

β -LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Güncel Bilgiler Işığında β -Laktamazlar

Editörler

Prof. Dr. Deniz GÜR

Doç. Dr. Serap SÜZÜK



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçla kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-970-4	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
β-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ Güncel Bilgiler Işığında β-Laktamazlar	47518
Editörler	Baskı ve Cilt
Deniz GÜR ORCID iD: 0000-0002-7504-8450 Serap SÜZÜK ORCID iD: 0000-0002-4820-6986	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED000000
	DOI
	10.37609/akya.4089

Kütüphane Kimlik Kartı

β-Laktam Antibiyotiklere Direnç
Güncel Bilgiler Işığında β-Laktamazlar / ed. Deniz Gür, Serap Süzük.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
272 s. : resim, tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253759704

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

β -laktam antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde çığır açan en önemli antibiyotik grubudur. Bununla birlikte bu antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesinin ardından kısa süre içinde ortaya çıkan β -laktamazlar, günümüzde antibiyotik direnç sorununun merkezinde yer alan enzimler haline gelmiştir. Özellikle genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), AmpC enzimleri ve karbapenemazlar gibi farklı sınıflar, hem sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar hem de toplum kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde ciddi güçlükler yaratmaktadır. Bu durum yalnızca tedavi seçeneklerini sınırlamakla kalmamakta, aynı zamanda mortalite, morbidite ve sağlık sistemine yk açısından küresel ölçekte kritik sonuçlara neden olmaktadır.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testleri Standardizasyonu (ADTS) alışma grubu tarafından hazırlanan bu kitap, β -laktamazların güncel bilimsel ve klinik bilgi birikimi çerçevesinde kapsamlı biçimde ele alınmasını amaçlamıştır. Bu bağlamda, β -laktam antibiyotiklere direnç, değişik direnç mekanizmalarının yanında β -laktamazların moleküler yapısı ve evrimsel dinamiklerinden epidemiyolojik dağılımlarına; tanısal yöntemlerin duyarlılık ve zgllğnden klinik pratikteki yansımalarına; yeni antibiyotiklerin etkinliğinden enfeksiyon kontrol stratejilerine kadar geniş bir biçimde ele alınmıştır

Kitapta yer alan konuların, ülkemizde ve dünyada β -laktamaz direnci yönetiminde hem bilimsel hem de klinik uygulamalara katkı sağlayacağına inanıyoruz. Ayrıca bu kitabın, genç araştırmacılar için güncel bir başvuru kaynağı, deneyimli meslektaşlarımız için ise disiplinlerarası işbirliği açısından değerli bir platform oluşturmasını hedefledik.

Bu kitabın hazırlanmasında emek veren yazarlarımıza teşekkür eder; çalışmanın ulusal ve uluslararası düzeyde antibiyotik direnci yönetimine katkı sunmasını umarız.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Deniz Gr

Doç. Dr. Serap Süzük

KISALTMALAR

ADT:	Antibiyotik Duyarlılık Testi
CDC:	Hastalıkları Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
CIM:	Karbapenem İnaktivasyon Testi
CLSI:	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical And Laboratory Standards Institute)
ÇDST:	Çift Disk Sinerji Testi
ÇİD:	Çok İlaç Direnç
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
EUCAST:	Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FDA:	Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)
GSBL:	Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz
IMP:	İmipenemaz
KDE:	Karbapeneme Dirençli Enterobacterales
KPC:	<i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemaz
MALDI TOF MS:	Matriks destekli lazer dezorpsiyon iyonizasyon kütle spektrometrisi
NDM:	New Delhi metallo- β -laktamaz
NGS:	Yeni Nesil Dizileme
PBP:	Penisilin Bağlayan Protein
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VIM:	Verona integron-encoded metallo- β -laktamaz
WGS:	Tüm Genom Dizileme

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1 β-laktam Antibiyotikler ve β-laktamaz İnhibitörleri	1
1.1. β -laktam Antibiyotikler	3
<i>Sesin KOCAGÖZ</i>	
1.2. Klasik β -laktamaz İnhibitör Kombinasyonları	9
<i>Pınar SAĞIROĞLU</i>	
1.3. Yeni β -laktamaz İnhibitör Kombinasyonları	19
<i>Serap SÜZÜK</i>	
<i>Sesin KOCAGÖZ</i>	
BÖLÜM 2 β-laktamlara Direnç Mekanizmaları	33
2.1. β -laktamazlar: Genel özellikler, Sınıflandırma ve Tarihçe	35
<i>Deniz GÜR</i>	
2.1.1. Grup A	45
2.1.1.1. Grup 2a β -laktamazlar	45
<i>Güner SÖYLETİR</i>	
2.1.1.2. Grup 2b ve 2be β -laktamazlar	52
<i>Gülçin BAYRAMOĞLU</i>	
2.1.1.3. Grup 2br, 2f ve 2c β -laktamazlar	64
<i>Nisel YILMAZ</i>	
2.1.2. Grup B β -laktamazlar: Metallo β -laktamazlar	72
<i>Şöhret AYDEMİR</i>	
2.1.3. Grup C β -laktamazlar	83
<i>Zeynep GÜLAY</i>	
2.1.4. Grup D β -laktamazlar	96
<i>Ufuk HASDEMİR</i>	
2.2. Penisilin Bağlayan Proteinlere Bağlı Direnç	107
<i>Gülçin BAYRAMOĞLU</i>	
2.3. Permeabiliteye Bağlı Direnç OMP ve Atım Pompaları	119
<i>Gülşen ALTINKANAT GELMEZ</i>	

BÖLÜM 3 β-laktamazların Saptanması	133
3.1. Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazların Saptanmasında Kullanılan Fenotipik Testler	135
<i>Gülşen HAZIROLAN</i>	
3.2. AmpC β -laktamazların Saptanması.....	147
<i>Zeynep GÜLAY</i>	
3.3. Karbapenemaz Saptanmasında Fenotipik Testler.....	157
3.3.1. Karbapenem İnaktivasyon Testi	157
<i>Gülçin BAYRAMOĞLU</i>	
3.3.2. Biyokimyasal Testler	166
<i>Nisel YILMAZ</i>	
3.3.3. Kombinasyon Disk Testi	174
<i>Pınar SAĞIROĞLU</i>	
3.3.4. Lateral Akış İmmünoassay Testleri	184
<i>Serap SÜZÜK</i>	
3.3.5. β -laktamazların MALDI-TOF MS ile Saptanması	195
<i>Yeşim BEŞLİ</i>	
3.4. β -laktamazlar ve Genotipik Testler	213
<i>Gülşen ALTINKANAT GELMEZ</i>	
3.6. β -laktamazların Saptanmasında Tüm Genom Dizileme.....	225
<i>Merve GÜRLER</i>	
<i>Zeynep Ceren KARAHAN</i>	
BÖLÜM 4 β-laktam Antibiyotiklere Dirençli Bakteriler ile Gelişen Enfeksiyonlarda Tedavi	245
4.1. β -laktam Antibiyotiklere Dirençli Bakteriler ile Gelişen Enfeksiyonlarda Tedavi	247
<i>İftihar KÖKSAL</i>	

YAZARLAR

Şöhret AYDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

Gülçin BAYRAMOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon

Yeşim BEŞLİ

VKV SK Amerikan Hastanesi, İstanbul

Gülşen ALTINKANAT GELMEZ

Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Bitki Hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD

Zeynep GÜLAY

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İzmir

Deniz GÜR

TMC, ADTS Başkanı, Ankara

Merve GÜRLER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Ufuk HASDEMİR

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Gülşen HAZIROLAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

Zeynep Ceren KARAHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

Sesin KOCAGÖZ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

İftihar KÖKSAL

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Pınar SAĞIROĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kayseri

Güner SÖYLETİR

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Serap SÜZÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Nisel YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

BÖLÜM 1.1

β -laktam Antibiyotikler

Sesin KOÇAGÖZ¹

|Giriş

β -laktam grubu antibiyotikler veya kısaca β -laktamlar, bakterisidal etkili aktif bölgelerinde β -laktam halkası varlığı nedeni ile isimlendirilmiş bir antibiyotik grubudur. Günümüzde en yaygın kullanılan geniş bir antibiyotik sınıfıdır. İlk 1920'lerde benzil penisilinin bulunmasından bu yana birçok yeni penisilin türeği, sefalosporinler, sefamisinler, monobaktam ve karbapenemler olmak üzere farklı β -laktam grupları geliştirilmiştir (Şekil 1). Her yeni geliştirilmiş olan β -laktam sınıfında hem özgün direnç mekanizmalarına etki etmek hem de etkinlik spektrumunu artırarak tedavi etkinliklerinin artışı hedeflenmiştir. Hepsinin yapısında ortak bulunan β -laktam halkası biri azot, üçü karbon olan 4 üyeli doymuş aktif bir halkadır. Peptidoglikan, bakteri duvarında mekanik stabiliteyi oluşturan yapı olup hem gram pozitif hem de gram negatif bakteri duvarının ana üyesidir. β -laktamlar peptidoglikan sentezinin son basamağında penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak çapraz peptidasyonu yani terminal transpeptidasyonu inhibe ederek etki ederler⁽¹⁾.

Zamana bağlı etki- özellikleri, uzamış infüzyon ile uygulandıklarında eradikasyon etkilerinde artışı sağlamaktadır. Bu etki özelliklerinden en sık çok ilaca dirençli (ÇİD) gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavilerinde yararlanılmaktadır. β -laktamların yüksek dozlarda kullanımlarının hasta tarafından güvenli ve rahat tolere edilmesi, daimi infüzyon ya da 2-4 saati aşan uzamış infüzyon olanağı

¹ Prof. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, sesinsesin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9599-7629

- Dermatolojik reaksiyonlar:

Ürtiker veya morbiliform şekilde çeşitli deri döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu (ciltte ve mukozalarda oluşan akut eritema multiforme, eksfoliatif dermatit, toksik epidermal nekroliz gibi dermatolojik bulgular gelişebilir

- Nörolojik yan etkiler: ensefalopati, epileptik atak riski
- Pulmoner yan etki: Eozinofili ile birlikte pulmoner infiltrasyon (PİE) sendromu, ilaca bağlı lupus (plevral effüzyon veya perikardit ile oluşan serözit) , ateş ve pnömoni
- Gastrointestinal yan etki: ishal, *Clostridioides difficile* koliti

Hepato-biliyer reaksiyonlar: Hipersensitivite hepatiti (oksasilin ve nafsilin gibi semi sentetik penisilinlerde sık görülür). Seftriaksonun yüksek dozlarında biliyer çamur ve psödokolelitiazis (özellikle pediatrik yaş grubunda)

- Renal yan etki: Glomerulonefrit: aşırı duyarlılık veya serum hastalığı tablosunda, sefalosporinler aminoglikozitlerin renal toksisitesini artırabilir.
- Hematolojik yan etki: Gelişen immün yanıtla bağlı olarak nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi (pozitif non-gamma Coombs test veya subakut ekstrasvasküler hemolizde pozitif Coombs testi), uzun süreli tedavilerinde bağırsak florasının supresyonu ile K vitamini yetmezliği görülebilir⁽⁷⁾.

KAYNAKLAR

1. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun 4. İnternet adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/> (Erişim tarihi: 01.01.2026)
2. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics. UpToDate. Şubat 2025. İnternet adresi: <https://www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics/print>. (Erişim tarihi: 03.11.2025)
3. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-10.
4. Letourneau AR. β -lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects Bölüm Ed: David C Hooper Uptodate Feb 2025. <http://112.2.34.14:9095/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects/print> (Erişim tarihi: 3.11.2025)
5. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. Eur J Med Chem. 2020;208:112829. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112829.
6. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al., editörler. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2025. 55th ed. Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2025
7. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. Clin Infect Dis. 1995;21(5):1107-13. doi: 10.1093/clinids/21.5.1107.
8. Siedner MJ, Galar A, Guzman-Suares BB et al. Cefepime vs other antibacterial agents for the treatment of Enterobacter species bacteremia. Clin. Infect Dis. 2014; 58(11) : 1554. doi: 10.1093/cid/ciu182.

BÖLÜM 1.2

Klasik β -laktamaz İnhibitör Kombinasyonları

Pınar SAĞIROĞLU¹

Giriş

Dünya genelinde kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık %60'ını oluşturan β -laktam antibiyotikler, yüksek etkinlikleri, geniş güvenlik aralıkları ve düşük toksisiteleri sayesinde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli bir yer tutar ^(1,2,3). Bu antibiyotikler, peptidoglikan öncüllerinin terminal D-alanil-D-alanin kısmına benzerlikleriyle, peptidoglikan zincirleri arasında çapraz bağların oluşumunu sağlayan ve penisilin bağlayan proteinler (PBP'ler) adı verilen transpeptidaz enzimlerinin aktif bölgesine bağlanırlar. β -laktam halkası, PBP'nin aktif bölgesinde bulunan serin kalıntısıyla kovalent bir açıl-enzim kompleksi oluşturur. Bu, enzimi geri dönüşümsüz biçimde inhibe ederek, bakteri hücre duvarının temel yapısı olan peptidoglikan sentezini engeller. Sonuç olarak, hücre duvarı bütünlüğü bozulur, bakteri ozmotik lizise uğrar ve sonunda ölür ^(4,5).

β -laktam antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, bakterilere karşı yoğun bir seçici baskı oluşturarak bu antibiyotiklere direnç gelişimini hızlandırmıştır. En önemli ve klinik açıdan en etkili direnç mekanizması, β -laktamaz enziminin üretimidir ^(6,7). β -laktamazlar, antibiyotiğin antibakteriyel etkisinden sorumlu olan dört halkalı β -laktam yapısındaki amid bağını hidroliz ederek ilacı etkisiz hale getirir ^(4,5). Bu enzimler, PBP'lerle ortak bir evrimsel kökenden gelmiş olup, benzer reaksiyonları katalizler ve aktif hale gelmek için ara ürünleri hızla deaktive edebilirler; böylece birçok antibiyotiği parçalayabilirler ^(4,8). β -laktamaz genlerinin plazmidler, transpozonlar ve integronlar gibi hareketli genetik elementler aracılığıyla taşınması,

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kayseri, drpinarsa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6742-0200

programlarına gereksinim vardır. Hızlı ve doğru tanı yöntemleri, güvenilir *in vitro* duyarlılık testleri, doz optimizasyonu ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile desteklenen akılcı antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini yavaşlatmanın ve var olan antibiyotik silahlarımızı korumanın tek yoludur.

Kaynaklar

1. Perry CM, Markham A. Piperacillin/Tazobactam: An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. *Drugs*. 1999;57(5):805-843.
2. Egorov AM, Ulyashova MM, Rubtsova MYu. Inhibitors of β -Lactamases. *New Life of β -Lactam Antibiotics. Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(11):1292-1309.
3. Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, Leoni V, Intra J. Old and New B-Lactamase Inhibitors: Molecular Structure, Mechanism of Action, and Clinical Use. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):995.
4. Shields RK, Doi Y. Penicillins and β -Lactamase Inhibitors. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017.
5. Crass RL, Pai MP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2019;39(2):182-195.
6. Ku YH, Yu WL. Cefoperazone/sulbactam: New composites against multiresistant gram negative bacteria? *Infect Genet Evol*. 2021;88:104707.
7. Khanna NR, Gerriets V. β -Lactamase Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):160-201.
9. Peechakara BV, Gupta M. Ampicillin/Sulbactam. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. Uto LR, Gerriets V. Clavulanic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Ticarcillin-Clavulanate. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

BÖLÜM 1.3

Yeni β -laktamaz İnhibitör Kombinasyonları

Serap SÜZÜK¹
Sesin KOCAGÖZ²

Giriş

Antibiyotik direnci, 2021 yılında dünya genelinde doğrudan 1,14 milyon ölüme neden olan ve yaklaşık 4,71 milyon ölüme ilişkilendirilen acil bir küresel halk sağlığı tehdididir⁽¹⁾. Birleşik Krallık tarafından yayımlanan Antibiyotik Direnç Raporu, 2050 yılına kadar antibiyotik direncinin her yıl 10 milyon kişinin ölümüne yol açabileceğini öne sürmüştür^(2,3). Hastalıkları Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen ESKAPE patojenler (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri), antibiyotiklerin çoğuna karşı direnç kazanma potansiyelleri yüksek olduğu için sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların başlıca nedenleri arasında tanımlanmaktadır. DSÖ, yeni antibiyotik gereksiniminin aciliyetine göre üç kategoriye ayırdığı, antibiyotiklere dirençli “öncelikli patojenler” listesini yayımlamıştır. En önemli grup, özellikle hastaneler ve ventilatör veya intravenöz kateter gibi invaziv araçlara gereksinim duyan hastalarda ciddi tehdit oluşturan çok ilaca dirençli hatta bazen tüm antibiyotiklere dirençli gram negatif bakterileri içermektedir. Bu grup içinde *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve çeşitli *Enterobacterales* türleri (sıklıkla *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp. ve *Proteus* spp.) yer almaktadır^(4,5,6).

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, serapsuzuk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4820-6986

² Prof. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, sesinsesin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9599-7629

birbirini tamamlayıcı şekilde etkileşim göstermiştir. Bu tür çoklu mekanizmalar, direncin daha karmaşık olmasına neden olabilmektedir⁽⁴⁵⁾.

Penisilin Bağlayıcı Protein Modifikasyonları

PBP hedef bölgelerinde meydana gelen değişiklikler β -laktam ve inhibitör kombinasyonlarının bağlanmasını azaltabilir. *E. coli* suşunda aztreonam/avibaktam direncinde, PBP3'te amino asit insersyonu saptanmıştır. Burada CTX-M-15 enzimi ile birlikte direnç oluşumunu arttırmıştır. Bu mekanizma, özellikle kombinasyona bağlı fenotipik dirençte önemli rol oynayabilir⁽⁴⁶⁾.

Sonuç

β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, dirençli bakterilere karşı etkili tedavi olma potansiyellerini korumaktadır. Yeni gelişen antibiyotiklerin tedavilerde yer alması kaçınılmaz olmakla birlikte bu antibiyotiklerin de ne yazık ki hızlı gelişen direnç mekanizmaları nedeni ile yetersiz kalma riskleri vardır. Bu nedenle, tüm kullanımlarında akılcı antibiyotik kullanım sistemlerinin gözetilmesi gerekmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarları da bu antibiyotiklerin duyarlılık test sonuçlarının doğru ve hızlı bir şekilde bildirimini için tanı yönetimi çerçevesinde test akış şemaları geliştirmeli ve uygulamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404: 1199–226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1).
2. Shankar PR. Book review: tackling drug-resistant infections globally. *Arch Pharm Pract*. 2016; 7: 110. <https://doi.org/10.4103/2045-080X.186181>
3. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance; Aralık 2014. İnternet adresi: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. (Erişim tarihi:12.12.2025)]
4. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guidediscovery, research and development of new antibiotics for drug-resist-ant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>.
5. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2021. 2021. <http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2020/en/>.
6. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-newantibiotics-are-urgently-needed/>.

7. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13: 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>.
8. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 295–306. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-015>.
9. Alarcia-Lacalle A, Canut-Blasco A, Solinís M^Á, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2025;7(3):dlaf096. doi: 10.1093/jacamr/dlaf096.
10. Mojica MF, Rossi M-A, Vila AJ et al. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e28-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30868-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30868-9).
11. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:295–306. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Avycasz. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s006lbl.pdf. (Erişim tarihi 12.12.2025)
13. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Zavicefta. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>. (Erişim tarihi 12.12.2025)
14. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Emblaveo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emblaveo-epar-product-information_en.pdf.
15. Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 6252–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00862-16>.
16. Lodise TP, O'Donnell JN, Balevic S et al. Pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam (COMBINE) in a phase 1, Open-Label Study of Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0093622. <https://doi.org/10.1128/aac.00936-22>
17. Bensman TJ, Wang J, Jayne J et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment analyses to determine optimal dosing of ceftazidime-avibactam for the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00988-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00988-17>
18. Wang Y, Sholeh M, Yang L, Shakourzadeh MZ, Beig M, Azizian K. Global trends of ceftazidime-avibactam resistance in gram-negative bacteria: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2025;14(1):10. doi: 10.1186/s13756-025-01518-5.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Recarbrio. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212819s002lbl.pdf. (Erişim tarihi 12.12.2025)
20. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Recarbrio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio>. (Erişim tarihi 12.12.2025)
21. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 1799–808. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz530>
22. Boundy K, Liu Y, Bhagunde P et al. Thorough QTc study of a single suprathreshold dose of relebactam in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020; 9: 466–75. <https://doi.org/10.1002/cpdd.786>
23. Kaye KS, Boucher HW, Brown ML et al. Comparison of treatment outcomes between analysis populations in the RESTORE-IMI 1 phase 3 trial of imipenem-cilastatin-relebactam versus colistin plus imipenem-cilastatin in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: 1–10. <https://doi.org/10.1128/AAC.02203-19>.
24. Kohno S, Bando H, Yoneyama F et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infecti-

- on: a multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *J Infect Chemother.* 2021; 27: 262–70. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.032>
25. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Xacduro. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216974Orig1s000Correctedlbl.pdf. Erişim tarihi 12.12.2025)
 26. Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG et al. Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, noninferiority clinical tri. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23: 1072–84. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099>
 27. Lickliter JD, Lawrence K, O'Donnell J et al. Pharmacokinetics, and drug-drug interaction potential of intravenous durlobactam, β -lactamase inhibitor, in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: e00071-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00071-20>
 28. McLeod SM, Miller AA, Rana K et al. Clinical outcomes for patients with monomicrobial vs polymicrobial *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex infections treated with sulbactam-durlobactam or colistin: a subset analysis from a phase 3 clinical trial. *Open Forum Infect Dis.* 2024; 11: ofae140. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae140>
 29. O'Donnell J, Maloney K, Steidler M et al. A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled crossover study of the effects of durlobactam on cardiac repolarization in healthy subjects. *Clin Transl Sci.* 2021;14:1423–30. <https://doi.org/10.1111/cts.12991>
 30. O'Donnell J, Preston RA, Mamikonyan G et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous durlobactam and sulbactam in subjects with renal impairment and healthy matched control subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e00794-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00794-19>.
 31. Mallalieu NL, Winter E, Fettner S et al. Safety and pharmacokinetic characterization of nacubactam, a novel β -lactamase inhibitor, alone and in combination with meropenem, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: e02229-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02229-19>
 32. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Vabomere. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf. (Erişim tarihi 12.12.2025)
 33. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Vaborem. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem>. (Erişim tarihi: 12.12.2025)
 34. Bassetti M, Giacobbe DR, Patel N et al. Efficacy and safety of meropenem–vaborbactam versus best available therapy for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in patients without prior antimicrobial failure: a post hoc analysis. *Adv Ther.* 2019;36:1771–7. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00981-y>
 35. Gaibani P, Giani T, Bovo F, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(5):628. doi: 10.3390/antibiotics11050628.
 36. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Exblifep. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216165s000lbl.pdf. (Erişim tarihi:12.12.2025)
 37. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Exblifep. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exblifep-epar-product-information_en.pdf. (Erişim tarihi:12.12.2025)
 38. Das S, Fitzgerald R, Ullah A et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of cefepime and enmetazobactam in healthy volunteers: towards new treatments for nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e01468-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01468-20>
 39. Dowell JA, Dickerson D, Henkel T. Safety and pharmacokinetics in human volunteers of taniborbactam (VNRX-5133), a novel intravenous β -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e0105321. <https://doi.org/10.1128/AAC.01053-21>

40. Preston RA, Mamikonyan G, DeGraff S et al. Single-center evaluation of the pharmacokinetics of WCK 5222 (cefepimezidebactam combination) in subjects with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e01484-18. [https://doi.org/ 10.1128/AAC.01484-18](https://doi.org/10.1128/AAC.01484-18).
41. Alsenani TA, Viviani SL, Kumar V, et al. Structural Characterization of the D179N and D179Y Variants of KPC-2 beta-Lactamase: omega-Loop Destabilization as a Mechanism of Resistance to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(4):e0241421. doi: 10.1128/aac.02414-21.
42. Shapiro AB, Moussa SH, Carter Mn, Gao N, Miller AA. Ceftazidime–Avibactam Resistance Mutations V240G, D179Y, and D179Y/T243M in KPC-3 β -Lactamase Do Not Alter Cefpodoxime–ETX1317 Susceptibility. *ACS Infectious Diseases.* 2020;17(1):79-81.
43. Winkler ML, Popp WALLace KM, Hujer Am, et al. Unexpected Challenges in Treating Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Resistance to Ceftazidime-Avibactam in Archived Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1020–1029. doi: 10.1128/AAC.04238-14.
44. Telleprata C, Ravazi M, Peris PS, Johnson P, Vondracek M, Giske CG. Resistance to aztreonam-avibactam among clinical isolates of *E. coli* is primarily mediated by altered penicillin binding protein 3 and impermeability. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;64(3):107256. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107256 .
45. Ma K, McNally A, Zong Z. Struggle To Survive: the Choir of Target Alteration, Hydrolyzing Enzyme, and Plasmid Expression as a Novel Aztreonam-Avibactam Resistance Mechanism. *mSystems.* 2020;5(6):e00821-20. doi: 10.1128/mSystems.00821-20.
46. Bella SD, Giacobbe DR, Maraolo AE, et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:268-281. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.001.

BÖLÜM 2.1

β -laktamazlar: Genel özellikler, Sınıflandırma ve Tarihçe

Deniz GÜR¹

β -laktam Antibiyotiklere Direnç

Tüm β -laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir. Bakteri hücre duvarı birbirine çapraz bağlar ile bağlanmış peptidoglikan ağından oluşan karmaşık bir yapıdır. Bu yapıdaki glikan bileşeni birbirine çapraz bağlanan N-asetilmuramikasit (NAM) ve N-asetilglukozamin (NAG) birimlerinden oluşmaktadır. Penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak tanımlanan transpeptidaz enzimleri bu çapraz bağlanmayı katalize eden enzimlerdir ^(1,2). β -laktam antibiyotikler NAM'a bağlı olan pentapeptitteki D-Ala-D-Ala'ya yapısal benzerlik göstermektedir; bu nedenle PBP'ler hücre duvarı sentezinde yanlışlıkla β -laktam antibiyotiği kullanmakta ve duvar sentezinin bu basamaktan sonraki evreleri gerçekleşmemekte, otolitik enzimlerin aktivitesi devam ettiği için hücre geçirgen hale gelmekte ve sonuçta bakteri lizise uğramaktadır (Şekil 1)^(1,2).

Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç yolla gelişebilmektedir:

1. PBP'lerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanması engellenebilir,
2. Dış membran proteinlerinin (OMP) ifadesinde azalma veya atım pompaları ile ilacın hücre içine girişi önlenir
3. β -laktamaz enzimleri ile antibiyotik inaktive edilebilir ^(2,3,4).

¹ Prof. Dr., TMC, ADTS Başkanı, Ankara, denigur@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7504-8450

bakterilerdeki β -laktamazlar ülkemizde de merak konusu olmuştur⁽¹⁸⁾. Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar ilk kez 1992 yılında Gür ve arkadaşları⁽¹⁹⁾ tarafından bildirilmiştir. GSBL'lerin *Pseudomonas aeruginosa*'da saptanan OXA türevleri OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17, dünyada ilk kez Türkiye'de Hacettepe hastanesinden bildirilmiştir^(20, 21, 22).

PER-1 enzimi ilk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen *P. aeruginosa*'da kromozomal bir enzim olarak bildirilmiş, daha sonra Türkiye'de izole edilen bir *P. aeruginosa*'da plazmidde olduğu gösterilmiştir^(23,24). Bu enzim ülkemizde *Acinetobacter* ve *Salmonella typhimurium*'da da saptanmıştır⁽²⁵⁾. Ülkemizde dünyada ilk kez bildiri yapılan diğer β -laktamazlar, *Klebsiella pneumoniae*'da bulunan, karbapenemaz aktivitesine sahip OXA-48, *P. aeruginosa*'da saptanan VIM-5 türü β -laktamaz ve yakın zamanda *Proteus mirabilis*'de bildirilen Grup D OXA-320 β -laktamazdır^(26, 27, 28). Son yıllarda bu enzimler ve yeni varyantları tüm dünyada o kadar büyük bir hızla artmaktadır ki bu yazıda gözden kaçanlar olmuş olabilir. Dirençli bir izolatta saptanan enzimin ilk kez bildiri yapılacak bir enzim olup olmadığının belirlenmesi için tüm dizi analizi yapılarak fenotipik özellikleri ile birlikte NCBI 'ye başvurulur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/isolates#/refgene>).

β -laktamaz enzimleri, yeni geliştirilen β -laktam antibiyotikler ve β -laktamaz inhibitörlerine karşın sayı ve çeşit yönünden artmaya devam edecektir. Yeni geliştirilen moleküler tanı yöntemleri ve dizi analizleri bu enzimlerin örneklerden çok kısa sürede tanımlanmalarına, böylece klinisyenlerin etkin tedaviye hızla geçişini sağlamaktadır. Bu enzimlerin ülkemizdeki tür ve yaygınlığına ilişkin bilgilerimizin güncel tutulmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Bradford PA, Castanheira M. Mechanisms of resistance to antibacterial agents in Pfaller MA, Carroll CK (Eds.) Manual of Clinical Microbiology 13th edition, Washington DC. ASM press, 2023:1375-1410.
2. Mora-Ochomogo M, Lohans CT. β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. RSC Med Chem. 2021;12: 1623-1639. <https://doi.org/10.1039/d1md00200g>
3. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2020:222-39.
4. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020;33:e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>.

5. Bush K. Past and present perspectives on β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10): e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>.
6. Mathew A, Harris AM, Marshall MJ, Ross GW. The use of analytical isoelectric focusing for detection and identification of beta-lactamases. *J Gen Microbiol.* 1975 ;88(1):169-78. doi: 10.1099/00221287-88-1-169.
7. Gür D, Akalin HE, Baykal M, Doğrul F. Yeni kuşak beta-laktam antibiyotiklere dirençli Klebsiella ve Enterobacter suşlarında “Isoelectric Focusing” yöntemi kullanılarak beta-laktamaz enzimlerinin tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 1992;26(1):1-11.
8. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51, doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
9. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211-33. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211
10. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09. Epub 2009 Dec 7.
11. Livermore DM. β-lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-584.
12. Hall BG, Barlow M. Evolution of the serine beta-lactamases: past, present and future. *Drug Resist Updat.* 2004;7:111–123. <https://doi.org/101016/j.drug.2004.02.003>.
13. Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol.* 2002;55:314 –321. <https://doi.org/10.1007/s00239-002-2328-y>.
14. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34953. doi: 10.1371/journal.pone.0034953. Epub 2012 Apr 11.
15. Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933–951.
16. Cetin ET, Ang O. Staphylococci resistant to methicillin (calbenin). *Br Med J.* 1962;51:2.
17. Akman M. Patojen stafilokokların antibiyotiklere direnç oranlarındaki artış 1958-59, 1961-62 ve 1965-66 yıllarında 910 suş ve 5 antibiyotikle yaptığımız araştırmalara ait sonuçların mukayesesi. *Türk Hij Tecr Biyol Derg.* (1961). 1966;26(3):234-44.
18. Gur D, Akalin HE, Baykal M. Resistance of gram negative bacteria to new generation cephalosporins and the role of beta-lactamases in this type of resistance. *Mikrobiyol Bült.* 1988; 22:193-8.
19. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalin HE, Livermore DM. Diversity of klebsiellae with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish University Hospital. *J Hosp Infect.* 1992;22:163-166.
20. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1637-1644.
21. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43: 1362-1366.
22. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalin HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:281-294.
23. Nordmann P, Ronco E, Naas T, Dupont C, Michel-Briand Y, Labia R. characterization of a novel extended-spectrum β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:962-969.
24. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalin HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 β-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:281-294.

25. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC Antimicrob Resist. 2021;16;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092.
26. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):15-22. doi: 10.1128/AAC.48.1.15-22.2004.
27. Bahar G, Mazzariol A, Koncan R et al. Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. J Antimicrob Chemother. 2004;54(1):282-3. doi: 10.1093/jac/dkh321. Epub 2004 Jun 9.
28. Cicek AC, Duzgun AO, Saral A, Sandalli C. Determination of a novel integron-located variant (*bla*-OXA-320) of Class D β -lactamase in *Proteus mirabilis*. J Basic Microbiol. 2014;54(10):1030-5. doi: 10.1002/jobm.201300264. Epub 2013 Sep 11.

2.1.1.

Grup A

» 2.1.1.1. Grup 2a β -laktamazlar

Güner SÖYLETİR¹

|Giriş

Grup 2 β -laktamazlar, klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olan penisilinaz ve sefalosporinazları kapsar ve moleküler sınıflamada A sınıfında yer alırlar. Bu grupta iki alt grup vardır: 2a ve 2b

Grup 2a β -laktamazlar sadece dar spektrumlu penisilinazları içerirken grup 2b β -laktamazlar, 2a'nın aksine penisilin ve sefalosporinleri aynı oranda inaktive edebilme yeteneğine sahiptirler. Grup 2a β -laktamazları temsil eden enzim PC1 olarak adlandırılır ve dar spektrumlu hidrolitik aktiviteye sahiptir. Bu enzimler, esas olarak benzilpenisilin ve penisilin türevlerini parçalarken sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlara etkileri benzilpenisilin veya ampisilin ile kıyaslandığında bunların sadece %10'u kadardır. Bu durumun tek istisnası kromojenik bir sefalosporin olan nitrosefindir ki bu sefalosporin rutinde β -laktamaz saptamak için test olarak kullanılmaktadır⁽¹⁾.

Penisilin, 1940'lı yıllarda önce streptokokların daha sonra da stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi amacıyla klinik kullanıma girmiştir. Yine o yıllarda klinikte ilintili olmayan bir '*Bacillus*' (*Escherichia coli*) kökeninde ilk kez penisilinaz aktivitesi saptanmıştır. Ancak çok kısa bir süre sonra, stafilokoklarda hızla artış gösteren penisilin direnci gözlemlenmiştir.

İngiltere'de St. Thomas Hastanesinde 5 yıllık bir izleme 1946'da %14 olan stafilokoklardaki penisilin direncinin 1948'den %53'e çıktığını saptamışlar ve 1953'te penisilinaz üretimine bağladıkları bu direncin %80'lere ulaştığını bildirmişlerdir. 2000'li yıllar itibarıyla Trinidad, Kuveyt, Çin ve ABD gibi dünyanın coğrafik olarak

¹ Prof. Dr., Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, gsoyletir@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-5695-731X

Kaynaklar

1. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β-Lactamase-Producing Pathogens. Clin Microbiol Rev.2020;33(2):e00047-19.
2. Sangappa M, Thiagaran P. Methicillin resistant from *Staphylococcus aureus*: Resistance genes and their regulation. Int J Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012; 4(Suppl 1): 658-667.
3. Olsen JE, Christensen H, Aarestrup FM. Diversity and evolution of *blaZ* from *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. JAC.2006;57:450-460.
4. Ferreira AM, Martins KB, da Silva VR, et al. Correlation of phenotypic tests with the presence of the *blaZ* gene for detection of β-lactamase. Brazil J Microbiol. 2017; 48(1): 159-166.
5. Shinwon Le, Ki Tae Kwon, Hye-In Kim, et al. Clinical implications of cefazolin inoculum effect and β-lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Microb Drug Resist. 2014;20(6):568-74.
6. Lecomte R, Bourreau A, Deschanvres C, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a post hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study. Clin Microbiol and Inf. 2021; 27:1015-102.
7. Carvajal LP, Rincon S, Echeverri AM, et al. Novel insights into the classification of Staphylococcal-Lactamases in relation to the cefazolin inoculum effect. Antimic Agents Chem. 2020;64(5):e02511-19.
8. Baptiste J, Maelys C, Pollani C, et al. β-Lactam inoculum effect in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. JAMA Network Open. 2024;7(12):e2451353.
9. Wang SK, Gilchrist A, Loukitcheva A, et al. Prevalence of a cefazolin inoculum effect associated with *blaZ* gene types among Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from four major medical centers in Chicago. Antimic Agents Chem. 2018; 62(8):e00382-18.
10. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*: Frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. Antimic Agents Chem. 2009;53:3437-3441.
11. Takayama Y, Tanaka T, Oikawa K, Fukano N, Goto M, Takahashi T. Prevalence of *blaZ* gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Japan. Ann Lab Med. 2018; 38:155-159
12. Cosgrove SE, Loren GM. The inoculum effect and *Staphylococcus aureus* infective endocarditis-time to Reconsider treatment? JAMA Network Open. 2024;7(12):e2451300.
13. George R, Lahra MM, Nguyen T, Gatus B. Disc test for detecting *Staphylococcus aureus* strains producing type A and type C β-Lactamases. Microbiology Spectrum. 2023;11(4): e0022023.
14. Ka-Fung Lo C, Sritharan A, Zhang J, et al. Clinical significance of cefazolin inoculum effect in serious MSSA infections: a systematic review. JAC Antimicrob Resist. 2024; 6(3):dlae069.<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae069>.

» 2.1.1.2. Grup 2b 2be β -laktamazlarGülçin BAYRAMOĞLU¹

|Giriş

Bush-Jacoby sınıflandırmasında 2b, 2be grubunda yer alan enzimler, Ambler sınıflandırmasında sınıf A'da yer alan serin β -laktamazlardır⁽¹⁾. 2b grubunda bulunan β -laktamazlar, klinik kullanım için onaylanan ilk penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize ettikleri için, geniş spektrumlu β -laktamazlar olarak tanımlanmıştır^(1,2). 2be tanımı ise, bu grupta yer alan enzimlerin grup 2b β -laktamazlardan türediğini göstermektedir. 2be'nin 'e'si, genişlemiş (extended) bir spektruma sahip olduğunu belirtmektedir⁽³⁾. Küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) varyantlarının çoğu, grup 2be'de yer almaktadır^(4,5). Grup 2b ve 2be'de yer alan β -laktamazların, hem kromozom hem plazmidler aracılığıyla aktarılabilmesi kolaylıkla yayılmalarına neden olabilmektedir⁽⁶⁾. Her enzim grubundan yalnızca bir temsilci bulunacak şekilde; 2b ve 2be grubunda yer alan enzimler ve başlıca özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Grup 2b ve 2be β -laktamazları temsil eden örnekler ve başlıca özellikleri ^(4,7-11)				
Grup	İsmin Kaynağı (İlk kaydedildiği yıl)	Bakteri	Genin Bulunduğu Yer	Başlıca GSBL Özellikleri
2b				
SHV-1	Sülfidril değişken (1974)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kromozom Plazmid	SHV ailesindeki GSBL'ler, SHV-1'in nokta mutasyonu varyantlarıdır.
TEM-1	Hasta Temoniera'nın adı (1985)	<i>Shigella flexneri</i>	Plazmid	TEM ailesindeki GSBL'ler, TEM-1 veya TEM-2'nin nokta mutasyonu varyantlarıdır.
2be				
BEL-1	Belçika GSBL (2005)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Plazmid	BEL ailesindeki GSBL'ler, sefotaksime kıyasla özellikle seftazidimi ve aztreonamı hidroliz ederler.

¹ Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon, gulcinbay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6103-3127

KAYNAKLAR

1. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(5):295-306. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>.
2. Nagshetty K, Shilpa BM, Patil SA, Shivannavar CT, Manjula NG. An overview of extended spectrum beta lactamases and metallo beta lactamases. *Adv Microbiol.* 2021;11(01):37-62. <https://doi.org/10.4236/aim.2021.111004>.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>.
4. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab092. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>.
5. Liakopoulos A, Mevius D, Ceccarelli D. A Review of SHV Extended-Spectrum β -Lactamases: Neglected Yet Ubiquitous. *Front Microbiol.* 2016;7:1374. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01374>.
6. Zhang S, Liao X, Ding T, Ahn J. Role of β -Lactamase Inhibitors as Potentiators in Antimicrobial Chemotherapy Targeting Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(3):260. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030260>.
7. Beta-Lactamase DataBase. [<http://bldb.eu/Enzymes.php>] (Erişim tarihi: 22 Mart 2025).
8. Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos LM, Zavala A, Dortet L, et al. Beta-Lactamase DataBase (BLDB) – Structure and Function. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2017; 32:917-919. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1344235>.
9. Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R. A Structure-Based Classification of Class A β -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(1):29-57. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-15>.
10. Singh A, Shahid M, Sami H, Shadab M, Khan HM. Class A Type B-Lactamases. In: Shahid M, Singh A, Sami H (Eds.) *Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria: Threats and Challenges.* Springer Nature Singapore, 2022: 35–80. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9097-6_4.
11. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:42-52. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01861.x> Erratum in: *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 5:21-4.
12. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Crit Care.* 2010;14(3):224. <https://doi.org/10.1186/cc8892>.
13. Rossolini GM, Arena F, Giani T. Mechanisms of Antibacterial Resistance. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (Eds.) *Infectious Diseases, 4th ed., Elsevier Ltd, 2017:1181-1196.e1.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00274-4>.
14. Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM. Mechanisms of Action. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (Eds.) *Infectious Diseases, 4th ed., Elsevier Ltd, 2017:1162–1180.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00274-4>.
15. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, et al. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines.* 2023;11(11):2937. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112937>.
16. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed.* Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2020: 222-239.e3.
17. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2024:ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.

18. Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9519718. <https://doi.org/10.1155/2018/9519718>.
19. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2015;17:11-21.
20. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahn DF. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013-17. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(5):1165-1173. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz571>.
21. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):1-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.1-14.2004>.
22. Shurina BA, Page RC. Structural Comparisons of Cefotaximase (CTX-M-ase) Sub Family *Front Microbiol.* 2021;12:688509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.688509>.
23. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β-lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):305-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.008>.
24. Ortiz de la Rosa JM, Nordmann P, Poirel L. ESBLs and resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam combinations in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7):1934-1939. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz149>.
25. Yousefi B, Kashanipoor S, Mazaheri P, et al. Cefiderocol in Combating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Action and Resistance. *Biomedicines.* 2024;12(11):2532. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112532>.

» 2.1.1.3. Grup 2br, 2f ve 2c β -laktamazlarNisel YILMAZ¹

|Giriş

2br sınıfı β - laktamazlar

Ambler tarafından moleküler yapılarına göre yapılan sınıflandırmaya göre sınıf A, Bush-Jacoby-Medeiros tarafından yapılan işlevsel sınıflandırmaya göre sınıf 2 içinde yer almaktadır. 2br'deki 'r' harfi klavulanik asit ve sulbaktama azalmış ("*reduced*") bağlanmayı ifade etmektedir⁽¹⁾.

TEM-1 ve 2 enzimlerinin bir-iki aminoasit değişikliği ile ortaya çıkan β - laktamaz inhibitörlerine dirençli bu enzimler, başlangıçta TRC (klavulanik aside dirençli TEM enzimleri) ve daha sonra TRI (β -laktamaz inhibitörlerine dirençli TEM), son olarak da IRT (inhibitor dirençli TEM- β -laktamazlar) olarak isimlendirilmişlerdir. TEM türevleri dışında, SHV türevi olan IRT enzimleri de bulunmaktadır. Bu gruptaki enzimler, 2b kategorisi içinde ele alınmakla beraber genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) aktivitesine sahip değillerdir ancak TEM ve SHV türevi enzimler oldukları için bu grupta yer almışlardır⁽²⁾.

IRT üreten izolatlar penisilinleri hidrolize ederler. Klasik TEM enzimlere kıyasla dar spektrumlu sefalosporinlere karşı aktiviteleri daha azdır. Geniş spektrumlu sefalosporinleri inhibe etmezler. Dolayısıyla, sefalosporinlere, sefamisinlere ve karbapenemlere duyarlı görülmektedirler. Ampisilin-sulbaktama dirençli ve amoksisilin-klavulanata (AMC) orta derecede dirençli veya dirençli olup çoğu zaman piperasilin-tazobaktam ve avibaktam gibi yeni inhibitörlere duyarlı kalmaktadır⁽²⁾.

Başlangıçta *Escherichia coli*'de bulunan IRT enzimleri *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* ve *Shigella sonnei*'de de bildirilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* veya diğer non fermentatif bakterilerde IRT'lerin varlığı bildirilmemiştir. Bu cinslerde IRT fenotipinin saptanamaması IRT enzimini maskeleyen üst üste binmiş direnç mekanizmalarının varlığına bağlı olabilir⁽²⁾.

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, niseloz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7435-2461

yanı sıra tüm β - laktam sınıflarını (yani penisilin, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler) hidrolize edebilmesi açısından kendine özgü özelliklere sahiptir⁽⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent developments in β -lactamases and extended spectrum β -lactamases. *BMJ*. 2003;327:1209–13.
2. Canto'n R, Morosini MI, Martin O, Maza S, Gomez G. de la Pedrosa G. IRT and CMT β -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14 (1): 53–62.
3. Noguchi T, Matsumura Y, Kanahashi T, et al. Role of TEM-1 β -Lactamase in the Predominance of Ampicillin-Sulbactam-Nonsusceptible *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(2): e02366-18
4. Rı'os E, Lo'pez MC, Rodrı'guez-Avial I, Pena I, Picazo JJ. Characterization of Inhibitor-Resistant TEM β -Lactamases and Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* isolates. *Microb Drug Resist*. 2015; 21 (5): 512-515.
5. Uğraklı S, Doğan M. Overview of B-Lactamases and Current Techniques for Detecting β -Lactamase Mediated Resistance. *Ann Clin Med Microbiol*. 2018; 3(1): 1016-1022.
6. Bush K, F. Fisher J. Epidemiological Expansion, Structural Studies, and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative Bacteria. *Ann Rev Microbiol*. 2011; 65: 455–78.
7. Chaibi EB, Sirot D, Paul G, Labia R. Inhibitor-resistant TEM β -lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43(4): 447-58.
8. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care*. 2020; 8(13): 1-13.
9. Naas T, Dortet L, Lorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1006-28.
10. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(3): 969-76.
11. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00047-19.
12. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(10): e01076-18.
13. Al-Bayssari C, Dabboussi F, Hamze F, Rolain JM. Detection of expanded spectrum b-lactamases in Gram-negative bacteria in the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1139-58.
14. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2018; 56:e01140-18.
15. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2014;32 (4): 4-9.
16. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(6): 321-31.
17. Bush K. The ABCD's of b-lactamase nomenclature *J Infect Chemother*. 2013; 19: 549–559.
18. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(3): 470-82.

2.1.2.

Grup B β -laktamazlar: Metallo β -laktamazlarŞöhret AYDEMİR¹**|Giriş**

Ambler Sınıflamasında β -laktamazlar, amino asit dizilim göre A, B, C ve D sınıflarına ayrılır. Sınıf A, C ve D'ye ait enzimler, β -laktamazın aktif bölgesinde bir serin içerirken, sınıf B enzimleri bir veya iki çinko iyonu içerir ve bu nedenle bu sınıf Metallo- β -laktamaz (MBL) olarak adlandırılır. Ayrıca substrat profilleri ve inhibitörlerden etkilenmelerine göre yapılmış Bush- Jacoby Sınıflandırmasında MBL'ler 3. sınıfta yer alır. MBL'ler, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri ve hatta klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam ve avibaktam gibi β laktam bazlı serin β laktamaz (SBL) inhibitörlerini, yani tüm bisiklik betalaktam sınıflarını hidrolize edebilmeleri nedeniyle önem taşırlar. Bu çok yönlü hidrolazlar tarafından gerçekleşen hidrolizden yalnızca monobaktamlar etkilenmez. Klinik olarak yararlı olacak MBL inhibitörleri yeni yeni geliştirilmektedir.

Yediyüzden fazla MBL bildirilmiştir ve kendi içlerinde amino asit dizilimleri ve substrat profillerine göre üç alt sınıfa (B1, B2 ve B3) ayrılmıştır. Çoğunluğu metalohidrolazlardan oluşan MBL proteinleri, MBL Süper Ailesi adını alır. ^(1,2)

Metallo- β -laktamaz Alt Sınıfları**B1 Alt sınıfı:**

Bilinen ilk MBL, 1966 yılında çinkoya bağımlı bir enzim olarak tanımlanan *Bacillus cereus*'tan (BcII) elde edilen ekstraselüler bir enzimdi. Bu keşiften sonra MBL kodlayan genler patojenik bakteriler arasında dünya çapında yayılana kadar yaklaşık otuz yıl boyunca MBL'ler klinik önemi olmayan enzimler olarak kabul edilmiştir.

¹ Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir, s.sohret.aydemir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8354-9100

izolatlarında etkinliğin daha değişken olduğu, bunun da çoğunlukla porin kaybı, atım pompasının aşırı ekspresyonu ve MBL dışı direnç mekanizmalarına bağlı olduğu vurgulanmaktadır.⁽¹²⁾

KAYNAKLAR

1. Bahr G, González LJ, Vila AJ. Metallo-betalactamases in the Age of Multidrug Resistance: From Structure and Mechanism to Evolution, Dissemination, and Inhibitor Design. *Chem Rev*. 2021;121(13):7957-8094. doi:10.1021/acs.chemrev.1c00138
2. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-76. doi:10.1128/AAC.01009-09.
3. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile betalactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-58. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
4. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton CF, et al. Beta-lactamases and betalactamase inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol*. 2019;431(18):3472-500. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.002.
5. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10):e00397-20. doi:10.1128/AAC.00397-20
6. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol*. 2019 Aug 20;10:1823. doi:10.3389/fmicb.2019.01823
7. Grabein B, Arhin FF, Daikos GL, et al. Navigating the current treatment landscape of metallo-betalactamase-producing Gram-negative infections: what are the limitations? *Infect Dis Ther*. 2024;13(11):2423-2447. doi:10.1007/s40121-024-01044-8
8. Tan X, Kim HS, Baugh K, et al. Therapeutic options for metallo-betalactamase-producing Enterobacterales. *Infect Drug Resist*. 2021;14:125-142. doi:10.2147/IDR.S246174
9. Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM metallo-betalactamases and their bacterial producers in health care settings. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00115-18. doi:10.1128/CMR.00115-18.
10. Bahr G, González LJ, Vila AJ. Metallo- β -lactamases and a tug-of-war for the available zinc at the host-pathogen interface. *Curr Opin Chem Biol*. 2022;66:102103. doi: 10.1016/j.cbpa.2021.102103.
11. Kang SJ, Kim DH, Lee BJ. Metallo- β -lactamase inhibitors: A continuing challenge for combating antibiotic resistance. *Biophysical Chemistry*. 2024;309:107228
12. Sangiorgio G, Calvo M, Stefani S. Aztreonam and avibactam combination therapy for metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(7):971-978. doi:10.1016/j.cmi.2024.11.006.

2.1.3. Grup C β -laktamazlar

Zeynep GÜLAY¹

Genel Bilgiler

Amp C (veya Sınıf C) β -laktamazlar, başta Enterobacterales üyeleri olmak üzere çeşitli gram negatif bakteri türleri tarafından üretilen ve klinik tedavi açısından önemli olabilen enzimlerdir ⁽¹⁻³⁾. Sefalotin, sefazolin, sefoksitin yanısıra penisilinlerin çoğuna ve β -laktam- β laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirence yol açabilen bu β -laktamazlar, genellikle kromozomal genlerce kodlanır. Kromozomal AmpC β -laktamazlar, indüklenebilir niteliktedirler ancak mutasyonlar nedeniyle sürekli yüksek düzeyde de yapılabilirler. Bu aşırı üretim, sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı dirence neden olur ve özellikle *Klebsiella aerogenes* (eski *Enterobacter aerogenes*) ve *Enterobacter cloacae* enfeksiyonlarında önem taşır. Bu türlerde, izolat tedavi öncesinde bu antibiyotiklere duyarlı iken tedavi sırasında enzim indüksiyonu nedeniyle direnç gelişebilir ^(2,4,5).

AmpC enzimlerinin evrimsel özelliklerine bakıldığında, çok eski enzimler oldukları ve yaklaşık 2 milyar yıl önce –yani antibiyotiklerin klinik tedaviye girmesinden çok önce-, olasılıkla bakteriler arasındaki biyolojik yaşam savaşı sırasında salınan doğal β -laktamlarla temas sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir ^(1,5). Ayrıca, 1940 yılında farklı adlandırılmış olmasına rağmen, penisilin henüz klinik kullanıma girmemişken bir *Escherichia coli* suşunda saptanan penisilinazın da aslında bir Amp C olduğu belirlenmiştir ^(1,5).

Amp C adı, β -laktamazların yapısal sınıflandırılmasında (Ambler sınıflaması), moleküler sınıf C'ye giren enzimleri tanımlamaktadır. Aktif bölgelerinde bir serin amino asiti bulunduğu için “serin β -laktamazlar” içinde yer alırlar. Bush-Jacoby Mederosun fonksiyonel sınıflamasında ise Grup 1 içinde sınıflandırılırlar ^(1,5,6). Grup 1 β -laktamazlar, hidroliz özelliklerine göre sefamisinler dahil sefalosporinleri,

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İzmir, zeynepgulay62@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4135-9154

|KAYNAKLAR

1. Jacoby GA. Amp C β -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009; 22: 161-82
2. Tamma Pd, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ. Antibacterial Resistance Leadership Group. A primer on AmpC β -lactamases; necessary knowledge for an increasingly multidrug resistant World. Clin Infect Dis. 2019; 69: 1446-55.
3. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. Infection. 2019;47(3):363-375.
4. Doern C D. Review of AmpC β -lactamases in the Enterobacterales. Clin Micro Newsletter. 2021; 43 (10): 81-86.
5. Philippon A, Arlet G, Labia R, Bogdan I. Iorgad. Class C β -lactamases : Molecular characteristics. Clin Microbiol Rev.2022; 35(3):e0015021.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54:969-76.
7. Adler H, L. Fenner P. Walter, D et al. Plasmid-mediated AmpC β -lactamases in Enterobacteriaceae lacking inducible chromosomal *ampC* genes: prevalence at a Swiss university hospital and occurrence of the different molecular types in Switzerland. J. Antimicrob. Chemother.2008; 61:457-458.
8. Rodríguez-Guerrero E, Callejas-Rodelas JC, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. *Systematic Review of Plasmid AmpC Type Resistances in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae and Preliminary Proposal of a Simplified Screening Method for ampC*. Microorganisms.2022; 10(3): 611. doi: 10.3390/microorganisms10030611.
9. Ahmad, M, C. Urban, N. Mariano, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis. 1999; 29:352-355.
10. Ahmed, A., Shimamoto. T.. Emergence of a cefepime- and ceftazidime-resistant *Citrobacter freundii* clinical isolate harbouring a novel chromosomally encoded AmpC β -lactamase, CMY-37. Int J Antimicrob Agents 2008; 32:256-261.
11. Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Temocillin. Clin Pharmacokinetics. 2018;57:287-96.
12. Mammeri H, Nordmann P, Berkani A, Eb F. Contribution of extended-spectrum AmpC (ESAC) β -lactamases to carbapenem resistance in *Escherichia coli*. FEMS Microbiol Lett. 2008;282:238-40.
13. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. Expert Opin Pharmacother. 2016;17:953-67.
14. Schmidtke AJ, Hanson ND. Model system to evaluate the effect of ampD mutations on AmpC-mediated β -lactam resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50:2030-7.
15. Korfmann G, Sanders CC. AmpG is essential for high-level expression of AmpC β -lactamase in *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33:1946-51.
16. Kaneko K, Okamoto R, Nakano R, Kawakami S, Inoue M. Gene mutations responsible for overexpression of AmpC β -lactamase in some clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. J Clin Microbiol. 2005; 43:2955-8.
17. Olson B, Weinstein RA, Nathan C, Kabins SA. Broad-spectrum β -lactam resistance in *Enterobacter*: emergence during treatment and mechanisms of resistance. J Antimicrob Chemother. 1983;11:299-310.
18. Quinn JP, DiVincenzo CA, Foster J. Emergence of resistance to ceftazidime during therapy for *Enterobacter cloacae* infections. J Infect Dis. 1987;155:942-7.
19. Choi SH, Lee JE, Park SJ, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC β -lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:995-1000.

20. Livermore DM, Brown DF, Quinn JP, Carmeli Y, Paterson DL, Yu VL. Should third-generation cephalosporins be avoided against AmpC-inducible Enterobacteriaceae? Clin Microbiol Infect. 2004; 10:84–5.
21. Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of three new variants of AmpC β-lactamases from *Morganella morganii*. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50:962–7.
22. Kohlmann R, Bahr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for *ampC* derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β-lactamase. J Antimicrob Chemother. 2018; 73:1530–6.
23. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect. 2013;19:141–60.
24. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.01 July (2017). <http://www.eucast.org>.
25. Harris PN, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β-lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? Int J Antimicrob Agents. 2012;40:297–305.
26. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad spectrum β-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection. 1989;17:316–21.
27. Naas T, Queslati S, Bonnin RA et al. β-Lactamase Database (BLDB)- Structure and Function. Enzyme Inhib Med Chem. 2017; 32: 917-919.
28. Arena F, Giani T, Becucci E, et al. Large oligoclonal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST26 producing the FOX-7 AmpC β-lactamase in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 2013;51:4067–72.
29. Drinkovic D, Morris AJ, Dyet K, Bakker S, Heffernan H. Plasmid-mediated AmpC β-lactamase-producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection in the Auckland community likely to be resistant to commonly prescribed antimicrobials. N Z Med J. 2015;128:50–9.
30. Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M. et al. Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC β-lactamases. J Infect. 2012; 64: 176–183.
31. Seiffert SN, Hilty M, Kronenberg, Droz S, Perreten V, Endimiani A. Extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in community, specialized outpatient clinic and hospital settings in Switzerland. J. Antimicrob. Chemother. 2013; 68: 2249–2254.

2.1.4. Grup D β -laktamazlar

Ufuk HASDEMİR¹

|Giriş

Ambler moleküler sınıflamasına göre D sınıfında yer alan β -laktamazlar, A ve C sınıflarında yer alanlar gibi serin hidrolazlardır. Bu üç sınıfta yer alan β -laktamazlar evrimsel olarak ilişkili olup DD-petidazların ve çeşitli penisilin-bağlayan-proteinlerin içinde yer aldığı bir süper aileye bağlıdırlar. A, C ve D sınıfı enzimlerin hepsi 'Ser-x-x-Lys' motifine sahiptir ve serin, enzimin aktif kısım rezidüsüdür⁽¹⁻⁴⁾. Bununla birlikte D sınıfı β -laktamazlar yapısal olarak, A ve C sınıfı β -laktamazlarla %20'den az homoloji gösterirler^(4,7). Az sayıdaki istisna dışında tazobaktam, klavulanik asit, sulbaktam gibi inhibitörlerden etkilenmezler. Avibaktam ve vaborbaktam gibi yeni inhibitörlere duyarlıdırlar^(1,4,5).

Hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler tarafından üretilen D sınıfı β -laktamazların bağlı olduğu protein aileleri Tablo 1'de verilmiştir. <http://bldb.eu> sayfasında güncel olarak kayıtlı 1438 adet D sınıfı β -laktamaz vardır⁽⁸⁾. Klinik önemi olan D sınıfı enzimler gram negatif bakteriler, özellikle *Acinetobacter baumannii* tarafından üretilen ve plazmid tarafından kodlanan OXA ailesi β -laktamazlardan köken alırlar. *Bacillaceae* ve *Clostridiaceae* ailelerine üye gram pozitif bakterilerin ürettiği birçok D sınıfı β -laktamaz enzimi de vardır. D sınıfı β -laktamazların çoğunluğu çevre bakterilerinde sağkalım mekanizmasında rol alan enzimlerdir^(2,3).

D sınıfı β -laktamazlar, diğer serin bazlı A, C sınıfı β -laktamazlar gibi β -laktam antibiyotikleri hidrolize etmek için bir su molekülüne ihtiyaç duyarlar^(4,9). Bu süreç iki basamaklıdır: Açılasyon basamağında enzimin aktif rezidüsü serin (Ser70), β -laktam antibiyotiğin 'carbonyl'ine bağlanır ve antibiyotiğin nitrojeni, enzimle bir açıl-enzim (AE) ara ürünü oluşturur. İkinci deaçılasyon basamağında, bir su molekülü nükleofil olarak aktive olur ve AE ara ürününün 'carbonyl' karbonuna eklenir. Bu süreç,

¹ Prof. Dr., İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, mufukhasdemir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1606-0804

Tablo 4. OXA-48 ve diğer bazı karbapenemazların özgül laboratuvar tanısında kullanılan ticari testlere örnekler

B- Genotipik Testler		
Gene POC Inc. GenePOC CARBA	Kültür	<i>blaIMP, NDM, VIM, OXA-48</i> -benzeri, <i>KPC</i>
OpGen Inc. Acuitas AMR Gene Panel	Kültür	<i>blaCMY, CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9, IMP, NDM, OXA-1, OXA-48, OXA-9, PER, KPC SHV, VEB, VIM, TEM, aac, aad, ant, armA, dfr, dha, mcr-1 rmt, sul1, sul2, vanA, gyrA</i>
Unyvero LRT BAL	BAL, ETA	<i>mecA, blaCTX-M, NDM, VIM, KPC, OXA-48, OXA-58, OXA-23, OXA-24, TEM,</i>
SeeGene Allplex Entero-DR Assay	Rektal sürüntü	<i>blaCTX-M, IMP, NDM, VIM, OXA-48, KPC</i>
Fisher Scientific Streck ARM-D Kit	Koloni	<i>blaCTX-M, IMP, NDM, VIM, OXA-48, KPC, CMY-2, DHA-2</i>

Kısaltmalar: BAL; Bronkoalveolar lavaj, ETA; Endotrakeal aspirat, Kol.: koloni, MBL; metallo β -laktamaz, örn.; örnekler, PK kültürü; pozitif kan kültürü, RUO; 'research use only'

KAYNAKLAR

1. K Bush, GA Jacoby, AA Medeiros. A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:1211-33.
2. BA Evans, SG Amyes. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 241-63.
3. E-J Yoon, SH Jeong. Class D β -Lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76: 836-64.
4. Khan F, Chaudhary B, Khan AU. Class D type beta-lactamases. In: Shahid M, Singh A, Sami H, editörler. *Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria.* Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2022:125-40.
5. K Bush, GA Jacoby. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 54: 969-76.
6. K Bush. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(10):e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
7. M Castanheira, PJ Simner, PA Bradford. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2021;Issue 3. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>
8. T Naas, S Queslati, RA Bonnin, ML Dabos, et al. B-Lactamase DataBase (BLDB) – Structure and Function. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32: 917-19.
9. Y He, J Lei, X Pan, et al. The hydrolytic water molecule of Class A β -lactamase relies on the acyl-enzyme intermediate ES* for proper coordination and catalysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):10205 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66431-w>
10. NT Antunes, JF Fisher. Acquired Class D β -Lactamases. *Antibiotics.* 2014;21;3(3):398-434. doi: 10.3390/antibiotics3030398
11. J Li, Y Li, X Cao, J Zheng, et al. Genome-wide identification and oxacillinase OXA distribution characteristics of *Acinetobacter* spp. based on a global database. *Front Microbiol.* 2023;1:14:1174200. doi: 10.3389/fmicb.2023.1174200.

12. LM Hall, DM Livermore, D Gur, M Akova, HE Akalin. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1637-44. <https://doi.org/10.1128/aac.37.8.1637>
13. F Danel, LCM Hall, D Gür, DM Livermore. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 β-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 785-790.
14. F Danel, LMC Hall, D Gür, DM Livermore. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β-lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 3117-3122.
15. W Scaife, HK Young, RH Paton, GB Amyes. Transferable imipenem-resistance in *Acinetobacter* species from a clinical source. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:585-7. 10.1093/jac/36.3.585
16. L Poirel, C Héritier, V Tolün, P Nordmann. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22. doi:10.1128/AAC.48.1.15-22.2004
17. JDD Pitout, G Peirano, MM Kock, KA Strydom, Y Matsumuraf. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clinical Microbiology Reviews.* 2020;33:e00102-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-19>.
18. L Poirel, M Castanheira, A Carrër et al. OXA-163, an OXA-48-related class D β-lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2546-51. doi: 10.1128/AAC.00022-11.
19. K Bush, PA Bradford. Epidemiology of β-lactamase producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews.* 2020;33 (2):10.1128/cmr.00047-19
20. L Poirel, C Heritier, P Nordmann. Chromosome-encoded ambler class D β-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:348 -351. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.348-351.2004>.
21. J Schwanbeck, W Bohne, U Hasdemir et al. Detection of a New Resistance-Mediating Plasmid Chimera in a *bla*_{OXA-48}-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain at a German University Hospital. *Microorganisms.*2021;9:720. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040720>
22. W Li, S Sun, Q Yang, et al. Comparative Genomic Analysis of Plasmids Harboring blaOXA-48-like Genes in *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2022;12:889654.
23. SJ Nigro, RM Hall. Structure and context of blaOXA-23 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016;60(6):3753-3757.
24. European Committee on Antimicrobial Testing (EUCAST), <https://www.eucast.org/> (Erişim tarihi 12.12.2025)
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) <https://clsi.org/> (Erişim tarihi 12.12.2025)
26. PJ Simner, JDD Pitout, TC Dingle. Laboratory detection of carbapenemases among Gram-negative organisms. *Clin Microbiol Rev.* 2024. 37:e00054-22.<https://doi.org/10.1128/cmr.00054-22>
27. M Oviaño, MJ Barba, B Fernández, A Ortega, et al. Rapid Detection of OXA-48-Producing Enterobacteriaceae by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2016; 54 754-9. doi: 10.1128/JCM.02496-15.
28. V Studentova V, L Dadovska, J Hrabak. Direct identification of OXA-48-type carbapenemases by detection of β-lactone-specific signal using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Int J Antimicrob Agents.* 2024; 63(5):107130. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107130.

BÖLÜM 2.2

Penisilin Bağlayan Proteinlere Bağlı Direnç

Gülçin BAYRAMOĞLU¹

Giriş

Penisilin bağlayan proteinler (PBP'ler) üzerine yapılan araştırmalar, 40 yılı aşkın süredir devam etmektedir. Bu proteinler bakterilerin, peptidoglikan sentezinde, yapısal bütünlüğünün korunmasında ve yüksek hücre içi basınca dayanmalarında çok önemli bir rol oynamaktadır⁽¹⁾. β -laktam antibiyotikler, yapısal olarak PBP'lerin substratlarına benzerlik gösterirler. β -laktamların bu proteinlere kovalent bağlanması nedeniyle bu enzimler 'penisilin bağlayan proteinler (PBP)' olarak adlandırılmıştır^(1,2). Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan β -laktam antibiyotikler, antibakteriyel etkilerini PBP'lerin inhibisyonu yoluyla gösterirler. Bu antibiyotiklere karşı başlıca direnç mekanizması gram negatif bakterilerde β -laktamaz iken, gram pozitif bakterilerde *Staphylococcus aureus*'taki penisilinaz dışında, PBP'lerde oluşan değişikliklerdir. Bununla birlikte, gram negatif bakterilerde de PBP genlerindeki mutasyonlara bağlı direnç, giderek daha fazla bildirilmektedir⁽³⁾.

Penisilin Bağlayan Proteinlerin Yapıları ve İşlevleri

Hücre duvarı, bakterilerin şeklinin, iç ozmotik basıncının ve hücrel işleyişinin korunmasını sağladığından; bakteriler için hayati öneme sahiptir⁽³⁾. Bakteriyel hücre duvarının ana bileşeni olan peptidoglikan, birbirine β -1,4 glikozid bağları ile bağlı tekrarlayan N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit birimlerinden oluşan glikan omurgasının, N-asetilmuramik aside bağlı kısa peptid zincirleri

¹ Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon, gulcinbay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6103-3127

β -laktamaz üretimiyle birlikte, modifiye PBP'leri içeren suşların bildirilmesi endişe vericidir. Bu durum, etkili β -laktamaz inhibitörlerinin geliştirilmesine karşın β -laktamların etkinliğinin tehlikeye girebileceğini göstermektedir⁽¹⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Dabhi M, Patel R, Shah V et al. Penicillin-binding proteins: the master builders and breakers of bacterial cell walls and its interaction with β -lactam antibiotics. *J Proteins Proteom*. 2024; 15:215–232. <https://doi.org/10.1007/s42485-024-00135-x>
2. Gülay Z. Hücre Duvar Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller. *ANKEM Dergisi*. 2003; 17(3):192-204.
3. Sethuvel DPM, Bakthavatchalam YD, Karthik M et al. β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. *Infect Dis Ther*. 2023;12(3): 829-841. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8>
4. Sauvage E, Kerff F, Terrak M, Ayala JA, Charlier P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev*. 2008; 32(2): 234-58. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00105.x>.
5. Sauvage E, Terrak M. Glycosyltransferases and Transpeptidases/Penicillin-Binding Proteins: Valuable Targets for New Antibacterials. *Antibiotics (Basel)*. 2016; 5(1): 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5010012>
6. Cochrane SA, Lohans CT. Breaking down the cell wall: Strategies for antibiotic discovery targeting bacterial transpeptidases. *Eur J Med Chem*. 2020; 194:112262. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112262>
7. Spratt BG. Properties of the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12. *Eur J Biochem*. 1977;72(2):341-52. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1977.tb11258.x>
8. Sahare P, Moon A. Penicillin Binding Proteins: An Insight Into Novel Antibacterial Drug Target. *Int. J. Eng. Sci. Res*. 2014; 5: 13–23.
9. Shaku M, Ealand C, Matlhabe O, Lala R, Kana BD. Peptidoglycan biosynthesis and remodeling revisited. *Adv Appl Microbiol*. 2020;112:67-103. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2020.04.001>
10. Juan C, Torrens G, Barceló IM, Oliver A. Interplay between Peptidoglycan Biology and Virulence in Gram-Negative Pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2018;82(4):e00033-18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00033-18>
11. Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(10):1471-85. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.003>
12. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>
13. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2020: 222-239.e3.
14. Straume D, Piechowiak KW, Kjos M, Håvarstein LS. Class A PBPs: It is time to rethink traditional paradigms. *Mol Microbiol*. 2021;116(1):41-52. <https://doi.org/10.1111/mmi.14714>
15. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2008; 32(2): 361-85. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x>
16. Yu D, Guo D, Zheng Y, Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A Streptococcus with reduced- β -lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1117160. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1117160>
17. Lai KKC, Ng RWY, Leung SSY, Hui M, Ip M. Overcoming the rising incidence and evolving mechanisms of antibiotic resistance by novel drug delivery approaches - An overview. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;181:114078. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114078>

18. Georgopadakou NH, Smith SA, Bonner DP. Penicillin-binding proteins in a *Staphylococcus aureus* strain resistant to specific beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22(1):172-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.22.1.172>
19. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(4): 686-707. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.686>
20. Gagetti P, Bonofiglio L, García Gabarrot G et al. Resistance to β -lactams in enterococci. *Rev Argent Microbiol.* 2019; 51(2):179-183. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.01.007>
21. Gawryszewska I, Żabicka D, Hryniewicz W, Sadowy E. Penicillin-Resistant, Ampicillin-Susceptible *Enterococcus faecalis* in Polish Hospitals. *Microb Drug Resist.* 2021;27(3):291-300. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0504>
22. Sakalauskiene GV, Malcienė L, Stankevičius E, Radzevičienė A. Unseen Enemy: Mechanisms of Multidrug Antimicrobial Resistance in Gram-Negative ESKAPE Pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2025;14(1):63. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010063>
23. Glen KA, Lamont IL. Penicillin-binding protein 3 sequence variations reduce susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams but inhibit cell division. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(9):2170-2178. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae203>

BÖLÜM 2.3

Permeabiliteye Bağlı Direnç (OMP ve Atım Pompaları)

Gülşen ALTINKANAT GELMEZ¹

|Giriş

Antibiyotik direnci, 21. yüzyılda insan sağlığına yönelik en ciddi küresel tehditlerden biridir. Antibiyotiklerin etkilerinden kurtulmak için bakteriler evrimsel bir süreç geçirerek mevcut koşullara karşı adaptasyon sağlamışlar ve çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmişlerdir. Birçok sınıf antibiyotiğe karşı direnç, mutasyonlar, yeni genetik materyal kazanımı veya gen ifadesindeki değişimlere bağlı olarak gelişebilir. Antibiyotik direncinin ortaya çıkışı ve küresel yayılımı, yaygın olarak kullanılan birçok ilacın etkinliğinin kaybolmasına neden olmuştur. Bugün gelinen noktada çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı tedavi seçenekleri giderek azalmıştır. Teknolojik gelişmelere karşın yeni antibiyotiklerin keşfinin azalması dirençli bakterilerle mücadelede önemli bir diğer sorundur. Bu nedenle, direncin ortaya çıkmasını ve yayılmasını sınırlamak ve çok ilaca dirençli bakterilere karşı yenilikçi terapötik yaklaşımlar geliştirmek için direncin biyokimyasal ve genetik temellerini anlamak son derece önemlidir^(1,2).

β -laktamlar hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir. Ancak son yirmi yılda β -laktam antibiyotiklere direnç tüm dünyada ciddi boyutlara ulaşmıştır. β -laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları; β -laktamazlar tarafından ilacın hidrolizi, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişim, hücre membran permeabilitesinde azalma ve aktif atım pompaları aracılığıyla ilacın hücre dışına atılmasıdır. β -laktam

¹ Doç. Dr. Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Bitki Hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD, İstanbul, gulsenaltinkanat@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0274-628X

Acinetobacter baumannii 'de tanımlanan en önemli aktif atım pompalarından biri RND ailesinden AdeABC'dir. AdeABC'nin aşırı ifadesi, karbapenemler de dahil olmak üzere çoğu β -laktam antibiyotiğe karşı yüksek düzey dirence neden olabilir. β -laktamların yanı sıra, aminoglikozitlere, florokinolonlara, kloramfenikol, trimetoprim, tetrasiklinler, makrolidler/linkozamidlere karşı direnç sağlar. Karbapenemleri hidrolize eden oksasilinazlar (OXA'lar) mevcut olduğunda ve AdeABC aktif atım pompası aşırı ifade edildiğinde, *A. baumannii* kökenlerinde yüksek düzey karbapenem direnci gözlemlenmiştir. Diğer bir aktif atım pompası olan AdeDE tam olarak tanımlanamamıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda meropenem, eritromisin, kloramfenikol, seftazidim, tetrasiklin, amikasin, siprofloksasin, rifampin direncini artırdığı bulunmuştur. Şu anda, kromozomal olarak kodlanmış, sürekli olarak ifade edilen AdeIJK atım pompası tüm *A. baumannii*'de doğal dirençten sorumludur ve sefalosporinler, florokinolonlar, tetrasiklinlere karşı dirençte rol oynar. AdeXYZ atım pompasının substratları da β -laktamlar, siprofloksasin, tetrasiklin, rifampin ve kloramfenikoldür⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

A. baumannii'de, SMR ailesine ait 4 adet atım pompası vardır. Bunlar içinde kromozomal olarak kodlanan ve en iyi tanımlanan AbeS'dir. Substratları β -laktamlar, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin ve novobiyosindir. Ancak bu substratlara karşı duyarlılığını azaltmada küçük bir rolü vardır⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Burkholderia cepaciae'de RND tipi atım pompaları (MexAB, MexCD, MexEF, MexXY) çoklu ilaç direncinde önemli rol oynar. MexAB'nin artan ifadesi azalmış β -laktam ve trimetoprim-sülfametaksazol duyarlılığı, MexCD ve MexXY'nin artan ifadesi azalmış meropenem duyarlılığı, MexEF ve MexXY'nin artan ifadesi de azalmış seftazidim ve levofloksasin duyarlılığıyla ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁴⁾. *Stenotrophomonas maltophilia*'da bulunan RND tipi aktif atım pompası olan SmeABC de β -laktamlar, kinolonlar, aminoglikozitler ve trimetoprim sülfametaksazol direncinde rol oynamaktadır⁽⁵¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. J Infect Public Health. 2021;14(12):1750-1766.
2. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. J Mol Evol. 2020;88(1):26-40.
3. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proc. 2012;87(2):198-208.
4. Ghai I, Ghai S. Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability. Infect Drug Resist. 2018;11:523-530.

5. Belay WY, Getachew M, Tegegne BA, et al. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Front Pharmacol*. 2024;5:1444781.
6. Zhang F, Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics*. 2022;11(9):1215.
7. Maher C, Hassan KA. The Gram-negative permeability barrier: tipping the balance of the in and the out. *MBio*. 2023;14(6): e0120523.
8. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
9. Zgurskaya HI, Rybenkov VV. Permeability barriers of Gram-negative pathogens. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1459(1):5-18.
10. Impey RE, Hawkins DA, Sutton JM, Soares da Costa TP. Overcoming Intrinsic and Acquired Resistance Mechanisms Associated with the Cell Wall of Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020;19;9(9):623.
11. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(12):893-903.
12. Hasdemir U. The role of cell wall organization and active efflux pump systems in multidrug resistance of bacteria. *Mikrobiyol Bul*. 2007;41(2):309-27.
13. Liu YF, Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu JJ. Characterization of carbapenem-non-susceptible *Escherichia coli* isolates from a university hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(5):1020-3.
14. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*. 2023;12(11):1590.
15. Zhou G, Wang Q, Wang Y, et al. Outer Membrane Porins Contribute to Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Microorganisms*. 2023; 11(7):1690.
16. Lou H, Chen M, Black SS, et al. Altered antibiotic transport in OmpC mutants isolated from a series of clinical strains of multi-drug resistant *E. coli*. *PLoS One* 2011; 6:e25825.
17. Low AS, MacKenzie FM, Gould IM, Booth IR. Protected environments allow parallel evolution of a bacterial pathogen in a patient subjected to long-term antibiotic therapy. *Mol Microbiol*. 2001;42:619–630.
18. Simonet V, Malléa M, Pagès JM. Substitutions in the eyelet region disrupt cefepime diffusion through the *Escherichia coli* OmpF channel. *Antimicrob Agents Chemother*. 000;44:311–315.
19. Park S, Kim H, Ko KS. Reduced virulence in tigecycline-resistant *Klebsiella pneumoniae* caused by overexpression of *ompR* and down-regulation of *ompK35*. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):22.
20. Knopp M, Andersson DI. Amelioration of the fitness costs of antibiotic resistance due to reduced outer membrane permeability by upregulation of alternative porins. *Mol Biol Evol*. 2015;32:3252–3263.
21. Rocker A, Lacey JA, Belousoff MJ, et al. Global Trends in Proteome Remodeling of the Outer Membrane Modulate Antimicrobial Permeability in *Klebsiella pneumoniae*. *mBio*. 2020;11(2):e00603-20.
22. David S, Wong JLC, Sanchez-Garrido J, et al. Widespread emergence of OmpK36 loop 3 insertions among multidrug-resistant clones of *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Pathog*. 2022;18(7):e1010334.
23. Thiolas A, Bornet C, Davin-Régli A, Pagès J-M, Bollet C. Resistance to imipenem, cefepime, and ceftiofene associated with mutation in Omp36 osmoporin of *Enterobacter aerogenes*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;317:851–856.
24. Dé E, Baslé A, Jaquinod M, et al. A new mechanism of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae induced by a structural modification of the major porin. *Mol Microbiol* 2001;41:189–198.
25. Glen KA, Lamont IL. β -lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Future Prospects. *Pathogens*. 2021;10(12):1638.
26. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Bio Rev*. 2003;67: 593-656.

27. Zgurskaya HI, López CA, Gnanakaran S. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches To Bypass It. *ACS Infect Dis.* 2015;1(11):512-522.
28. Uppalapati SR, Sett A, Pathania R. The Outer Membrane Proteins OmpA, CarO, and OprD of *Acinetobacter baumannii* Confer a Two-Pronged Defense in Facilitating Its Success as a Potent Human Pathogen. *Front Microbiol.* 2020;11:589234
29. Sugawara E, Nikaido H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol.* 2012;194(15):4089-96.
30. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian J Med Res.* 2019;149(2):129-145.
31. Gaurav A, Bakht P, Saini M, Pandey S, Pathania R. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology (Reading).* 2023;169(5):001333.
32. Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007;39(3):162-6.
33. Zack KM, Sorenson T, Joshi SG. Types and Mechanisms of Efflux Pump Systems and the Potential of Efflux Pump Inhibitors in the Restoration of Antimicrobial Susceptibility, with a Special Reference to *Acinetobacter baumannii*. *Pathogens.* 2024;13(3):197.
34. Kumawat M, Nabi B, Daswani M, et al. Role of bacterial efflux pump proteins in antibiotic resistance across microbial species. *Microb Pathog.* 2023;181:106182.
35. Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):340-63.
36. Jang S. AcrAB-TolC, a major efflux pump in Gram negative bacteria: toward understanding its operation mechanism. *BMB Rep.* 2023;56(6):326-334.
37. Adler M, Anjum M, Andersson DI, Sandegren L. Combinations of mutations in *envZ*, *ftsI*, *mrdA*, *acrB* and *acrR* can cause high-level carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(5):1188-1198.
38. Chetri S, Singha M, Bhowmik D, et al. Transcriptional response of OmpC and OmpF in *Escherichia coli* against differential gradient of carbapenem stress. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):138.
39. Sekar P, Mamtora D, Bhalekar P, Krishnan P. AcrAB-TolC Efflux Pump Mediated Resistance to Carbapenems among Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae*. *J Pure Appl Microbiol.* 2022;16(3):1982-1989.
40. Hussein RA, Al-Kubaisy SH, Al-Ouqaili MTS. The influence of efflux pump, outer membrane permeability and β -lactamase production on the resistance profile of multi, extensively and pandrug resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Public Health.* 2024;17(11):102544.
41. Muhsin EA, Sajid Al-Jubori S, Abdulhemid Said L. Prevalence of Efflux Pump and Porin-Related Antimicrobial Resistance in Clinical *Klebsiella pneumoniae* in Baghdad, Iraq. *Arch Razi Inst.* 2022;77(2):785-798.
42. Li J, Xu Q, Ogurek S, et al. Efflux Pump AcrAB Confers Decreased Susceptibility to Piperacillin-Tazobactam and Ceftolozane-Tazobactam in Tigecycline-Non-Susceptible *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4309-4319.
43. Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, et al. Genetic and molecular characterization of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(5):1630-9.
44. Kobayashi N, Tamura N, van Veen HW, Yamaguchi A, Murakami S. β -Lactam selectivity of multidrug transporters AcrB and AcrD resides in the proximal binding pocket. *J Biol Chem.* 2014;289(15):10680-10690.
45. De Gaetano GV, Lentini G, Famà A, Coppolino F, Beninati C. Antimicrobial Resistance: Two-Component Regulatory Systems and Multidrug Efflux Pumps. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6):965.
46. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):1906-11.

47. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms, Clin Microbiol Rev 2009;22(4):582-610.
48. Xavier DE, Picao RC, Girardello R, Fehlberg LC, Gales AC. Efflux pumps expression and its association with porin down-regulation and β -lactamase production among *Pseudomonas aeruginosa* causing bloodstream infections in Brazil. BMC Microbiology. 2010;10:217.
49. Dulanto Chiang A, Patil PP, Beka L, et al. Hypermutator strains of *Pseudomonas aeruginosa* reveal novel pathways of resistance to combinations of cephalosporin antibiotics and β -lactamase inhibitors. PLoS Biol. 2022;20(11):e3001878.
50. Nichols WW, Lahiri SD, Bradford PA, Stone GG. The primary pharmacology of ceftazidime/avibactam: resistance in vitro. J Antimicrob Chemother. 2023;78(3):569-585.
51. Davin-Regli A, Pages J-M, Ferrand A. Clinical Status of Efflux Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. Antibiotics. 2021;10(9):1117.
52. Zack KM, Sorenson T, Joshi SG. Types and Mechanisms of Efflux Pump Systems and the Potential of Efflux Pump Inhibitors in the Restoration of Antimicrobial Susceptibility, with a Special Reference to *Acinetobacter baumannii*. Pathogens. 2024;13(3):197.
53. Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, et al. *Acinetobacter baumannii* Efflux Pumps and Antibiotic Resistance. Infect Drug Resist. 2020;13:423-434.
54. Gautam V, Kumar S, Patil PP, et al. Exploring the Interplay of Resistance Nodulation Division Efflux Pumps, AmpC and OprD in Antimicrobial Resistance of *Burkholderia cepacia* Complex in Clinical Isolates. Microb Drug Resist. 2020; 26(10):1144-1152.

BÖLÜM 3.1

Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazların Saptanmasında Kullanılan Fenotipik Testler

Gülşen HAZIROLAN¹

Giriş

Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlar aracılığı ile sentez edilir ve β -laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalar. Geniş spektrumlu oksimino-sefalosporinlerin (üçüncü ve dördüncü kuşak) ve monobaktamın (aztreonam) hidrolizine neden olurlar ancak sefamisin (sefoksitin) ve karbapenemleri (meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem) hidroliz edemezler^(1,2). Genellikle bu enzimler klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam (klasik inhibitörler) ve avibaktam, vaborbaktam, relebaktam (yeni inhibitörler) gibi β -laktamaz inhibitörleri (BLI'ler) tarafından nötralize edilir⁽¹⁾. GSBL *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. gibi çok çeşitli gram negatif bakteri türlerinde bulunabilmektedir. En sık *E. coli*, ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* izolatlarında gözlenmektedir⁽³⁾. GSBL üreten *E. coli*'nin farklı varyantları arasında, ST131 klonu en baskın olanıdır⁽⁴⁾. GSBL'ler, β -laktamazların yapısal ve işlevsel olarak mutasyona uğramış türevleridir ve moleküler yapıya dayalı Ambler sınıflandırma sistemi, işleve dayalı Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma sistemi tarafından sınıflandırılmaktadırlar⁽⁵⁾. Ambler sınıflandırmasında (A, B, C ve D) GSBL, serinin enzim aktif merkezi olarak kullanıldığı A ve D sınıflarına aittir. β -laktamazlar, Bush-Jacoby-Medeiros sistemine göre, β -laktamın hidrolizi ve

¹ Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara, drgulsencetin@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-4546-9729,

olurlar ve izolatlar arasında kolaylıkla yayılırlar. GSBL pozitif izolatlar, nozokomiyal enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edilmektedir. GSBL üreten ve çoklu ilaç direnci gösteren izolatlarla gelişen bu enfeksiyonlarla mücadele etmek için yeni antibiyotik seçenekleri de oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, GSBL enzimlerinin standardize bir fenotipik yöntemle doğru bir şekilde saptanması (tarama ve sonrasında doğrulama) oldukça önemlidir. GSBL saptama antibiyotik duyarlılığının sınıflandırılması için gerekli olmasa da enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı için gereklidir. Antibiyotik yönetimi, bakterilerin yayılmasını sınırlamada önemli bir rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rahman SU, Ali T, Ali I, et al. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum β -Lactamases. *BioMed Res Int*. 2018;2018(26):9519718. doi: 10.1155/2018/9519718.
2. Pana ZD, Zaoutis T. Treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: What have we learned until now? *Faculty Rev*. 2018;29(7):F1000. doi: 10.12688/f1000research.14822.1.
3. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2019;4(1):539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.
4. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum-lactamases: An update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;16(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092.
5. Bush K, Jacoby GA, Medeiros, A.A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(6):1211-33. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-76. doi:10.1128/AAC.01009-09.
7. <http://bldb.eu/Enzymes.php>. Last updated: May 19, 2025.
8. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, et al. Extended-Spectrum-Lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines*. 2023;11(11):2937. doi:10.3390/biomedicines11112937.
9. Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistance of Clinical and/or Epidemiological Importance, Version 2.0, 2017. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (Erişim tarihi: 10.11.2025).
10. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33(2):e00047-19. doi:10.1128/CMR.00047-19.
11. El-JadeMR, ParcinaM, Schmithausen RMet al. ESBL detection: comparison of a commercially available chromogenic test for third generation cephalosporine resistance and automated susceptibility testing in Enterobacteriaceae. *PLoS One*. 2016 ;11(8):e0160203. doi:10.1371/journal.pone.0160203.
12. Thomson KS, Cornish NE, Hong SG et al. Comparison of phoenix and VITEK 2 Extended-Spectrum- β -Lactamase Detection Tests for Analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized β -lactamases. *J Clin Microbiol*. 2007;45(8):2380-4. doi:10.1128/JCM.00776-07.
13. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, et al. Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(1):90-103. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01846.x.

14. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Miscellaneous/Guidance_document_Confirmation_of_ESBL.pdf (Erişim tarihi 11.11.2025)
15. Evulation of a new cefepime-clavulanate ESBL Etest to detect extended-spectrum β -lactamases in a Enterobacteriaceae starin clection. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):134-8. doi:10.1093/jac/dkh274.
16. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_15.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC.pdf (Erişim tarihi: 11.11.2025)
17. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2025_manuals/Manual_v_13.0_EUCAST_Disk_Test_2025.pdf (Erişim tarihi:11.11.2025)
18. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, et al. Detection of extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol.* 2007;45(4):1167-74. doi:10.1128/JCM.01988-06.
19. Sanguinetti M, Posteraro B, SpanuT, et al. Characterization of clinical isolates of Enterobacteriaceae from Italy by the BD Phoenix extended-spectrum β -lactamase detection method. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1463-8. doi:10.1128/JCM.41.4.1463-1468.2003.
20. Champs C, Monne C, Bonnet R, et al. New TEM variant (TEM92) produced by *Proteus mirabilis* and *Providencia stuartii* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1278-80. doi:10.1128/AAC.45.4.1278-1280.2001.
21. Balko T, Karlowsky JA, Palatnick LP, et al. Cracterization of the inoculum effect with Haemophilus influenzae and b-lactams. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;33(1):47-58. doi:10.1016/s0732-8893(98)00117-5.
22. Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to b-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1976;2(2):115-57. doi:10.1093/jac/2.2.115.
23. Soriano F, Santamaria M, Ponte C, et al. In vivo significance of the inoculum effect of antibiotics on *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988;7(3):410-2. Doi:10.1007/BF01962350.
24. Queenan AM, Foleño B, Gownley C, et al. Effects of inoculum and b-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum blactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):269-75. doi:10.1128/JCM.42.1.269-275.2004.
25. Burgess DS, Hall RG. In vitro killing of parenteral b-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum b-lactamase and nonESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49(1):41-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2003.11.007.
26. Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG. The inoculum effect: factor or artifact? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50(4):229-30. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2004.07.006.
27. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum b-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 4):S164-72. doi:10.1086/500663.
28. Komatsu M, Aihara M, Shimakawa K, et al. Evaluation of MicroScanESBL confirmation panel for Enterobacteriaceae-producing, extended spectrum β -lactamases isolated in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;46(2):125-30. doi:10.1016/s0732-8893(03)00041-5.

BÖLÜM 3.2

AmpC β -laktamazların Saptanması

Zeynep GÜLAY¹

|Giriş

Ambler sınıf C (Amp C) β -laktamazlar, esas olarak sefalosporinaz aktivitesi gösterirler. Bu nedenle de seftazidim, sefotaksim gibi oksimino sefalosporinlere, sefoksitin gibi sefamisinlere direnç yolu açarlar. Ayrıca biraz daha düşük düzeyde olmak üzere penisilinleri ve bazı monobaktamları da parçalarlar. Amp C β -laktamazların çoğu klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi eski β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir. Ancak yeni β -laktamaz inhibitörleri (avibaktam, relebaktam ve vaborbaktam) Amp C enzimleri etkin bir biçimde engellerler. Kromozomal Amp C enzimleri *Salmonella*, *Proteus* ve *Klebsiella spp.* dışında birçok gram negatif türde bulunur ve neden oldukları bu direnç özellikleri nedeniyle, rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde tanınırlar.

Amp C üreten bakteriler antibiyogram okurken tanınabilir mi?

Eğer *blaAmpC* geni ifadesi var ise, bakterinin olası bir AmpC üreticisi olabileceği, antibiyogramdaki β -laktamlara etkisine bakarak değerlendirilebilir (Şekil 1). Ancak burada Klinik Mikrobiyoloji uzmanını zorlayacak konu sonucun bildirimidir. Bunun nedeni de, *in vitro* ve *in vivo* duyarlılığın farklı olmasıdır^(1,2).

Bu durumu kısa bir olgu ile özetleyelim: 65 yaşında erkek, Hematoloji-Onkoloji Bölümünün hastasıdır. Kemoterapi kürü tamamlandıktan yaklaşık bir hafta sonra ateş yüksekliği ve genel durum bozulması ile hastaneye başvurmuştur. Kan kültüründe üreme olunca hızlı antibiyogram yapılmış, Şekil 1'deki disk difüzyon sonucu alınmıştır. Aynı anda yapılan bakteri tanımlamasında, *Enterobacter cloacae* saptanmıştır.

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İzmir, zeynepgulay62@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4135-9154

|KAYNAKLAR

1. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*. 2019;47(3):363-375.
2. Doern C D. Review of AmpC β -lactamases in the Enterobacterales. *Clin Micro Newsletter*. 2021; 43 (10): 81-86.
3. Tamma Pd, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ. Antibacterial Resistance Leadership Group. A primer on AmpC β -lactamases; necessary knowledge for an increasingly multidrug resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: 1446-55.
4. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:141–60.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.01 July (2017). <http://www.eucast.org>. (Erişim tarihi: 26.10.2025)
6. Jacoby GA. Amp C β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22: 161-82
7. Philippon A, Arlet G, Labia R, Bogdan I. Iorgad. Class C β -lactamases : Molecular characteristics. *Clin Microbiol Rev*. 2022; 35(3)
8. Rodríguez-Guerrero E, Callejas-Rodelas JC, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Systematic Review of Plasmid AmpC Type Resistances in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and Preliminary Proposal of a Simplified Screening Method for *ampC*. *Microorganisms*.2022; 10(3): 611. doi: 10.3390/microorganisms10030611.
9. Black JA, Thomson KS, Buynak JD, Pitout JDD. Evaluation of β -lactamase inhibitors in disk tests for detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in well-characterized clinical strains of *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 4168–4171.
10. Song W, Bae IK, Lee YN, Lee CH, Lee SH, Jeong SH. Detection of extended-spectrum β -lactamases by using boronic acid as an AmpC β -lactamase inhibitor in clinical isolates of *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2007; 45, 1180–1184.
11. Song W, Jeong SH, Kim JS. Use of boronic acid disk methods to detect the combined expression of plasmid-mediated AmpC β -lactamases and extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., and *Proteus mirabilis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57: 315–318
12. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in Enterobacteriaceae lacking chromosomal AmpC β -lactamases. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3110–3113.
13. Gude, MJ, Seral C, Saenz Y, González-Domínguez M, Torres C, Castillo FJ. Evaluation of four phenotypic methods to detect plasmid-mediated AmpC β -lactamases in clinical isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol*. 2012; 31; 2037–2043.
14. Coolen JPM, Drijver EPM, Kluytmans JAJW et al. Development of an algorithm to discriminate between plasmid and chromosomal-mediated AmpC β -lactamase production in *Escherichia coli* by elaborate phenotypic and genotypic characterization. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74: 3481–3488.
15. Zhou Q, Tang M, Zhong X, Lu J, Tang X, Gao Y. Detection of Amp C β -lactamases in Gram-negative bacteria. *Heliyon*. 2022;8: e12245 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12245>
16. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 490–495.
17. Brolund A, Wisell KT, Edquist PJ, Elfström L, Walder M, Giske CG. Development of a real-time SYBRGreen PCR assay for rapid detection of acquired AmpC in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Methods* 2010; 82: 229–233.

18. Zorgani A, Daw H, Sufya N, Bashein A, Elahmer O, Chouchani C. Co-Occurrence of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamase Activity among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Open Microbiol J.* 2017; 11: 195–202.
19. Chérif T, Saidani M, Decré D, Boutiba-Ben Boubaker I, Arlet G. Cooccurrence of Multiple AmpC β -Lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* in Tunisia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4–51.
20. Rizi KS, Mosavat A, Youssefi M et al. High prevalence of blaCMY AmpC β -lactamase in ESBL co-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. clinical isolates in the northeast of Iran. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 22: 477–482.

BÖLÜM 3.3

Karbapenemaz Saptanmasında Fenotipik Testler

3.3.1. Karbapenem İnaktivasyon Testi

Gülçin BAYRAMOĞLU¹

Giriş

Karbapenemazlar aracılığıyla gelişen karbapenem direnci; sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle, enfekte hastalarda artan mortalite, morbidite ve hastane salgınları ile ilişkilidir. Bu nedenle, tedavi ve epidemiyolojik açıdan büyük önem taşımaktadır. Karbapenemaz aracılı direnç ile diğer direnç mekanizmaları arasında ayırım yapılması; uygun antimikrobiyal tedavinin seçilmesine yardımcı olmasının yanı sıra, enfeksiyon kontrol politikalarının oluşturulmasını da kolaylaştırmaktadır⁽¹⁾. Bu nedenle, karbapenemazların doğru ve hızlı bir şekilde saptanması, hem hasta hem de halk sağlığı açısından son derece önemlidir⁽¹⁻³⁾. Karbapenemazların fenotipik olarak saptanması için geliştirilen testlerden biri “Karbapenem İnaktivasyon Testi (CIM)”dır. CIM 2015 yılında, güvenilir, maliyet etkin, uygulanması ve yorumlanması kolay bir test olarak tanımlanmıştır. Test, meropenem gibi karbapenem sınıfı bir antibiyotiğin, bakteri tarafından üretilen karbapenemaz tarafından inaktive edilip edilmediğinin gösterilmesine dayanmaktadır⁽²⁾. CIM’in 2015 yılında tanımlanmasının ardından,

¹ Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon, gulcinbay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6103-3127

KAYNAKLAR

1. Lee YL, Chen HM, Hii IM, Hsueh PR. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections: recent advances in diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(2):106528. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106528>
2. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>
3. Humphries RM. CIM City: the Game Continues for a Better Carbapenemase Test. *J Clin Microbiol*. 2019;57(7):e00353-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00353-19>
4. Noster J, Thelen P, Hamprecht A. Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales-From ESBLs to Carbapenemases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1140. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091140>
5. Bayramoğlu G, Uluçam G, Gençoğlu Özgür Ç. Evaluation of carbapenem inactivation method for the identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(3):505-7. <https://doi.org/10.5578/mb.26497>
6. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11): e01140-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18>
7. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, et al. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2019;57(5):e01757-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01757-18>
8. Rizvi M, Sami H, Azam M, et al. Reliability of carbapenem inactivation method (CIM) and modified carbapenem inactivation method (mCIM) for detection of OXA-48-like and NDM-1. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(4):451-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.07.004>
9. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2017;55(8):2321-2333. <https://doi.org/10.1128/JCM.00193-17>
10. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. 36th ed. Wayne (PA), ABD: CLSI; 2026. Erişim tarihi: 07.02.2026.
11. Simner PJ, Johnson JK, Brasso WB, et al. Multicenter Evaluation of the Modified Carbapenem Inactivation Method and the Carba NP for Detection of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2017;56(1): e01369-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01369-17>
12. Jing X, Zhou H, Min X, et al. The Simplified Carbapenem Inactivation Method (sCIM) for Simple and Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. *Front Microbiol*. 2018;9: 2391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02391>
13. Zhang S, Mi P, Wang J, et al. The optimized carbapenem inactivation method for objective and accurate detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2023;14:1185450. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1185450>
14. Tsai YM, Wang S, Chiu HC, Kao CY, Wen LL. Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02010-3>
15. Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(10):1286.e9-1286.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.003>

16. Meier M, Hamprecht A. Systematic Comparison of Four Methods for Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Directly from Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2019;57(11):e00709-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00709-19>
17. Suriya R V, Kv L, Feliciano J H, R A. Diagnostic Test Precision of Modified Carbapenem Inactivation Method and Carbapenemase Nordmann-Poirel Test for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production in Enterobacterales: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(8):e67322. <https://doi.org/10.7759/cureus.67322>
18. Verma G, Singh N, Smriti S, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method and Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA)-Carbapenem Inactivation Method for Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Cureus.* 2024;16(6):e63340. <https://doi.org/10.7759/cureus.63340>

3.3.2. Biyokimyasal Testler

Nisel YILMAZ¹

|Giriş

Karbapenem grubu antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık sorunları arasındadır. Bu enfeksiyonlar, mortalite ve morbidite oranlarında artış, hastanede kalış süresinin uzaması, hasta başı maliyetin artması ve iş gücü kaybı gibi hem sosyo-ekonomik açıdan hem de halk sağlığı açısından birçok soruna yol açmaktadır^(1,2).

Karbapenem direnci, çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. Bu mekanizmalar arasında antibiyotiklerin hücre içine girişini sağlayan porin gen mutasyonu sonucu girişin engellenmesi, moleküllerin hücre dışına atımını sağlayan atım pompalarını kodlayan genlerin aşırı ifadesi sonucu antibiyotiklerin hücre dışına atımının artması, bunlar ile birlikte genişlemiş spektrumlu β -laktamazların (GSBL) üretimi ve AmpC β -laktamazların aşırı ifadesi yer almaktadır. Ancak en yaygın ve klinik olarak en önemli direnç mekanizması karbapenemaz üretimidir. Bu enzimler, karbapenem grubu antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir. Karbapenemlere dirençli bakteriler, çoğu zaman birçok antibiyotiğe karşı dirençli olup, tedavi seçeneklerini son derece kısıtlamaktadır. Bu nedenle hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması, hem uygun antibiyotik tedavisine geçişi hızlandırmak hem de hastane içi bulaşları önlemek adına hayati önem taşır^(1,3).

Karbapenemaz saptanması için hem moleküler hem de fenotipik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Moleküler testler, genetik materyal üzerinden karbapenemaz genlerini doğrudan saptar ve genellikle “altın standart” olarak kabul edilir. Buna karşın, bu testlerin yüksek maliyeti, özel ekipman gereksinimi ve sadece bilinen genlerle sınırlı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca yeni veya bilinmeyen karbapenemaz genlerinin gözden kaçırılması olasıdır^(1,3,4,5). Buna karşın, fenotipik

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, niseloz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7435-2461

Sonuç olarak, biyokimyasal temelli fenotipik karbapenemaz testleri, özellikle kaynakları kısıtlı olan laboratuvarlarda karbapenemazları saptamak için pratik ve güvenilir bir seçenek sunmaktadır. Yüksek özgüllüğü ve birçok karbapenemaz türünü saptayabilme kapasitesi ile fenotipik testler içinde önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte, OXA-48 benzeri ve GES gibi düşük duyarlılık gösterdiği bazı enzim grupları ve testin uygulanmasında dikkat edilmesi gereken teknik ayrıntılar göz önünde bulundurulmalı, gerektiğinde moleküler doğrulama testleri ile desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Zhong H, Lu Wu M, Feng WJ, Huang SF, Yang P. Accuracy and applicability of different phenotypic methods for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae: A systematic review and meta-analysis J Glob Antimicrob Resist. 2020; 21:138-147.
2. Suriya R V, KV L, Feliciano J H, Aishwarya R. Diagnostic Test Precision of Modified Carbapenem Inactivation Method and Carbapenemase Nordmann-Poirel Test for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production in Enterobacterales: A Systematic Review. Cureus. 2024; 6(8): e67322.
3. Tamma PD, Opene BNA, Gluck A, Chambers KK, Carroll KC, Simner PJ. Comparison of 11 phenotypic assays for accurate detection of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2017; 55:1046-1055.
4. Bouslah Z. Carba NP test for the detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Med Mal Infect. 2020;50(6):466-479.
5. Lifshitz Z, Adler A, Carmeli Y. Comparative study of a novel biochemical assay, the Rapidec Carba NP test, for detecting carbapenemase producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2016; 54:453-456.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu Versiyon 2.0. 2017 (www.tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST-ceviri-2017.pdf).
7. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2012;18(9):1503-7.
8. Rao MR, Chandrashaker P, Mahale RP, Shivappa SG, Gowda RS, Chitharagi VB. Detection of carbapenemase production in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* species by carbapenemase Nordmann-Poirel test. J Lab Physicians. 2019;11:107-10.
9. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase producing organisms from clinical isolates. J Clin Microbiol. 2018; 56:e01140-18.
10. Literacka E, Herda M, Baraniak A, et al. Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp., and its practical use in the routine work of a national reference laboratory for susceptibility testing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(11):2281-7.
11. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. In: Wayne PA, editor. CLSI supplement M100S. 25th edition Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
12. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. J Clin Microbiol. 2013;51(12):4281-3.
13. Bernabeu S, Dortet L, Naas T. Evaluation of the b-CARBA™ test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 1646-1658.

14. Rezzoug I, Emeraud C, Sauvadet A, Cotellon G, Naas T, Dortet L. Evaluation of the MAST PAcE colorimetric test for rapid detection of carbapenemase activity in Gram negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65:e02351-20.
15. Simner PJ, Johnson JK, Brasso WB, et al. Multicenter evaluation of the modified carbapenem inactivation method and the Carba NP for detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2018; 56:e1369-17.
16. Gniadek TJ, Carroll KC, Simner PJ. Carbapenem resistant non-glucose fermenting Gram-negative bacilli: the missing piece to the puzzle. *J Clin Microbiol.* 2016; 54:1700–1710.
17. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann P. CarbAcineto NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2359-64
18. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(12):6437-40.

3.3.3.

Kombinasyon Disk Testi

Pınar SAĞIROĞLU¹

|Giriş

Karbapenemaz üreten Enterobacterales (KÜE) suşları, 21. yüzyılın en endişe verici halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir ⁽¹⁾. Başlangıçta hastane ortamıyla sınırlı olduğu düşünülen bu tehdit, artık toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da görülerek dünya çapında bir boyut kazanmıştır ⁽¹⁾. Karbapenemaz genlerinin, bakteriler arasında kolayca transfer edilebilen plazmidler gibi hareketli genetik elemanlar üzerinde bulunması, bu direnç mekanizmasının farklı bakteri türleri arasında hızla yayılmasına izin vermektedir ⁽¹⁾. Bu durum, karbapenemlerin “son kale” olarak kabul edildiği çoklu ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisini ciddi biçimde tehlikeye atmaktadır.

KÜE’lerin laboratuvarında doğru ve hızlı bir şekilde saptanması, iki temel açıdan hayati önem taşımaktadır:

1. **Enfeksiyon Kontrolü:** KÜE’ler, karbapenemaz üreten bakterilere kıyasla hastalar arasında daha kolay yayılma riski taşır; bu nedenle, bir izolatin karbapenemaz üretip üretmediğinin saptanması, salgınları engellemek amacıyla izolasyon ve temas önlemlerinin hemen alınmasını sağlar ⁽¹⁾.
2. **Tedavi Rehberliği:** Antibiyotiklerdeki yeni gelişmeler, karbapenemaz türüne göre özelleşmiş tedavi yaklaşımlarını ortaya çıkarmıştır. Örneğin, seftazidim-avibaktam gibi yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, Ambler Sınıf A (örneğin, KPC) ve Sınıf D (örneğin, OXA-48) karbapenemazlarına karşı etkili, buna karşın sınıf B metallo- β -laktamazlara (MBL) karşı etkisizdir ^(1,2). Bu nedenle, enzimin sınıfını bilmek, klinisyene en uygun tedaviyi seçmede önemli bir kılavuzdur.

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kayseri, drpinarsa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6742-0200

epidemiolojisindeki değişimler, KDT'nin bu yeni tehditlere karşı yetersiz kalmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, LFA ve PZR gibi teknolojik ilerlemeler, daha hızlı, daha doğru ve daha kapsamlı tanı çözümleri sunmaktadır. Bu nedenle, gelişmiş ve donanımlı laboratuvarlar artık KDT yerine LFA gibi teknolojilere yönelmektedir^(1,2).

KDT'nin önemi, kullanıldığı laboratuvarın olanaklarına göre değişiklik gösterir. Özellikle LFA veya moleküler testlerin bulunmadığı ortamlar için, KDT tüm eksikliklerine rağmen, sadece antibiyogram sonuçlarına güvenmekten daha üstün bir seçenek olmayı sürdürür. Bu tür yerlerde, KPC ve MBL salgınlarının saptanması ve epidemiyolojik veri toplamada değerli bir araç olmaya devam eder. Bununla birlikte, yeni ve daha gelişmiş teknolojilerin geliştirilmesiyle, KDT'nin tanısal iş akışındaki rolü giderek daha sınırlı hale gelerek, daha çok özel alanlara kaymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hrabak J, Chudáčková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9): 839-853.
2. Tamma P D, Simner P J. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(11): e01140-18.
3. Bartolini A, Frasson I, Cavallaro A, Richter SN, Palù G. Comparison of phenotypic methods for the detection of carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae. *Gut Pathogens*. 2014;6(1), 13.
4. Pournaras S, Poulou A, Tsakris A. Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(7):1319-1321.
5. Josa MD, Leal R, Rojas J, Torres MI, Cortés-Muñoz F, Esparza G, Reyes LF. Comparative Evaluation of Phenotypic Synergy Tests versus RESIST-4 O.K.N.V. and NG Test Carba 5 Lateral Flow Immunoassays for the Detection and Differentiation of Carbapenemases in Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(1):e01080-21..
6. Cordeiro-Moura JR, Fehlberg LCC, Nodari CS et al. Performance of distinct phenotypic methods for carbapenemase detection: The influence of culture media. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020;96(3): 114912.
7. Li J, Li C, Cai X et al. Performance of modified carbapenem inactivation method and inhibitor-based combined disk test in the detection and distinguishing of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(20):566.
8. Noubam-Tchatat CC, Maurin E, Proust S, Beyrouthy R, Bonnet R, Robin F. MAST® D72C test: a novel option for ESBL, AmpC and carbapenemase detection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2024;43, 1181–1192.
9. Solgi H, Badamchi A, Shahcheraghi F, Badmasti F, Akbari M, Behzadfar M. A comparative evaluation of five phenotypic methods for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a modified carbapenemase detection test. *Microbiology Spectrum*. 2024;12(7):e00386-24.
10. AbdelGhani S, Thomson GK, Snyder JW, Thomson KS. Comparison of the Carba NP, Modified Carba NP, and Updated Rosco Neo-Rapid Carb Kit Tests for Carbapenemase Detection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(11):3539-3542.

3.3.4.

Lateral Akış İmmünoassay Testleri

Serap SÜZÜK¹

|Giriş

Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerin hızla yayılması küresel sağlığın önündeki en büyük engellerden biridir⁽¹⁾. Karbapenemaz genlerini içeren mobil genetik elemanların horizontal ve vertikal olarak hızla yayılması bu genleri taşıyan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için sınırlı sayıda tedavi seçeneği bulunması ve bu enfeksiyonlarla ilişkili ölüm oranlarının artması nedeniyle karbapenemaz üreten bakterilerin artan prevalansı endişe vericidir. Antibiyotik duyarlılık testleri (ADT'leri) genellikle antibiyotik seçiminde tek başına doğru tedaviye yönlendirme yapmaktadır. Buna karşın Yeni Delhi metallo β -laktamazlar (NDM'ler) gibi metallo β -laktamazı (MBL) olan izolatların karbapenemaz tipinin belirlenmesi sınırlı tedavi seçeneklerinin kullanılacağı durumlar için doğru tedavi seçimine olanak sağlayamaz. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları karbapenemaz tipinin belirlenmesine yönelik güvenilir fenotipik ve genotipik testleri kullanmak zorundadır⁽²⁾. Fenotipik testler arasında karbapenemaz varlığını tespit eden ve karbapenemazın alt gruplarını belirleyen testler yer almaktadır. Bir bakterinin karbapenemaz(lar) üretip üretmediğinin ve karbapenemaz sınıfı(ları)nın belirlenmesi etkili antibiyotik kullanımında ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasında önemli bir yer taşımaktadır⁽³⁾. Klinik uygulamalarda karbapenemaz üreten bakterileri tespit etmede fenotipik testler şu şekilde özetlenebilir: (i) karbapenem varlığında bakterinin üremesini tespit eden testler (modifiye Hodge testi, modifiye karbapenem inaktivasyon testi), (ii) Karbapenemaz aracılığı ile karbapenem bozunma ürünlerini belirleyen testler (Carba- NP testleri, matris destekli lazer desorpsiyon-iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi testleri), (iii) özgül antikorları ile karbapenemazların tespit edildiği lateral flow testler^(4,5). Fenotipik testler arasında ideal bir test olmamasına rağmen bu bölümde kullanıcı dostu, doğru, hızlı, uygun fiyat gibi özellikler taşıyan

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, serapserap@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4820-6986

Sonuç

LFT'ler karbapemazların fenotipik olarak belirlenmesinde hızlı, güvenilir, kolay bir yöntemdir. Bu özellikleri yanında cihaz alt yapısına gereksinim duymaması, çalışan personelde karmaşık eğitimlere ihtiyaç olmaması gibi özelliklerinden dolayı da yaygınlaşmasının hızlı olacağı düşünülmektedir. LFT özellikle enfeksiyon kontrolü ve önlenmesi aşamasında kliniğe çok katkı sağlayabilecek bir yöntemdir. Tüm bu özelliklerinden dolayı hasta başı bir kit olarak düşünülmesine karşın testin mikrobiyoloji laboratuvarı kontrolünde çalışılması önerilmektedir. Özellikle inokülasyonun test belirsizliğinde önemli bir faktör olduğu bu durumda testin duyarlılık ve özgüllüğünde büyük değişiklikler olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215:28-36. doi:10.1093/infdis/jiw282
2. Lupo A, Papp-Wallace KM, Sendi P, Bonomo RA, Endimiani A. Non-phenotypic tests to detect and characterize antibiotic resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77: 179 -194. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.001.
3. Rood IGH, Li Q. Review: molecular detection of extended spectrum-beta-lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89:245-250. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.013.
4. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(11):e01140-58. doi: 10.1128/JCM.01140-18.
5. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14:95-108. doi:10.1586/14787210.2016.1106940.
6. Boutal H, Moguet C, Pommès L, Simon S, Naas T, Volland H. The Revolution of Lateral Flow Assay in the Field of AMR Detection. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1744-70 doi: 10.3390/diagnostics12071744.
7. Land KJ, Boeras DI, Chen XS, Ramsay AR, Peeling RW REASSURED Diagnostics to Inform Disease Control Strategies, Strengthen Health Systems and Improve Patient Outcomes. *Nat Microbiol.* 2019;4:46-54.
8. Hamprecht A, Vehreschild JJ, Seifert H, Saleh A. Rapid Detection of NDM, KPC and OXA-48 Carbapenemases Directly from Positive Blood Cultures Using a New Multiplex Immunochromatographic Assay. *PLoS ONE.* 2018; 13: e0204157.
9. Glupczynski Y, Evrard S, Huang TD, Bogaerts P. Evaluation of the RESIST-4 K-SeT Assay, a Multiplex Immunochromatographic Assay for the Rapid Detection of OXA-48-Like, KPC, VIM and NDM Carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74: 1284-1287.
10. Hong J, Kang D, Kim D. Performance Evaluation of the Newly Developed In Vitro Rapid Diagnostic Test for Detecting OXA-48-Like, KPC-, NDM-, VIM- and IMP-Type Carbapenemases: The RESIST-5 O.K.N.V.I. Multiplex Lateral Flow Assay. *Antibiotics.* 2021; 10: 460.
11. El Kettani A, Maaloum F, Nzoyikorera N et al. Evaluation of the Performances of the Rapid Test RESIST-5 O.O.K.N.V Used for the Detection of Carbapenemases-Producing Enterobacterales. *Antibiotics.* 2021; 10: 953-62.

12. Han R, Guo Y, Peng M et al. Evaluation of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5, RE-SIST-5 O.O.K.N.V., and IMP K-Set for Rapid Detection of KPC-, NDM-, IMP-, VIM-Type, and OXA-48-like Carbapenemase Among Enterobacterales. *Front Microbiol.* 2021; 11: 3296-3303.
13. Boutal H, Vogel A, Bernabeu S et al. A Multiplex Lateral Flow Immunoassay for the Rapid Identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-Type and OXA-48-like Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 909-915
14. Di Nardo F, Chiarello M, Cavaleira S, Baggiani C, Anfossi L. Ten Years of Lateral Flow Immunoassay Technique Applications: Trends, Challenges and Future Perspectives. *Sensors.* 2021; 21: 5185-5218.
15. Posthuma-Trumpie G.A, Korf J, van Amerongen A. Lateral Flow (Immuno)assay: Its Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats. A Literature Survey. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 393: 569-582.
16. Park J. An Optimized Colorimetric Readout Method for Lateral Flow Immunoassays. *Sensors* 2018; 18: 4084-4093.
17. Xiao R, Lu L, Rong Z et al. Portable and Multiplexed Lateral Flow Immunoassay Reader Based on SERS for Highly Sensitive Point-of-Care Testing. *Biosens. Bioelectron.* 2020; 168: 112524.
18. Koczula KM, Gallotta A. Lateral Flow Assays. *Essays Biochem.* 2016; 60: 111-120.
19. Andryukov BG. Six Decades of Lateral Flow Immunoassay: From Determining Metabolic Markers to Diagnosing COVID-19. *AIMS Microbiol.* 2020; 6: 280-304.
20. Tarlton NJ, Wallace MA, Potter RF et al. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 Lateral Flow Assay with an IMP-27-Producing *Morganella morganii* and Other Morganellaceae. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11: e0079323.
21. NG-Biotech Laboratories. NG-Test CARBA 5 Package Insert. ENO 035CAR Rev: 220125 Guipry, France. 2022. Available online: https://ngbiotech.com/amr-doc/Instructions_for_use_NG-Test-CARBA-5_for_the_United_States_v220125.pdf (accessed on 5 May 2025).
22. Genobio Pharmaceutical. Carbapenem-Resistant K.N.I.V.O. Detection K-Set Product Insert. 2021. Available online: <https://www.genobio-pharm.com/carbapenem-resistant-k-n-i-v-o-detection-k-set-lateral-flow-assay-product/> (accessed on 5 May 2025).
23. Lee CH, Cao H, Jiang S, Wong TT, Tse CW, Ho PL. Inoculum Size and False-Positive Detection of NDM- and OXA-48-Type Carbapenemases Using Two Multiplex Lateral Flow Assays. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(12):1274-1285. doi: 10.3390/diagnostics14121274.
24. Benhadid-Brahmi Y, Amaris Hobson C, Abdelmoumene L et al. Evaluation of phenotypic and genotypic methods for detecting KPC variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(5):e0008225. doi: 10.1128/aac.00082-25.
25. Sun H, Zhang Q, Wang R et al. Resensitizing carbapenem- and colistin-resistant bacteria to antibiotics using auranofin. *Nat. Commun.* 2020;11: 5263-5276.
26. Potron A, Fournier D, Emerald C, Triponney P, Plésiat P, Naas T, Dortet L. Evaluation of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 for Rapid Identification of Carbapenemase in Nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e00968-19
27. Bodendoerfer E, Keller PM, Mancini S. Rapid Identification of NDM-, KPC-, IMP-, VIM- and OXA-48-like CarbapenemaseProducing Enterobacterales from Blood Cultures by a Multiplex Lateral Flow Immunoassay. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 1749-1751.
28. Giordano L, Fiori B, D'Inzeo T et al. Simplified Testing Method for Direct Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Positive Blood Cultures Using the NG-Test Carba 5 Assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e00550-19.
29. Takissian J, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. NG-Test Carba 5 for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales from Positive Blood Cultures. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63: e00011-19.
30. Jenkins S, Ledebøer NA, Westblade LF et al. Evaluation of NG-Test Carba 5 for Rapid Phenotypic Detection and Differentiation of Five Common Carbapenemase Families: Results of a Multicenter Clinical Evaluation. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e00344-20.

31. Huang YT, Kuo YW et al. Evaluating NG-Test CARBA 5 Multiplex Immunochromatographic and Cepheid Xpert CARBA-R Assays among Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Associated with Bloodstream Infection. *Microbiol Spectr.* 2022; 10: e01728-21.
32. Liu Z, Bai L, Liu J et al. Parallel Validation of the NG-Test Carba 5 and the Xpert Carba-R for Detection and Characterization of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Causing Bloodstream Infections. *J Mol Diagn.* 2021; 23: 1007-1014.
33. Yoon J, Kim CH, Yoon SY, Lim CS, Lee CK. Application of a Multiplex Immunochromatographic Assay for Rapid Identification of Carbapenemases in a Clinical Microbiology Laboratory: Performance and Turn-around-Time Evaluation of NG-Test Carba 5. *BMC Microbiol.* 2021; 21: 260-267.
34. Cuffari S, Aiezza N, Antonelli A, Giani T, Rossolini GM. Evaluation of three commercial lateral flow immunoassays for the detection of KPC, VIM, NDM, IMP and OXA-48-like carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(10):2724-2727. doi: 10.1093/jac/dkae262.

BÖLÜM 3.4

β -Laktamazların MALDI-TOF MS ile Saptanması

Yeşim BEŞLİ¹

Giriş

Penisilinin 1940’larda klinik kullanıma girmesi, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bir dönüm noktası olmuş ve antimikrobiyal tedavi anlayışını kökten değiştirmiştir⁽¹⁾. Günümüzde de β -laktam antibiyotikler, halen en yaygın reçete edilen antibakteriyel ilaçlar arasında yer almakta ve modern tıbbın vazgeçilmez tedavi araçları olmaya devam etmektedir^(2,3). Bununla birlikte, β -laktam antibiyotiklerin yaygın ve yoğun kullanımı, bakterilerde direnç gelişimini hızlandırmıştır. Özellikle gram negatif bakterilerde dirençten sorumlu en önemli mekanizma, β -laktamaz enzimlerinin üretimidir⁽⁴⁾. Bu enzimler, antibiyotiklerin β -laktam halkasını hidroliz ederek etkinliklerini ortadan kaldırır. β -laktamazlar, aminoasit dizilerine göre dört ana sınıfa ayrılmaktadır: A, C ve D sınıfı enzimler aktif bölgedeki serin aracılığıyla substratlarını parçalayan serin-bazlı hidrolazlardır; B sınıfı ise aktif bölgelerindeki bir veya iki çinko iyonu aracılığıyla hidroliz gerçekleştiren metallo- β -laktamazlardan oluşur⁽⁵⁻⁸⁾. Son yıllarda moleküler yöntemlerin gelişmesiyle yaklaşık 4900 farklı β -laktamaz enzimi tanımlanmış olup bu sayı hızla artmaktadır⁽⁹⁾. Klinik açıdan özellikle GSBL’ler ve karbapenemazlar öne çıkmakta; bunların yayılımı tedavi seçeneklerini ciddi ölçüde kısıtlamaktadır⁽¹²⁾. Antimikrobiyal direnç oranlarının küresel ölçekte hızla artması ve 2050 yılına kadar yılda yaklaşık 10 milyon ölüme yol açacağı öngörülmesi, β -laktamazların tespitini klinik mikrobiyoloji açısından hayati bir gereklilik haline getirmiştir^(11,12).

MALDI-TOF MS teknolojisinin klinik tanısal mikrobiyolojiye uygulanması, hızlı ve güvenilir mikrobiyal tanımlamayı mümkün kılan yeni, doğru ve sağlam bir araç

¹ Uzm. Dr., VKV SK Amerikan Hastanesi, İstanbul, ysm5li@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4574-6036

Sonuç

Özetle, MALDI-TOF MS β -laktamaz temelli direnç saptamasında hız ve doğruluğu birleştirerek klinik karar desteğini güçlendiren umut vaat eden bir platformdur. Hidroliz analizi, biyobelirteç temelli yaklaşımlar, MBT-ASTRA/MBT-Resist ve DOT-MGA, AmpC, GSBL ve karbapenemazların çoğunun tanımlanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllük sunarken, protokol heterojenliği, örnek matrisine bağlı değişkenlik ve kaynak gereksinimleri rutinleşmenin önündeki temel engellerdir. Etkin uygulama için, çalışma akışına uygun standardize edilmiş uygulama işlemleri, doğru substrat-inhibitör panelleri, kalite güvence süreçleri ve yerel epidemiyolojiye özgü validasyon uygulamaları birlikte ele alınmalıdır. MALDI-TOF sonuçlarının antimikrobiyal yönetim ekipleriyle gerçek zamanlı paylaşımı, geniş spektrumlu antibiyotikten hedefe özgü de-eskalasyon uygulanması ve izolasyon kararlarını hızlandırabilir. Gelecekte yapay zekâ destekli yorumlama, genişletilmiş referans kütüphaneleri ve genomik entegrasyonla birlikte, çok merkezli, hasta ve süreç çıktısı odaklı müdahale çalışmaları yöntemin klinik yararını somutlaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 1988;10 (4):677-678.
2. Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247.
3. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115.
4. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1277:84-90. doi: 10.1111/nyas.12023.
5. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
6. Rawlings ND, Barrett AJ, Bateman A. MEROPS: The peptidase database. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:D227-D233. doi: 10.1093/nar/gkp971.
7. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
8. Palzkill T. Structural and mechanistic basis for extended-spectrum drug-resistance mutations. *Front Mol Biosci*. 2018;5:16. doi: 10.3389/fmolb.2018.00016.
9. Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, et al. Beta-lactamase database (BLDB)—structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):917-919. doi: 10.1080/14756366.2017.1344235.
10. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microb Genom*. 2018;4(7):e000197. doi: 10.1099/mgen.0.000197.
11. Gould IM. Antibiotic resistance: The perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:S2-S5. doi: 10.1016/S0924-8579(09)70549-7.

12. The Review on Antimicrobial Resistance (Chair: O'Neill J). Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: HM Government & Wellcome Trust; 2014.
13. Florio W, Baldeschi L, Rizzato C, Tavanti A, Ghelardi E, Lupetti A. Detection of antibiotic-resistance by MALDI-TOF mass spectrometry: An expanding area. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572909. doi:10.3389/fcimb.2020.572909. doi: 10.3389/fcimb.2020.572909.
14. Idelevich EA, Becker K. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2021;59(12):e0181419. doi:10.1128/JCM.01814-19.
15. Burckhardt I, Zimmermann S. Using MALDI-TOF MS to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3321-3324. doi:10.1128/JCM.00287-11.
16. Hrabák J, Walková R, Studentová V, Chudáčková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by MALDI-TOF MS. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3222-3227. doi:10.1128/JCM.00984-11.
17. Johansson Å, Nagy E, Sóki J. Instant screening and verification of carbapenemase activity in *Bacteroides fragilis* in positive blood culture, using MALDI-TOF MS. *J Med Microbiol.* 2014;63(8):1105-1110. doi:10.1099/jmm.0.075465-0.
18. Johansson A, Nagy E, Sóki J; ESGAI. Detection of carbapenemase activities of *Bacteroides fragilis* strains with MALDI-TOF MS. *Anaerobe.* 2014;26:49-52. doi:10.1016/j.anaerobe.2014.01.006. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.01.006.
19. Jung JS, Popp C, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S. Rapid detection of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae from blood cultures by MALDI-TOF MS. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):924-930. doi:10.1128/JCM.02691-13.
20. Lau AF, Wang H, Weingarten RA, et al. A rapid MALDI-TOF MS–based method for single-plasmid tracking in an outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2804-2812. doi:10.1128/JCM.00694-14.
21. Chang KC, Chung CY, Yeh CH, et al. Direct detection of carbapenemase-associated proteins of *Acinetobacter baumannii* using nanodiamonds coupled with MALDI-TOF MS. *J Microbiol Methods.* 2018;147:36-42. doi:10.1016/j.mimet.2018.02.014.
22. Gaibani P, Galea A, Fagioni M, et al. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2609-2613. doi:10.1128/JCM.01242-16.
23. Nagy E, Becker S, Sóki J, Urbán E, Kostrzewa M. Differentiation of division I (cfiA-negative) and division II (cfiA-positive) *Bacteroides fragilis* strains by MALDI-TOF MS. *J Med Microbiol.* 2011;60(11):1584-1590. doi:10.1099/jmm.0.031336-0.
24. Sauget M, Bertrand X, Hocquet D. Rapid antibiotic susceptibility testing on blood cultures using MALDI-TOF MS. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205603. doi:10.1371/journal.pone.0205603.
25. Demirev PA, Hagan NS, Antoine MD, Lin JS, Feldman AB. Establishing drug resistance in microorganisms by mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2013;24(8):1194-1201. doi:10.1007/s13361-013-0609-x.
26. Jung JS, Eberl T, Sparbier K, et al. Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(6):949-955. doi:10.1007/s10096-013-2031-5.
27. Sparbier K, Lange C, Jung J, et al. MALDI biotyper-based rapid resistance detection by stable-isotope labeling. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3741-3748. doi:10.1128/JCM.01536-13.
28. Marinach C, Alanio A, Palous M, et al. MALDI-TOF MS-based drug susceptibility testing of pathogens: The example of *Candida albicans* and fluconazole. *Proteomics.* 2009;9(20):4627-4631. doi:10.1002/pmic.200900152.
29. Idelevich EA, Sparbier K, Kostrzewa M, Becker K. Rapid detection of antibiotic resistance by MALDI-TOF MS using a direct-on-target microdroplet growth assay. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(7):738-743. doi:10.1016/j.cmi.2017.10.016.

30. Idelevich EA, Storck LM, Sparbier K, et al. Rapid direct susceptibility testing from positive blood cultures by the MALDI-TOF MS-based DOT-MGA. *J Clin Microbiol.* 2018;56(10):e00913-18. doi:10.1128/JCM.00913-18.
31. Correa-Martínez CL, Idelevich EA, Sparbier K, Kostrzewa M, Becker K. Rapid detection of ESBL and AmpC β -lactamases by a DOT-MGA screening panel. *Front Microbiol.* 2019;10:13. doi:10.3389/fmicb.2019.00013.
32. Li M, Liu M, Song Q, et al. Rapid AST by MALDI-TOF MS using a qualitative method in *Acinetobacter baumannii* complex. *J Microbiol Methods.* 2018;153:60-65. doi:10.1016/j.mimet.2018.09.002.
33. Oviaño M, Gómara M, Barba MJ, Revillo MJ, Barbeyto L, Bou G. Towards the early detection of β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2259-2262. doi:10.1093/jac/dkx127.
34. Monteferrante C, Sultan S, ten Kate MT, et al. Evaluation of different pretreatment protocols to detect accurately clinical carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by MALDI-TOF. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2856-2867. doi:10.1093/jac/dkw208.
35. Li C, Ding S, Huang Y, et al. Detection of AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacteria by MALDI-TOF MS. *J Hosp Infect.* 2018;99(2):200-207. doi:10.1016/j.jhin.2017.11.010.
36. Lee A, Lam JK, Lam RKW, et al. Comprehensive evaluation of the MBT STAR-BL module for simultaneous bacterial identification and β -lactamase-mediated resistance detection in Gram-negative rods from cultured isolates and positive blood cultures. *Front Microbiol.* 2018;9:334. doi:10.3389/fmicb.2018.00334.
37. Kempf M, Bakour S, Flaudrops C, et al. Rapid detection of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* using MALDI-TOF MS. *PLoS One.* 2012;7(2):e31676. doi: 10.1371/journal.pone.0031676.
38. Hoyos-Mallecot Y, Cabrera-Alvargonzalez J, Miranda-Casas C, et al. MALDI-TOF MS, a useful instrument for differentiating metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. *Lett Appl Microbiol.* 2014 Apr;58(4):325-9. doi: 10.1111/lam.12203.
39. Figueroa Espinosa R, Rumi V, Marchisio M, et al. Fast and easy detection of CMY-2 in *Escherichia coli* by direct MALDI-TOF mass spectrometry. *J Microbiol Methods.* 2018;148:22-28. doi: 10.1016/j.mimet.2018.04.001.
40. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis.* 2009;49(11):1749-1755. doi: 10.1086/647952.
41. Florio W, Morici P, Ghelardi E, Barnini S, Lupetti A. Recent advances in the microbiological diagnosis of bloodstream infections. *Crit Rev Microbiol.* 2018;44(3):351-370. doi: 10.1080/1040841X.2017.1407745.
42. van Belkum A, Bachmann TT, Lüdke G, et al. Developmental roadmap for antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(1):51-62. doi: 10.1038/s41579-018-0098-9.
43. Ellington M, Ekelund O, Aarestrup FM, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: Report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(1):2-22. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.012.
44. Weis C, Cuénod A, Rieck B, et al. Direct antimicrobial resistance prediction from clinical MALDI-TOF mass spectra using machine learning. *Nat Med.* 2022;28(1):164-174. doi: 10.1038/s41591-021-01619-9.
45. Schubert S, Kostrzewa M. MALDI-TOF MS in the microbiology laboratory: Current trends. *Curr Issues Mol Biol.* 2017;23:17-20. doi: 10.21775/cimb.023.017.
46. Rodríguez-Sánchez B, Alcalá L, Marín M, Ruiz A, Alonso E, Bouza E. Evaluation of MALDI-TOF MS for routine identification of anaerobic bacteria. *Anaerobe.* 2016;42:101-107. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.009.

47. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100. 33rd ed. Wayne (PA), ABD: CLSI; 2023. (Erişim tarihi: 23.04.2025).
48. Card RM, Warburton PJ, MacLaren N, Mullany P, Allan E, Anjum MF. Application of microarray and functional-based screening methods for the detection of antimicrobial resistance genes in the microbiomes of healthy humans. *PLoS One*. 2014;9(1):e86428. doi: 10.1371/journal.pone.0086428.
49. Vrioni G, Tsiamis C, Oikonomidis G, Theodoridou K, Kapsimali V, Tsakris A. MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: Current achievements and future perspectives. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):240. doi: 10.21037/atm.2018.06.28.
50. Welker M, van Belkum A. One system for all: Is mass spectrometry a future alternative for conventional antibiotic susceptibility testing? *Front Microbiol*. 2019;10:2711. doi: 10.3389/fmicb.2019.02711.
51. Wang K, Li S, Petersen M, Wang S, Lu X. Detection and characterization of antibiotic-resistant bacteria using surface-enhanced Raman spectroscopy. *Nanomaterials (Basel)*. 2018;8(10):762. doi: 10.3390/nano8100762.
52. Dubourg G, Raoult D. Emerging methodologies for pathogen identification in positive blood culture testing. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(1):97-111. doi: 10.1586/14737159.2016.1112274.
53. Elbehiry A, Abalkhail A. Spectral precision: Recent advances in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for pathogen detection and resistance profiling. *Microorganisms*. 2025;13(7):1473. doi:10.3390/microorganisms13071473.

BÖLÜM 3.5

β -Laktamazlar ve Genotipik Testler

Gülşen ALTINKANAT GELMEZ¹

Giriş

β -laktam antibiyotiklere direnç, özellikle gram negatif bakterilerde giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Bu direncin en yaygın mekanizmalarından biri, β -laktam antibiyotikleri hidrolize eden β -laktamaz üretimidir. Bugüne kadar yaklaşık 8650 adet β -laktamaz enzimi tanımlanmıştır ve sayıları her geçen gün artmaktadır. β -laktamazlar kromozomda ya da mobil genetik elementlerde (plazmid, transpozon, integron vb) kodlanabilir. Mobil genetik elementlerin türler arasındaki hareketliliği, direnç genlerinin daha kolay yayılmasını sağlar⁽¹⁻³⁾.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında β -laktamazlar aracılığıyla gelişen direncin belirlenmesinde çoğunlukla biyokimyasal ve kültür temelli fenotipik testler kullanılmaktadır. Bu yöntemler oldukça ucuz ve uygulaması kolay olsa da uzun inkübasyon süreleri ve enzim tipini ayırt edememesi gibi dezavantajlara sahiptir. Bu durum tanı ve tedavide gecikmelere yol açarak mortalite ve morbiditede artışa, uzun hastane yatış sürelerine ve sağlık hizmetiyle ilişkili maliyetlerin artışına sebep olur. Bugün gelinen noktada, uygun ve etkili tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde β -laktamaz tiplerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Direnç gelişimini izlemek ve enfeksiyon hastalıklarının dünya çapında yönetimini iyileştirmek için hala hızlı ve duyarlı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hekimin tedavi kararlarına rehberlik edecek verilerin hızla sağlanması rasyonel tedavi seçimine, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasına ve doğru antimikrobiyal yönetim planları oluşturulmasına katkı sağlar^(4, 5).

¹ Doç. Dr. Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Bitki Hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD, İstanbul, gulsenaltinkanat@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0274-628X

özellikleri sayesinde fenotipik yöntemlere göre daha üstündür. PZR temelli testler, izotermal amplifikasyon, microarray ve yeni nesil dizileme gibi moleküler teknikler özellikle epidemiyolojik izlem ve dirençli kökenlerin yayılımının izleminde kritik rol oynamaktadır. Günümüzde genotipik testlerin rutin klinik uygulamalara sokulması hem hasta yönetimini iyileştirmekte hem de antimikrobiyal dirençle mücadelede etkin bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, genotipik yaklaşımların daha da geliştirilmesi ve erişilebilirliğinin artırılması halk sağlığı açısından stratejik bir gereklilik haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.bldb.eu/> (Erişim tarihi: 08.01.2026)
2. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
3. Zhuang Q, Guo H, Peng T, et al. Advances in the detection of β -lactamase: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023;251:126159.
4. Lawrence J, O'Hare D, van Batenburg-Sherwood J, Sutton M, Holmes A, Rawson TM. Innovative approaches in phenotypic β -lactamase detection for personalised infection management. *Nat Commun.* 2024; 15, 9070 <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53192-7>
5. Elbehiry A, Marzouk E, Abalkhail A, et al. Detection of antimicrobial resistance via state-of-the-art technologies versus conventional methods. *Front Microbiol.* 2025;16:1549044.
6. Noster J, Thelen P, Hamprecht A. Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales-From ESBLs to Carbapenemases. *Antibiotics (Basel).* 2021 Sep 21;10(9):1140.
7. Priyanka Uprety, Thomas J Kirn. Molecular Detection of Antibacterial Drug Resistance In: Carroll KC, Pfaller MA Manual of Clinical Microbiology, 12th Edition. ASM Press, Washington DC, 2023.
8. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51(1):263-73.
9. Rahman M, Waseka AJ. Clinical Laboratory and Molecular Detection of Extended Spectrum β lactamases: A Review Update. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases.* 2015;1(1):12.
10. Sahoo R, Jadhav S, Nema V. Journey of technological advancements in the detection of antimicrobial resistance. *J Formos Med Assoc.* 2024 Apr;123(4):430-441.
11. Rood IGH, Li Q. Review: Molecular detection of extended spectrum- β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89(3):245-250.
12. Zhuang Q, Guo H, Peng T, et al. Advances in the detection of β -lactamase: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023;251:126159.
13. Traczewski MM, Carretto E, Canton R, Moore NM, Carba RST. Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol.* 2018;56: e00272-18.
14. Moore NM, Canton R, Carretto E, et al. Rapid Identification of Five Classes of Carbapenem Resistance Genes Directly from Rectal Swabs by Use of the Xpert Carba-R Assay. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:2268-2275.
15. Sovereign D, Euser SM, van der Reijden WA, et al. Clinical sensitivity and specificity of the Check-Points Check-Direct ESBL Screen for BD MAX, a real-time AZMIT for direct ESBL detection from rectal swabs. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2512-2518.

16. Huang TD, Bogaerts P, Ghilani E, et al. Multicentre evaluation of the Check-Direct CPE[®] assay for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1669-73.
17. Lau AF, Fahle GA, Kemp MA, Jassem AN, Dekker JP, Frank KM. Clinical Performance of Check-Direct CPE, a Multiplex PCR for Direct Detection of bla(KPC), bla(NDM) and/or bla(VIM), and bla(OXA)-48 from Perirectal Swabs. *J Clin Microbiol.* 2015;53(12):3729-37.
18. Girlich D, Oueslati S, Bernabeu S, et al. Evaluation of the BD MAX Check-Points CPO Assay for the Detection of Carbapenemase Producers Directly from Rectal Swabs. *J Mol Diagn.* 2020;22(2):294-300.
19. Gonzalez C, Oueslati S, Biez L, Dortet L, Naas T. Evaluation of the EasyScreen[™] ESBL/CPO Detection Kit for the Detection of β -Lactam Resistance Genes. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(9): 2223.
20. Del Bianco F, Morotti M, Zannoli S et al. Comparison of Four Commercial Screening Assays for the Detection of blaKPC, blaNDM, blaIMP, blaVIM, and blaOXA48 in Rectal Secretion Collected by Swabs. *Microorganisms.* 2019; 7(12): 704.
21. Chen HY, Tseng HY, Chen CL, et al. The real-world impact of the BioFire FilmArray blood culture identification 2 panel on antimicrobial stewardship among patients with bloodstream infections in intensive care units with a high burden of drug-resistant pathogens. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024; 57(4): 580-593.
22. Tojo M, Fujita T, Ainoda Y, et al. Evaluation of an automated rapid diagnostic assay for detection of Gram-negative bacteria and their drug-resistance genes in positive blood cultures. *PLoS ONE.* 2014;9:e94064.
23. Uno N, Suzuki H, Yamakawa H, et al. Multicenter evaluation of the Verigene Gram-negative blood culture nucleic acid test for rapid detection of bacteria and resistance determinants in positive blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 83(4): 344-8.
24. Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, Alvarez-Ordóñez A, Prieto M. Rapid Methods for Antimicrobial Resistance Diagnostics. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(2): 209.
25. Zou Y, Mason MG, Botella JR. Evaluation and improvement of isothermal amplification methods for point-of-need plant disease diagnostics. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0235216.
26. García-Fernández S, Morosini MI, Marco F, et al. Evaluation of the eazyplex[®] SuperBug CRE system for rapid detection of carbapenemases and ESBLs in clinical Enterobacteriaceae isolates recovered at two Spanish hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):1047-50.
27. Srivastava P, Prasad D. Isothermal nucleic acid amplification and its uses in modern diagnostic technologies. *3 Biotech.* 2023;13(6):200.
28. Sasano M, Seki M, Takano C, Komine-Aizawa S, Hayakawa S. An improved primer design for the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method to detect oxacillinase (OXA)-48 β -lactamase genes in Gram-negative bacteria for clinical applications. *J Infect Chemother.* 2021;27(7):1005-1012.
29. Seki M, Omagari D, Kilgore P, et al. Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for β -Lactamase Identification on Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(Suppl 1):181.
30. Carter B, Wu G, Woodward MJ, Anjum MF. A process for analysis of microarray comparative genomics hybridisation studies for bacterial genomes. *BMC Genomics.* 2008; 29: 9-53.
31. Anjum MF, Zankari E, Hasman H. Molecular Methods for Detection of Antimicrobial Resistance. *Microbiol Spectr.* 2017;5(6): 10.1128/microbiolspec.arba-0011-2017.
32. Grimm V, Ezaki S, Susa M, Knabbe C, Schmid RD, Bachmann TT. Use of DNA microarrays for rapid genotyping of TEM β -lactamases that confer resistance. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(8): 3766-74.
33. Leinberger DM, Grimm V, Rubtsova M, et al. Integrated detection of extended-spectrum-beta-lactam resistance by DNA microarray-based genotyping of TEM, SHV, and CTX-M genes. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(2): 460-71.

34. Bogaerts P, Hujer AM, Naas T, et al. Multicenter evaluation of a new DNA microarray for rapid detection of clinically relevant *bla* genes from beta-lactam-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9): 4457-60.
35. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray (Check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 1608-1613.
36. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray for the rapid detection of extended-spectrum β -lactamases (TEM, SHV and CTX-M), plasmid-mediated cephalosporinases (CMY-2-like, DHA, FOX, ACC-1, ACT/MIR and CMY-1-like/MOX) and carbapenemases (KPC, OXA-48, VIM, IMP and NDM) *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67: 1865-1869.
37. Braun SD, Jamil B, Syed MA, et al. Prevalence of carbapenemase-producing organisms at the Kidney Center of Rawalpindi (Pakistan) and evaluation of an advanced molecular microarray-based carbapenemase assay. *Future Microbiol.* 2018; 13: 1225-1246.
38. Rathmair F. (2023). Evaluation of the CarbDetect AS-2 microarray for the detection of resistance genes in Enterobacterales (Unpublished doctoral dissertation). Medical University of Vienna. <https://repositorium.meduniwien.ac.at/obvumwhs/content/titleinfo/6208147>.
39. Yamin D, Uskoković V, Wakil AM, et al. Current and Future Technologies for the Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(20): 3246.
40. Shin J, Kim SR, Xie Z, Jin YS, Wang YC. A CRISPR/Cas12a-Based System for Sensitive Detection of Antimicrobial-Resistant Genes in Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Biosensors (Basel).* 2024; 14(4): 194.
41. Marcos DP, Fernández-Diego L, Rodríguez-Grande J, et al. An accurate amplification-free CRISPR/Cas12a-based assay for GES β -lactamase detection. *Int J Antimicrob Agents.* 2025; 107506.
42. Yang JW, Kim H, Hyeon LS, Yoo JS, Kang S. Development of a Recombinase Polymerase Amplification-Coupled CRISPR/Cas12a Platform for Rapid Detection of Antimicrobial-Resistant Genes in Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Biosensors (Basel).* 2024; 14(11): 536.
43. Florio W, Baldeschi L, Rizzato C, Tavanti A, Ghelardi E, Lupetti A. Detection of Antibiotic-Resistance by MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Expanding Area. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 572909.
44. Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(9): 3321-4.
45. Hrabák J, Chudácková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(1): 103-14.
46. Oviano M, Sparbier K, Barba MJ, Kostrzewa M, Bou G. Universal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). *Int. J. Antimicrob Agents,* 2016;48: 655-660

BÖLÜM 3.6

β - Laktamazların Saptanmasında Tüm Genom Dizileme

Merve GÜRLER¹

Zeynep Ceren KARAHAN²

Giriş

Antibiyotik direnci, tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kritik bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir⁽¹⁾. Her yıl yaklaşık 700.000 kişi antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybetmekte, 2050 yılında bu sayının 10 milyona varması beklenmektedir^(2, 3). Antibiyotik direnç gelişiminin nedenleri ve yayılım mekanizmaları kadar dirençle mücadele stratejileri de son derece karmaşık ve çeşitlidir. Antibiyotik direnciyle etkin şekilde mücadele edebilmek için dirençli bakterilerin ve direnç mekanizmalarının hızlı ve güvenilir şekilde ortaya konması, mevcut antibiyotiklerin optimum kullanımının sağlanması ve yeni antibiyotik hedeflerinin keşfi ile yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gereklidir. Tüm bu basamakların gerçekleşmesinde yeni nesil dizileme (“next generation sequencing”, NGS) ve tüm genom dizileme (“whole genome sequencing”, WGS) gibi gelişmiş teknolojik araçların kullanımı önemli yer tutmaktadır⁽⁴⁾.

Gerek toplum gerekse hastane kaynaklı birçok enfeksiyonun tedavisinde öncelikle tercih edilen ve en sık kullanılan antibiyotikler olan β -laktamlar aynı zamanda, bakterilerin en sık ve en çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirdiği antibiyotik sınıfını oluşturur. Bu direnç mekanizmaları içinde en sık kullanılanı, antibiyotikleri

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, mervecamoz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4170-3709

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara, zckarahan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7727-3363

ile eşlenik olduğunu gösterecek şekilde kalibre edilmelidir. Bu amaçla, WGS verisine dayalı ADT sonuçlarını öngörmek için uygulanması gereken analitik yaklaşımlar ve yorumlama kriterlerinin hızla standardizasyonu ve uyumlandırılması için en doğru ve etkili prensipler ve kalite kontrol (KK) ölçütleri üzerinde uluslararası uzlaşma sağlanması gereklidir. Düşük kaliteli sekanslarda direnç genleri veya mutasyonlar gözden kaçabileceğinden sadece üzerinde uzlaşmış KK ölçütlerini karşılayan veri setleri antibiyotik duyarlılık sonuçlarını öngörmede kullanılmalıdır⁽⁶⁾.

Farklı sistemlerle ve biyoinformatik araçlarla gerçekleştirilen analizlerin birbiri ile uyumunu ve karşılaştırılabilirliğini sağlamak için bilinen tüm direnç genlerini/mutasyonları içeren, yeni direnç genleri ve mutasyonlarının dahil edilmesi için katı bir şekilde çerçevesi minimum standartları olan ve düzenli olarak güncellenen tek bir veritabanı oluşturulmalıdır⁽⁶⁾. Bu veritabanı zaman içinde yapay zeka/makine öğrenmesi yaklaşımlarının kullanımı ile geliştirilebilir. Raporlamaya uygun, global, standardize, açık erişimli tek bir veritabanı geliştirilmesi ve serbest erişimle kullanılabilir olması, farklı araştırmacılar tarafından elde edilen verilerin karşılaştırılabilirliğini sağlayacak ve genotip-fenotip uyumlandırma çalışmalarına ivme katacaktır.

Sonuç olarak WGS, β -laktamaz üretimi gibi direnç mekanizmalarının tespiti ve sınıflandırılmasını sağlayan ve tanı ve epidemiyoloji arasındaki boşluğu dolduran son derece güçlü bir araçtır. Bilinen ve yeni β -laktamazları tanımlama becerisi, antibiyotik direnç surveyansı ve klinik karar desteği açısından bu tekniği ön plana çıkartmaktadır. İleride gerçek zamanlı dizileme, otomasyon ve global veri entegrasyonu ile eşleştirilmiş WGS analizleri, antibiyotik yönetim, salgın yönetimi ve halk sağlığının korunmasında önemli gelişmeler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Olsen NS, Riber L. Metagenomics as a transformative tool for antibiotic resistance surveillance: highlighting the impact of mobile genetic elements with a focus on the complex role of phages. *Antibiotics*. 2025;14(3):296.
2. Yee R, Simner PJ. Next-generation sequencing approaches to predicting antimicrobial susceptibility testing results. *Adv Mol Pathol*. 2019;2(1):99-110.
3. Otto M. Next-generation sequencing to monitor the spread of antimicrobial resistance. *Genome Med*. 2017;9(1):68.
4. Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. *Trends Genet*. 2014;30(9):401-7.
5. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):10.1128/aac.01076-18.

6. Ellington M, Ekelund O, Aarestrup FM et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(1):2-22.
7. Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, et al. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotech.* 2017;243:16-24.
8. Mendes RE, Jones RN, Woosley LN, Cattoir V, Castanheira M. Application of next-generation sequencing for characterization of surveillance and clinical trial isolates: analysis of the distribution of beta-lactamase resistance genes and lineage background in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):69-78
9. Arango-Argoty G, Garner E, Pruden A, Heath LS, Vikesland P, Zhang L. DeepARG: a deep learning approach for predicting antibiotic resistance genes from metagenomic data. *Microbiome.* 2018;6(1):23.
10. Sabença C, Rivière R, Costa E et al. Whole-Genome Sequencing of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Human Bloodstream Infections. *Pathogens.* 2025;14(3):205.
11. Jamal AJ, Mataseje LF, Williams V et al. Genomic Epidemiology of carbapenemase-producing enterobacterales at a hospital system in Toronto, Ontario, Canada, 2007 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(8):10.1128/aac.00360-21.
12. Wang L-J, Chen E-Z, Yang L, Feng D-H, Xu Z, Chen D-Q. Emergence of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolate Guangzhou-PaeC79 carrying crpP, bla GES-5, and bla KPC-2 in Guangzhou of China. *Microb Drug Resist.* 2021;27(7):965-70.
13. Wang W, Weng J, Wei J et al. Whole genome sequencing insight into carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring chromosome-borne bla OXA-23. *Microbiol Spect.* 2024;12(9):e00501-24.
14. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):10.1128/cmr.00047-19.
15. Yong D, Toleman MA, Giske CG et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-54.
16. Al-Marzooq F, Ghazawi A, Allam M, Collins T, Saleem A. Novel Variant of New Delhi Metallo-B-Lactamase (bla NDM-60) Discovered in a Clinical Strain of *Escherichia coli* from the United Arab Emirates: An Emerging Challenge in Antimicrobial Resistance. *Antibiotics.* 2024;13(12):1158.
17. Frenk S, Rakovitsky N, Kon H et al. OXA-900, a novel OXA sub-family carbapenemase identified in *Citrobacter freundii*, evades detection by commercial molecular diagnostics tests. *Microorganisms.* 2021;9(9):1898.
18. Xu M, Zhao J, Xu L et al. Emergence of transferable ceftazidime–avibactam resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* due to a novel CMY AmpC β -lactamase in China. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(1):136. e1-. e6.
19. Cavallini S, Unali I, Bertonecchi A, Cecchetto R, Mazzariol A. Ceftazidime/avibactam resistance is associated with different mechanisms in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2021;68(4):235-9.
20. Zhang X, Xie Y, Zhang Y et al. Evolution of ceftazidime–avibactam resistance driven by mutations in double-copy bla KPC-2 to bla KPC-189 during treatment of ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Msystems.* 2024;9(10):e00722-24.
21. Martino F, De Belder D, Rapoport M et al. GES-66: Characterization of a New β -Lactamase Gene Variant Detected in *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2025;jiaf302.
22. Martínez-Álvarez SA, Asencio-Egea MÁ, Huertas-Vaquero M et al. Genomic epidemiology of ESBL-and Carbapenemase-producing Enterobacterales in a Spanish hospital: Exploring the clinical–environmental interface. *Microorganisms.* 2025;13(8):1854.

23. Al Mana H, Sundararaju S, Tsui CK et al. Whole-genome sequencing for molecular characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing lower urinary tract infection among pediatric patients. *Antibiotics*. 2021;10(8):972.
24. Becerra-Aparicio F, Gómez-Zorrilla S, Hernández-García M, Xanthopoulou K, Gijón D, Siverio A, et al., editors. Whole Genome Sequencing Analysis of *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Health Care-Associated Bacteremia of Urinary Origin in Spain: Findings from the Multicenter ITUB-RAS-2 Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*; 2025: Oxford University Press US.
25. Zhu Y, Jia X, Jia P, Li X, Yang Q. Genetic and phenotypic characterization of the novel metallo- β -lactamase NDM-29 from *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2021;12:743981.
26. Al-Mustapha AI, Tiwari A, Laukkanen-Ninios R et al. Wastewater based genomic surveillance key to population level monitoring of AmpC/ESBL producing *Escherichia coli*. *Sci Rep*. 2025;15(1):7400.
27. Berglund F, Marathe NP, Österlund T et al. Identification of 76 novel B1 metallo- β -lactamases through large-scale screening of genomic and metagenomic data. *Microbiome*. 2017;5(1):134.
28. Hendriksen RS, Munk P, Njage P et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nat Commun*. 2019;10(1):1124.
29. Peker N, Rossen JW, Deurenberg RH et al. Evaluation of an Accelerated Workflow for Surveillance of ESBL (CTX-M)-Producing *Escherichia coli* using amplicon-based next-generation sequencing and automated analysis. *Microorganisms*. 2018;6(1):6.
30. Schweizer C, Bischoff P, Bender J et al. Plasmid-mediated transmission of KPC-2 carbapenemase in Enterobacteriaceae in critically ill patients. *Front Microbiol*. 2019;10:276.
31. David S, Reuter S, Harris SR et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 2019;4(11):1919-29.
32. Wyres KL, Lam MM, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(6):344-59.
33. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*. 2012;4(148):148ra16-ra16.
34. Zhou K, Lokate M, Deurenberg RH, et al. Characterization of a CTX-M-15 producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak strain assigned to a novel sequence type (1427). *Front Microbiol*. 2015;6:1250.
35. Zhou K, Lokate M, Deurenberg RH et al. Use of whole-genome sequencing to trace, control and characterize the regional expansion of extended-spectrum β -lactamase producing ST15 *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep*. 2016;6(1):20840.
36. Doyle RM, O'sullivan DM, Aller SD et al. Discordant bioinformatic predictions of antimicrobial resistance from whole-genome sequencing data of bacterial isolates: an inter-laboratory study. *Microb Genom*. 2020;6(2):e000335.

BÖLÜM 4.1

β -Laktam Antibiyotiklere Dirençli Bakteriler ile Gelişen Enfeksiyonlarda Tedavi

İftihar KÖKSAL¹

Giriş

β -laktam antibiyotikler, çok sayıda klinik endikasyona sahip en sık reçete edilen ilaç sınıflarından biridir. Yirminci yüzyılın 30'lu yıllarından itibaren ortaya çıkmaları, bakteriyel enfeksiyon hastalıklarıyla mücadeleyi kökten değiştirmiştir. Günümüzde, bu antibiyotiklere yıllık harcamanın yaklaşık 15 milyar ABD doları olduğu ve toplam antibiyotik pazarının %65'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁾. Bununla birlikte, günümüzde küresel bir sağlık sorunu olan endişe verici düzeydeki antibiyotik direnç sorunu bu grup ilaçların kullanımını sınırlamaktadır⁽²⁾.

Bu yazıda antibiyotiklere dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi yaklaşımları ele alınmıştır. Gram negatif bakteriler birçok mekanizma ile antibiyotiklere direnç geliştirebili, bu da, ampirik antibiyotik kullanımının başarı şansını giderek azalmaktadır. Antibiyotik kullanımı direnç tipine ve antibiyogram sonucuna göre belirlenmektedir.

Karbapeneme dirençli Enterobacterales (KDE) kaynaklı enfeksiyonlarda antibiyotik seçimi

Belirli duyarlılık testlerinin talep edilmesi: Karbapenemaz üreten Enterobacterales izolatları da dahil olmak üzere bir KDE izolatu doğrulandığında, antibiyotik seçimine yardımcı olmak için genellikle aşağıdaki ek antibiyotikler için duyarlılık testi istenmelidir:

¹ Prof. Dr., Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, iftihar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-4892-8935

KAYNAKLAR

1. Pande N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. İnternet adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. (Erişim tarihi: 18 Ekim 2025).
2. Ibrahim ME, Abbas M, Al-Shahrai AM, Elamin BK. Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019; 2019:6054694.
3. Shields RK, Clancy CJ, Press EG, Nguyen MH. Aminoglycosides for Treatment of Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60:3187
4. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, et al. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:896.
5. Levasseur P, Girard AM, Miossec C, et al. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam combination against enterobacteriaceae, including strains with well-characterized β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59:1931.
6. Davido B, Fellous L, Lawrence C, et al. Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(9):e01008-17. doi: 10.1128/AAC.01008-17.
7. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:895.
8. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69:2045.
9. Adelman MW, Bower CW, Grass JE, et al. Distinctive Features of Ertapenem-Mono-Resistant Carbapenem-Resistant Enterobacterales in the United States: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9:ofab643. (Erişim tarihi: 18 Ekim 2025).
10. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:257.
11. Zhao Z, Lan F, Liu M, et al. Evaluation of automated systems for aminoglycosides and fluoroquinolones susceptibility testing for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6:77
12. Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, et al. The Role of Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6:ofy351.
13. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:5893
14. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med.* 2019; 380:791.
15. Amladi AU, Abirami B, Devi SM, et al. Susceptibility profile, resistance mechanisms & efficacy ratios of fosfomycin, nitrofurantoin & colistin for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing urinary tract infections. *Indian J Med Res.* 2019; 149:185
16. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:43.

17. Elliott ZS, Barry KE, Cox HL, et al. The Role of *fosA* in Challenges with Fosfomycin Susceptibility Testing of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(10):e00634-19. doi: 10.1128/JCM.00634-19
18. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal *fosA* Gene. *mBio.* 2017; 8(4):e00749-17. doi: 10.1128/mBio.00749-17.
19. Sabour S, Huang JY, Bhatnagar A, et al. Detection and Characterization of Targeted Carbapenem-Resistant Health Care-Associated Threats: Findings from the Antibiotic Resistance Laboratory Network, 2017 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65:e0110521
20. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo-β-Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(10):e00397-20
21. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018; 66:163.
22. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:355
23. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, I, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020; 70:1799.
24. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018; 7:439.
25. Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, et al. Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(2):e01951-19. doi: 10.1128/AAC.01951-19.
26. Yang TY, Hsieh YJ, Kao LT, et al. Activities of imipenem-relebactam combination against carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022; 55:86,
27. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, et al. Activity of Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(5)e02408-19.
28. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo-β-lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53:177.
29. Morrissey I, Olesky M, Hawser S, et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(3):e01699-19. doi: 10.1128/AAC.01699-19.
30. Castanheira M, Doyle TB, Collingsworth TD, et al. InKDEasing frequency of OXA-48-producing Enterobacteriales worldwide and activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and comparators against these isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76:3125.,
31. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, et al. Activity of Cefiderocol, Ceftazidime-Avibactam, and Eravacycline against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States and International Sites in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: (10):e00797-20. doi: 10.1128/AAC.00797-20.
32. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015-2017. *J Med Microbiol.* 2020; 69:207.

33. Lutgring JD, Balbuena R, Reese N, et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing Enterobacteriales Collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(9):e00499-20. doi: 10.1128/AAC.00499-20.
34. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis.* 2019; 19:772.,
35. Kulengowski B, Burgess DS. Imipenem/relebactam activity compared to other antimicrobials against non-MBL-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from an academic medical center. *Pathog Dis.* 2019; 77(4):ftz040. doi: 10.1093/femspd/ftz040.
36. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:1803.
37. Rosenthal VD, Yin R, Nercelles P, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report of health care associated infections, data summary of 45 countries for 2015 to 2020, adult and pediatric units, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2024; 52:1002
38. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:357.
39. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:272.
40. Phe K, Bowers DR, Babic JT, Tam VH. Outcomes of empiric aminoglycoside monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019; 93:346.
41. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015; 385:1949
42. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:285.
43. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:1319.
44. Craddock VD, Steere EL, Harman H, Britt NS. Activity of Delafloxacin and Comparator Fluoroquinolones against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Cystic Fibrosis Sputum Model. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(6):1078. doi: 10.3390/antibiotics12061078.
45. UpToDate. Pseudomonal infections. Erişim tarihi: 30 Ekim 2025.
46. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G. From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:1289
47. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:233.
48. Seifert H, Blondeau J, Lucaßen K, Utt EA. Global update on the in vitro activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* and rates of resistant phenotypes (2016-2018). *J Glob Antimicrob Resist* 2022; 31:82.
49. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51:79.
50. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22:67.
51. Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 24:136.
52. Karlowisky JA, Hackel MA, McLeod SM, Miller AA. In Vitro Activity of Sulbactam-Durlobactam against Global Isolates of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Collected from 2016 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66:e0078122.