneumoniae*'daki KPC-1 ve *P. aeruginosa*'daki GES-2 plazmidiktir. KPC-1, karbapenemlere, üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama direnç kodlayan, klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olan bir enzimdir; plazmidik oluşu ve Enterobacteriaceae içinde bulunmuş olması bu enzime ayrı bir önem kazandırmıştır. B sınıfındaki karbapenemazlar metalo beta-laktamazlar olarak bilinirler, klinik açıdan da en önemli karbape-

nemazlardır; aztreonam dışındaki tüm beta-laktamları hidrolizleyen IMP ve VIM serisi metalo enzimleri içerirler^[41]. Rasmussen ve Bush, Tablo 2'de de yer aldığı şekilde, B sınıfı metalo beta-laktamazları üç alt grupta toplamıştır^[8]. Bu alt gruplardan 3a'da imipenem ve penisilinleri büyük bir hızla ve yüksek oranda hidrolizleyen, sefalosporin hidrolizi pozitif fakat daha düşük oranlarda olan; meropenem hidrolizi de pozitif fakat tamamen değişik oranlarda olan enzimler yer alır. Grup 3b enzimleri "gerçek karbapenemazlar" olarak tanımlanır; bunlar spesifik olarak karbapenemleri hidrolize ederler ve nitrosefin testiyle tespit edilemezler. Grup 3c'de yalnızca *Legionella gormanii*'nin metalo beta-laktamazı bulunur. 3a, 3b ve 3c'deki enzimler klavulanik asitle inhibe olmazlar. D sınıfı karbapenemazlar *A. baumannii*'de rastlanan ve karbapenemlere düşük düzey direnç ya da azalmış duyarlılığa yol açan oksasilinazlar yani OXA tipi enzimlerdir. OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27 enzimleri bu kategoriye girer. Bunlar karbapenemleri çok güçlü olmayan bir şekilde hidrolize ederler, üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama etkileri yoktur, OXA-23 dışında klavulanik asitle inhibe olurlar. Karbapenemaz niteliği içeren bu enzimlerin tümü *A. baumannii*'de bulunmuş; İskoçya, Singapur, İspanya ve Belçika'dan bildirilmişlerdir^[41].

İlk plazmidik metalo beta-laktamaz *P. aeruginosa*'dan izole edilmiş ve 1991 yılında Japonya'dan bildirilmiştir^[42]. IMP serisi enzimler ile VIM serisi enzimler daha çok İtalya, Fransa gibi Avrupa ülkelerinde saptanmıştır. Metalo beta-laktamazların etkilediği beta-laktam antibiyotik spektrumu geniş olmakla birlikte hidroliz düzeyleri düşüktür; fakat metalo beta-laktamaz üreten bakteriler genellikle farklı grup beta-laktamazları da üretirler ve grup 1 beta-laktamaz üreten bakterilerde olduğu gibi burada da total fenotip olarak hem geniş hem de etkili bir direnç profili ortaya çıkar. Bu nedenle de metalo beta-laktamaz üreten bakteriler genellikle sefalosporinlere, penisilinlere, karbapenemlere, beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olarak saptanırlar^[5]. Bir başka önemli nokta ise, metalo beta-laktamaz üreten *P. aeruginosa* klinik izolatlarına ilişkin çalışmada Senda ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, karbapenem kullanım süresince bu suşlar saptanmakta, kullanım durdurulduğunda ise metalo beta-laktamaz pozitif suşlar da ortadan kaybolmaktadır^[43]. Tek başına kodladıkları direnç önemli düzeyde olmamakla birlikte, bugün gram-negatif bakterilerde kombine direnç

mekanizmalarının ve multipl beta-laktamazların varlığı nedeniyle karbapenem direnç düzeylerinin klinik olarak önemli düzeylere çıkabileceği ve karbapenem kullanımının metalo beta-laktamaz üretimini doğrudan etkilediği gerçeği dikkat merkezinde kalmalıdır. Plazmid kökenli karbapenemazlar ve özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Antibiyoqram okuyarak ve fenotip değerlendirerek karbapenemazların varlığı konusunda tahmin yürütmek mümkün değildir denebilir. Moleküler A sınıfından olanlar dışındaki karbapenemazlar için, imipenem ve klavulanik asit ile yapılacak çift disk sinerji testi tartışmalıdır^[41]. B grubu metalo beta-laktamazların EDTA ile inhibisyon esasına dayalı E-test MBL (metalo beta-laktamaz) stripleriyle pozitif bulunan suşlarda metalo beta-laktamaz PCR'leri paralel sonuç vermemekte ve E-test sonuçları doğrulanamaktadır (yayınlanmamış veriler ve kişisel iletişim: D. Gür). Bu durumda bu grup enzimlerin moleküler yöntem dışındaki tespit yöntemleri için erken olduğunu düşünmek gerekmektedir.

Bugüne kadar bilinen metalo beta-laktamazların saptaması PCR yöntemiyle yapılabilir. IMP serisi enzimler için IMP-A (5'-gaa ggy gtt tat gtt cat ac-3') ve IMP-B (5'-gta mgt ttc aag aqt gat gc-3'); VIM serisi enzimler için ise VIM-B (5'-atg gtg ttt ggt cgc ata tc-3') ve VIM-F (5'-tgg gcc att cag cca gat c-3') primerleri kullanılabilir^[41].

SONUÇ

GSBL'lerin ilk bulunduğu yıllarda GSBL pozitif bakterilerle oluşan infeksiyonlarda ve epidemilerde, sorumlu bakteri suşları tek tip GSBL üretirken, bugün artık bunların birden fazla GSBL üreten suşlara dönüştüğü bilinmektedir. Bu suşların bir kısmı GSBL-dışı moleküler sınıf-A beta-laktamazları, AmpC tipi beta-laktamazları da ürettiği için, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ile aztreonama ek olarak beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, sefamisinlere ve hatta bazen karbapenemlere dirençli suşlar ortaya çıkmaktadır. Son olarak metalo beta-laktamazlar, karbapenemaz kullanımına yanıt olarak varlıklarını göstermişlerdir. Spontan-bakteri-mutasyonlarını önlemek mümkün olmadığına göre tek çare, her zaman doğru olduğu bilinen fakat uygulamada her zaman kuralına uygun yürütülmeyen, ancak tümüyle bizlerin inisiyatifinde olan rasyonel antibiyotik kullanım politikalarını istikrarlı biçimde hayata geçirmektir.

Tablo 9. Kazanılmış karbapenemazların özellikleri^[41]

Moleküler sınıf (Ambler)	Enzim	Hidroliz spektrumu					Klavulanik asit ile inhibisyon	EDTA ile inhibisyon	Bakteri	Gen lokasyonu
		Amino-penisilin	Üreido-penisilin	Üçüncü kuşak sefalosporin	Aztreonam	Karbapenem				
• A	NimcA, Sme1-3, IMI-1 KPC-1 GES-2	++	+	-	+	++	+/-	-	<i>E. cloacae</i> , <i>S. marcescens</i>	Kromozomal
• B	IMP serisi (IMP 1-IMP 9)	++	++	++	-	++	-	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acetobacter</i> spp.	Plazmidik Plazmidik; integron Kromozomal, plazmidik; integron
• D	VIM serisi (VIM 1-VIM 3) OXA 23-27	++	++	++	-	++	-	+	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas putida</i> , <i>A. baumannii</i> <i>A. baumannii</i>	Kromozomal, plazmidik; integron Kromozomal ± integron

Tablo 10. IMP ve VIM serisi metalo-karba-pene-mazlar[41]

Enzim	Bakteri	İzole edildiği ülke
• IMP-1	<i>S. marcescens</i>	Japonya
	<i>A. baumannii</i>	Japonya
	<i>P. aeruginosa</i>	Japonya
	<i>A. xylosoxidans</i>	Japonya
	<i>P. putida</i>	Japonya, Tayvan
	<i>P. stutzeri</i>	Tayvan
	<i>K. pneumoniae</i>	Japonya, Singapur
• IMP-2	<i>A. baumannii</i>	İtalya
• IMP-3	<i>S. flexneri</i>	Japonya
• IMP-4	<i>A. baumannii</i>	Hong Kong
	<i>C. youngae</i>	Çin
• IMP-5	<i>A. baumannii</i>	Portekiz
• IMP-6	<i>S. marcescens</i>	Japonya
• IMP-7	<i>P. aeruginosa</i>	Kanada
• IMP-8	<i>K. pneumoniae</i>	Tayvan
• IMP-9	<i>P. aeruginosa</i>	Çin
	<i>P. aeruginosa</i>	İtalya
• VIM-1	<i>A. baumannii</i>	İtalya
	<i>A. xylosoxidans</i>	İtalya
• VIM-2	<i>P. aeruginosa</i>	Fransa, İtalya, İspanya, Yunanistan,
		Kore
	<i>A. baumannii</i>	Kore
	<i>E. cloacae</i>	Kore
	<i>S. marcescens</i>	Kore
	<i>P. putida</i>	Kore
	<i>Acinetobacter genomo spp. 3</i>	İtalya
	<i>P. putida</i>	Tayvan
	<i>P. stutzeri</i>	Tayvan
	<i>P. aeruginosa</i>	Tayvan
• VIM-3	<i>P. aeruginosa</i>	Tayvan

KAYNAKLAR

- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview. *Clin Infect Dis* 2001;33:108-15.
- Livermore DM. Bacterial resistance: Origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36:11-23.
- Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:302-7.
- Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1085-9.
- Rasheed JK, Jay C, Metchock B, et al. Evolution of extended-spectrum beta-lactam resistance (SHV-8) in a strain of *Escherichia coli* during multiple episodes of bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:647-53.
- 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.
- Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.
- Bradford PA, Yang Y, Sahm D, et al. CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase from an outbreak of *Salmonella typhimurium* in Latvia. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1980-4.
- Oliver A, Perez-Diaz JC, Coque TM, et al. Nucleotide sequence and characterization of a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase (CTX-M-10) isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:616-20.
- Sougakoff W, Goussard S, Courvalin P. The TEM-3 beta-lactamase, which hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions. *FEMS Microbiol Lett* 1988;56:343-8.
- Leflon-Guibout V, Speldooren V, Heym B, Nicolas-Chanoine MH. Epidemiological survey of amoxicillin-clavulanate resistance and corresponding molecular mechanisms in *Escherichia coli* isolates in France: New genetic features of *bla*_{TEM} genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2709-14.
- Chaibi EB, Sirot D, Paul G, Labia R. Inhibitor-resistant TEM-beta-lactamases: Phenotypic, genetic and biochemical characteristics. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:447-58.
- Sirot D, Recule C, Chaibi EB, et al. A complex mutant of TEM-1 beta-lactamase with mutations encountered in both IRT-4 and extended-spectrum TEM-15, produced by an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1322-5.
- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 1990;18:294-8.
- Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas JM. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:509-13.
- Bonnet R, Sampaio JLM, Labia R, et al. A novel CTX-M beta-lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1936-42.
- Cao V, Lambert T, Courvalin P. ColE1-like plasmid pIP843 of *Klebsiella pneumoniae* encoding extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-17. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1212-7.
- Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1637-44.

20. Danel F, Hall LMC, Gür 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.
21. Danel F, Hall LMC, Gür 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.
22. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3117-22.
23. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1362-6.
24. Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, et al. Characterization of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* strains: Molecular epidemiology of PER-1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. *J Clin Microbiol* 1996;34:2942-6.
25. Vahaboğlu H, Hall LMC, 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.
26. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
27. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, et al. Characterization of beta-lactamase gene *bla*_{PER-2}, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:616-20.
28. Matsumoto Y, Inoue M. Characterization of SFO-1, a plasmid-mediated inducible class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:307-13.
29. Rice LB, Yao JDC, Klimm K, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Efficacy of different beta-lactams against an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain in the rat intraabdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1243-4.
30. Karas JA, Pillay DG, Muckhart D, Sturm AW. Treatment failure due to extended-spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:203-4.
31. Gür D, Bal Ç, Söyletir G ve ark (editörler). Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onikinci Bilgi Eki, NCCLS Dokümanı M100-S12. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002.
32. Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC beta-lactamases: How far have we gone 10 years after the discovery. *Yonsei Med J* 1998;39:520-52.
33. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989;17:316-21.
34. Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Sahly H, Ullmann U. A novel type of AmpC beta-lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1924-31.
35. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamarellou H. Characterization of the plasmidic beta-lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:221-4.
36. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Wilhelm R, Chong Y. Comparative characterization of the cephamycinase *bla*_{CMY-1} gene and its relationship with other beta-lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1926-30.
37. Bauernfeind A, Wagner S, Jungwirth R, Schneider I, Meyer D. A novel class C beta-lactamase (FOX-2) in *Escherichia coli* conferring resistance to cephamycins. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2041-6.
38. Bradford PA, Urban C, Mariano N, et al. 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* 1997;41:563-9.
39. Barlow M, Hall BG. Origin and evolution of the AmpC beta-lactamases of *Citrobacter freundii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1190-8.
40. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1-11.
41. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
42. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51.
43. Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al. Multifocal outbreaks of metallo beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:349-53.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Çiğdem BAL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 20.02.2003

Kabul Tarihi: 27.02.2003