

Antibiyotiklerde direnç sorunu

Antibiotics resistance

Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi mikroorganizmaların antibiyotiklere giderek artan oranda direnç geliştirmesi nedeni ile giderek daha zor hale gelmektedir. Bakteriyel direnç tedavi başarısızlıklarına, ampirik antibakteriyel tedavi protokollerinin yetersizliğine, dirençli bakterilerin hastane ve toplumda yayılmasına, uzamış hastane yatışlarına ve mortalitede artışlara neden olmaktadır. Bu yazıda bakteriyel direnç sorunu gözden geçirilmekte, sık kullanılan antibakteriyel ajanların etki mekanizmaları ve bakterilerin bu mekanizmaları engellemek için geliştirdikleri yöntemler özetlenmektedir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 80. Yıl: 45-9*)

Anahtar sözcükler: Antibiyotik direnci, antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonlar, direnç genleri

Summary

The treatment of bacterial infections is very complicated by the ability of bacteria to develop resistance to antimicrobial agents. Bacterial resistance results in treatment failure, inadequate empiric antibacterial therapy, the spread of resistant bacteria within the hospital and community, prolonged hospital stay, and mortality. This article presents a brief overview of the problem of bacterial resistance and examines the mechanisms of action of commonly used antibacterial drugs and the mechanisms that bacteria have developed to overcome them. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 80th Year: 45-9*)

Key words: Antimicrobial resistance, antibiotics, bacterial infections, resistance genes

Giriş

Tarih boyunca, insanlar ve mikroorganizmalar arasında süregelen bir savaş olmuştur. Çağlar boyunca önce veba, sıtma, tüberküloz ve son olarak HIV virusu milyonlarca insanın hastalanmasına ve ölmesine neden olmuştur. 1928’lerde penisilinin Alexander Fleming tarafından keşfinden sonra antibakteriyel ilaç gelişimi ivme kazanmış ve gerek antibakteriyel ajanların etkisi ile gerekse hijyen ve temiz su kaynakları gibi başka etkenlerin katkısı ile bu savaş insanoğlunun lehine dönmüştür (1). Bununla birlikte penisilinin kullanıma girdiği 1940’lı yıllardan itibaren bakteriyel direnç de gündeme gelmiştir. Antimikrobiyal ajanların kullanımı arttıkça dirençte artmış, bu durum yeni ilaçların keşfini zorunlu hale getirmiştir. Keşfedilen her yeni ilaca da hızla direnç gelişimi sorunun giderek büyümesine neden olmuştur (1, 2). Bu yazıda bakte-

rilerde direnç gelişim mekanizmaları incelenecek ve sık rastlanan bazı mikroorganizmaların direnç durumları gözden geçirilecektir.

Direnç gelişiminin önemi

Normal dozda antimikrobiyal ajan verilmesine rağmen mikroorganizmanın ölmemesi ya da üremesinin baskılanmaması durumuna antibiyotiklere direnç gelişimi, bu bakteriyel de dirençli bakteri denir. Bakteriyel direncin günlük yaşamda sorun olmasının birçok nedeni vardır. Öncelikle, dirençli bakteriler arasında yer alan stafilokoklar, enterokoklar, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas türleri hastanelerde yaygın enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (3-5). Bakteriyel direnç tedavi başarısızlıklarına da neden olmaktadır. Bu durum özellikle kritik yoğun bakım hastalarında daha pahalı antibiyotik kullanımlarını gerektirmekte, hastanede yatış süresinin uzaması, morbidite ve mortalitede artış ile so-

nuçlanabilmektedir. Ampirik tedavi başarısızlıkları özellikle dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *K.pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., koagülaz-negatif stafilokok ve enterokok gibi bakterilerin etken olduğu kan akımı enfeksiyonlarında mortalite artışına neden olmaktadır (6).

Dirençli bakterilerin yaygınlaşması hastanede olduğu gibi toplumda da enfeksiyon kontrol önlemlerinde sorunlara yol açmaktadır. Klinik önemi olan metisilin-dirençli *S.aureus* (MRSA) ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* gibi bakterilere toplum kökenli enfeksiyonlarda da sık rastlanmaya başlanmıştır (4,7) Son olarak direnç gelişimi ekonomik açıdan bakıldığında hastane maliyetlerini de arttırmaktadır (8).

Antibiyotik direnci aslında evrimin ve bakteri genetiğinin doğal bir ifadesidir (9). Çeşitli etkenler kalıtsal bakteri potansiyelinin artmasına ve yayılmasına katkıda bulunur. Bu etkenler arasında en önemlileri antibiyotik tüketiminde artış, uygunsuz antibiyotik kullanımı, gıda endüstrisinde ve diğer alanlarda yaygın ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitelerinin artma ve immün sistemi bozulmuş hastaların sayısındaki artışlardır (1).

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların nasıl direnç geliştirdiklerini anlamak için öncelikle bu ajanların bakteriye nasıl etki ettiklerini anlamak gerekmektedir. Antibiyotiklerin 4 etki mekanizması vardır: 1) bakteri hücre duvarı sentezini önleme, 2) protein sentezini baskılama, 3) nükleik asit sentezine etki, 4) bakterinin metabolik yollarının baskılanması. Tablo 1’de bu mekanizmalar ve antibiyotik grupları izlenmektedir.

Antibiyotiklere direnç gelişim mekanizmaları

Bakterilerin antibiyotiklere olan direnci ikiye ayrılır: doğal direnç ve kazanılmış direnç. Doğal direnç bakterilerin kromozomal direncidir. Örneğin gram-negatif bakteriler hücre yapılarından dolayı vankomisine doğal dirençlidirler. Benzer şekilde zorunlu anaeroblar aminoglikozidlere, mikoplazma beta-laktam antibiyotiklere genetik olarak dirençlidir (9).

Tablo 1. Antibakteriyel ajanların etki mekanizmaları (1)
<ul style="list-style-type: none"> Hücre duvarı sentezini önleme <ul style="list-style-type: none"> Beta-laktamlar: penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar Glikopeptitler: vankomisin, teikoplanin Protein sentezinin baskılanması <ul style="list-style-type: none"> 50S ribozomal alt ünitesine bağlanma: Makrolitler, kloramfenikol, klindamisin, Quinupristin-dalfopristin, linezolid 30S ribozomal alt ünitesine bağlanma: aminoglikozitler, tetrasiklinler Bakteriyel izölösil-tRNA sentetaza bağlanma: mupirosin Nükleik asit sentezine etki <ul style="list-style-type: none"> DNA sentezi baskılanması: fluorokinolonlar RNA sentezi baskılanması: rifampin Metabolik yolların baskılanması: sülfonamidler, folik asit analogları Bakteriyel membran yapılarının bozulması: polimiksinler, daptomisin

Kazanılmış direnç ise antibiyotik yokluğunda görülmeyen bir direnç türüdür. Bu tür direnç farklı mekanizmalar ile antibiyotik baskısı altında gelişmektedir. En sık rastlanan mekanizma nokta mutasyonları sonucu nükleotidlerde oluşan değişimlerdir. Bu değişiklikler “mikroevolüsyoner değişimler” olarak adlandırılır. Mutasyonlar bakteri yüzeyindeki antibiyotiklerin hedef bağlanma yerindeki değişiklikler ya da enzimatik sübstat değişikliği ile sonuçlanmaktadır. Nokta mutasyonları örneğin, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların gelişiminden sorumludur (10,11).

Direnç gelişiminde bir diğer mekanizma ise “makroevolüsyoner değişimler” olarak adlandırılan ve bakterinin geniş DNA segmentlerindeki genomik düzenlemelerdir. Bu düzenlemeler bakteriyel kromozom ya da plasmidin bir bölgesindeki geniş DNA bölümlerin bir diğer bölgesine inversiyon, duplikasyon, insersiyon, delesyon ya da transpozisyonu şeklinde olmaktadır. Bakteriyel genomdaki bu düzenlemeler integron, transpozon ve insersiyon sekansları olarak adlandırılan özel genetik elemanlar aracılığı ile gerçekleşir (12).

Üçüncü genetik değişim mekanizması ise bakterinin yabancı DNA’yı plasmidler, bakteriyofajlar, çıplak DNA parçaları ya da diğer bakteriden transpoze genetik eleman olarak (örneğin vertikal geçiş) almasıdır. Dış ortamdan alınan yabancı DNA mikroorganizmanın genetik değişkenliğine ve antimikrobiyal ajan baskısı altında seçilmesine neden olmaktadır (10). Bu duruma örnek olarak plasmid-aracılı karbapenemaz üreten *K.pneumoniae*, vankomisin-dirençli *S.aureus*, enterobakterlerde iletilebilen kinolon direnci gelişimi gösterilebilir (13-15).

Tablo 2. Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması (beta-laktamazların işlevsel sınıflaması) (20)

Grup*	Enzim Tipi	Örnekler
1 (C)	Sefalosporinazlar (Klavulanat ile baskılanmayan)	<i>Enterobacter cloacae</i>
2a (A)	Penisilinazlar (Klavulanat ile baskılanan)	Stafilokok, enterokok
2b (A)	Geniş spektrumlu β -laktamazlar	TEM-1, TEM-2, SHV-1 (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i>)
2be (A)	Genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar	TEM-3/28, SHV-2/6 (<i>Klebsiella oxytoca</i>)
2br (A)	İnhibitör dirençli TEM (IRT)	TEM-30/36, TRC-1
2c (A)	Karbeseilinazlar	PSE-1, CARB-3
2d (D veya A)	Kloksasilinazlar	OXA-1, PSE-2
2e (A)	Sefalosporinazlar (klavulanat ile baskılanan)	<i>P.vulgaris</i>
2f (A)	Metallo β -laktamazlar olmayan karbapenemazlar	IMI-1, Sme-1
3 (B)	Metallo β -laktamaz karbapenemazlar	L1 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)
4 (A)	Penisilinazlar (klavulanat ile baskılanmayan)	<i>Burkholderia cepacia</i>

*Parantez içindeki harfler Ambler sınıflandırmasına göre beta-laktamazın yer aldığı grubu göstermektedir

Normal şartlarda da mikroorganizma ortamında her zaman birkaç adet kendiliğinden direnç geni taşıyan bakteri bulunabilir. Dirençli bakteriler ile duyarlı bakteriler arasında direnç geni transferi olabilir. Bu ortama antibiyotik eklendiğinde duyarlı bakteriler ölürken, antibiyotiğe dirençli az sayıdaki bakteri yaşar ve çoğalır. Antibiyotik kullanımı devam ederse dirençli suşların sayısı artar. Antibiyotik yokluğunda ise bir iki kuşak sonra kendiliğinden duyarlı bakteriler tekrar ortaya çıkar ve bir süre sonra koloni tekrar o antibiyotiğe duyarlı hale gelir (9).

Antibiyotik direnç genleri edinildikten sonra bu genler bakteriler arasında transformasyon, trasdüksiyon, konjügasyon ya da transpozisyon aracılığı ile nakledilebilir. Konjügasyonda bakteriler birbirlerine kısa DNA parçacıklarını geçirirler. Bu olay, değişik bakteri türleri arasında olabilir. Transformasyonda ise bakteri dış ortamdan çıplak DNA almaktadır. Trandüksiyonda ise bakteri, bakteriyofaj tarafından enfekte edilir ve direnç genini kazanır. Transpozisyonunda ise transpozonlar denilen gen kasetleri taşıyan DNA bölgelerinin plasmid ya da bakteriyofajlar aracılığı ile başka bir bakteriye iletimi söz konusudur (12,13).

Kendiliğinden mutasyonlar ya da genetik alışveriş sonucu gelişen antibiyotik direncinde başlıca 4 mekanizma söz konusudur: 1) Enzimatik inaktivasyon: Antibakteriyel ajanı inaktive eden enzimin etkisinin değiştirilmesi (stafilokoklarda eritromisin direnci veya beta-laktamazlar); 2) Geçirgenliğin değişmesi: Dış membran protein kanallarının yapısında değişiklik sonucu antibiyotiklerin hücreye girişinin önlenmesi (E.coli'de OmpF değişikliği); 3) Hedef değişikliği: Antibakteriyel ajanın hücrede bağlandığı hedef proteinin yapısının değişmesi (pnömokoklarda penisilin-bağlayıcı protein 2b değişikliği sonucu gelişen penisilin direnci); 4) Aktif "efflux" (atım pompaları): İlacın hücre içine girmesinden sonra aktif atılımını sağlayan pompa sistemleri (Kinolon direnci) (16).

Enzimatik inaktivasyon: Bu mekanizma β -laktam antibiyotikler, aminoglikozidler, kloramfenikol ve makrolidlerde önemlidir. Beta-laktamazlar en önemli enzim grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca aminoglikozidleri modifiye eden enzimler (asetilizasyon, adenilizasyon fosforilizasyon), kloramfenikol asetil transferaz ve makrolitleri inaktive eden esterazlar da bu mekanizma ile gelişen dirençten sorumludur.

Beta-laktamazlar: Beta-laktam grubu antibiyotikler penisilin keşfinden 60 yıl geçmesine rağmen günümüzde de pek çok hastalığın tedavisinde ilk seçenek olmaya devam eden en önemli antibiyotik gruplarını oluşturmaktadır. Bu grupta penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktam (aztreonam) yer almaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç yukarıda anlatılan 4 yol ile de gelişmektedir. Ancak bu yollar arasında en önemlisi beta-laktamaz üretimidir (16).

Penisilin geliştirilmesinden sonraki yıllarda öncelikle ilk beta-laktamaz olan penisilnaz sentezleyen stafilokoklar tüm dünyaya yayılmıştır. 1960'lı yıllardan sonra ise sefalosporinlerin keşfi ile gram-negatif basillerde bulunan beta-laktamazlar yayılarak önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir.

Önceleri sadece gram-negatifler ile sınırlı kalan bu enzimler beta-laktam sınıflarının gelişmesi ve kullanımının daha da yaygınlaşması sonucu daha fazla organizmada ve daha fazla çeşitte görülür hale gelmiştir (17). Beta-laktamazlar kromozomal ya da plazmid kontrolünde sentezlenirler. Plazmidler kromozom dışı genetik elemanlar olup direncin yayılmasında çok önemlidirler. Gram-negatif bakterilerde direnç genleri plazmidler aracılığı ile konjügasyonla yayılmaktadır (16,17). Gram-pozitif bakterilerde beta-laktamazlar ekzoenzim olarak hücre dışına salgılanırken, gram-negatif bakterilerde enzim periplazmik boşlukta bulunur. Bu nedenle gram-negatif bakterilerde az miktarda enzim bile antibiyotiklerin etkisiz hale getirilmesi için yeterli olmaktadır (18).

Bugüne dek bilinen 600 üzerinde farklı beta-laktamaz enzimi bulunmaktadır. Bu enzimlerin bazı özellikleri göz önüne alınarak çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Ambler (19), beta-laktamazları aminoasit ve nükleotid dizilerine göre moleküler olarak, Bush (20) ise biyokimyasal (süstrat profili) özelliklerine göre fenotipik olarak sınıflandırmışlardır. Tablo 2'de en çok kullanılan Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması görülmektedir.

Bu sınıflamaya göre Grup 1 (Ambler C) beta-laktamazlar baskılayıcılarına dirençlidir ve kromozomal genler tarafından kodlanır. Salmonella dışındaki tüm gram-negatif bakterilerde bulunurlar. Bu enzimlerin sentezi bakteri beta-laktam antibiyotikle karşılaştığında çok arttığından "indüklenebilen beta-laktamazlar" olarak da adlandırılırlar. E.coli suşlarında giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Sefalosporinlerden sefepim grup 1 enzimlere diğer sefalosporinlerden biraz daha dayanıklıdır. Tedavide sefepim ya da karbapenem kullanımı önerilmektedir (21).

Grup 2 (Ambler A) beta-laktamazlar ise plazmid tarafından taşınan genler tarafından kodlanmaktadır. Grup 2a, klavulanik asit ile baskılanan penisilnazları içerir ve penisilinleri sefalosporinlere göre daha hızlı hidrolize etmektedirler. Stafilokoklar, Bacillus cereus, Citrobacter, Eikenella ve Fusobacterium enzimleri bu grupta yer almaktadır (22). Grup 2b'de "Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar" (GSBL) yer almaktadır. Bu enzimler sefalosporinlere ve aztreonama direnç oluşturan ve genetik şifresi plazmidler üzerinde taşınan enzimlerdir. GSBL-pozitif bakteriler bu özelliklerini kolayca diğer bakterilere de naklederler. Bu enzimleri taşıyan bakteri türleri tüm dünyada giderek artmaktadır (18,23). Çoğunlukla bu enzimler TEM ve SHV'den köken almaktadır. Ülkemizde ilk kez 1992'de saptanmış olmakla birlikte son yıllarda başta K. pneumoniae olmak üzere birçok gram-negatif bakteride bulunduğu bildirilmektedir (24). GSBL enfeksiyonlarında karbapenem kullanımı önerilmektedir.

Grup 3 (Ambler B) beta-laktamazlar karbapenemleri inaktive eden metallo beta-laktamazlardır. Aktiviteleri için çinko iyonlarına gereksinimleri olup, baskılayıcılarından etkilenmezler. Bu grup enzimler Stenotrophomonas maltophilia, Bacteroides fragilis ve P.aeruginosa'da bulunmaktadır (22).

Grup 4 beta-laktamazlar ise klavulanat ile baskılanmayan penisilinazları içermektedir. Diğer gruplara girmeyen ve henüz tam yapı analizleri yapılmamış enzimlerdir (23).

Geçirgenliğin değişmesi: Başlangıçta sadece gram-pozitif bakterilere özgü olduğu sanılan bu direnç mekanizmasının son yıllarda gram-negatiflerde de olduğu saptanmıştır. Bakterinin dış membranında bulunan ve antibiyotiklerin (özellikle penisilin grubu) hücre içine girmesini sağlayan porin proteinlerinin yapılarının mutasyonlar sonucu değişmesi ya da kaybı sonucu direnç gelişmektedir. Özellikle beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminden sorumludur. Tedavi sırasında aminoglikozidlere ve karbapenemlere de bu mekanizma ile direnç gelişimi bildirilmektedir (9). *P.aeruginosa*'da karbapenem kullanımı sırasında bu şekilde direnç gelişimi %25 civarındadır (25).

Antibiyotik hedefinde değişiklik: Antibiyotiğin bakteride hedefi olan yapılarda gelişen mutasyonlar sonucu oluşan direnç türüdür. Makrolidler, linkozamidler ve streptograminlere direnç gelişiminde antibiyotiklerin hedefi olan ribozomal yapılarda değişim olmaktadır. Kısaca MLS direnci olarak adlandırılan bu direnç *S.aureus*, *Streptococcus sanguis*, *B.fragilis* gibi bakterilerde gelişmektedir (9). Benzer şekilde ribozomal değişiklikler tetrasiklin, aminoglikozid, ketolid ve oksazolidinonlarda da bildirilmektedir.

Hücre duvarı sentezini baskılayan glikopeptidlere direnç gelişiminde de peptidoglikan prekürsörlerinin yapılarındaki değişiklik önemlidir. Özellikle entrokoklarda glikopeptid direnci bu şekilde gelişmektedir ve genin diğer gram-pozitif bakterilere taşınmasında transdüksiyon mekanizması etkilidir (26).

Hedef enzimlerde değişiklik şeklinde gelişebilen direnç türü beta-laktam antibiyotiklerde görülmektedir. Sitoplazma membranında yer alan penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) yapısındaki değişiklikler başta *S.pneumoniae* olmak üzere gram-pozitif bakterilerde görülen bir direnç türüdür. PBP'lerin yapısındaki değişiklikler *S.aureus* ve *E.faecium*'da indüklenebilen türde olup beta-laktam antibiyotik kullanımı sırasında uyarılabilmektedir (1,9). Yine benzer şekilde *S.aureus*'daki metisilin direncinden PBP2a'yı kodlayan mecA geni sorumludur. Kinolon direnci ise DNA giraz geninde meydana gelen mutasyon sonucu gelişmektedir. *Sulfonamidlere* direnç gelişiminden sorumlu genler bakterinin folik asit sentezinde görev alan ve antibiyotiğin etki ettiği dihidropteorat sentetaz, trimetoprim direncinde ise dihidrofolat redüktaz enzimlerinin yapılarının değişmesine neden olmaktadır (9).

Etkin efflux (Atım pompaları): Gram-negatif bakterilerdeki tetrasiklin, bazı gram-pozitif bakterilerde gelişen makrolid ve streptogramin, *P.aeruginosa*'da beta-laktam ve stafilokoklarda gelişen kinolon direncinden etkin atım pompaları sorumludur. Bu sistemler benzemeyen birçok moleküllü fark eder ve dışarı atar. Bakterilerde bu tür pompalar yaygın olarak bulunmaktadır. Örneğin *E. coli*'de 250'den fazla pompa geni vardır (1,9).

Sonuç olarak, günümüzde hastane enfeksiyonlarında ve toplum kökenli enfeksiyonlarda antibakteriyel direnç giderek artmaktadır. Penisiline dirençli pnömokoklar, metisiline dirençli *S.aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, GSBL-pozitif Enterobacteriaceae grubu bakteriler ve çoklu ilaç direnci gösteren gram-negatif çomaklar tedavide sorun yaratan mikroorganizmalar olarak önem kazanmaktadır. Ancak bu durumun daha da kötüye gideceği sanılmaktadır. Gelecekte tümüyle dirençli gram-negatif çomaklar, vankomisine dirençli *S.aureus* gibi daha da sorunlu organizmalar ile karşılaşacağımız yadsınamaz bir gerçektir. Antibiyotik direncinin yayılmasının önlenmesinde uygun antibiyotik kullanımı ve rehberlere uyumun yanı sıra yeni antibiyotik sınıflarının da geliştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006; 119: 3-10. [PDF]
2. Krause RM. The origin of plagues: old and new. Science 1992; 257: 1073-8. [PDF]
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32: 470-85. [PDF]
4. Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? Emerg Infect Dis 2001; 7: 178-82. [Full Text] / [PDF]
5. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a 3-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-44. [Abstract] / [PDF]
6. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-55. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, et al. Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 735-43. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. McGowan JE, Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 286-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 279-95.
10. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997; 24: 19-45. [Abstract]
11. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. N Eng J Med 1996; 335: 1445-53. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Lupski JR. Molecular mechanisms for transposition of drug-resistance genes and other movable genetic elements. Rev Infect Dis 1987; 9: 357-68. [PDF]
13. Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, and Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, NY. Antimicrob Chemother 2007; 60: 78-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Chang S, Sievert DM, Hageman JE, et al. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the VanA resistance gene. N Eng J Med 2003; 348: 1342-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Galimand M, Guiyole A, Gerbaud G, et al. Multidrug resistance in Yersinia pestis mediated by a transferable plasmid. N Eng J Med 1997; 337: 677-80. [Full Text] / [PDF]

16. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1420-33. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
17. Medeiros AA. Cooperative evolution of mechanisms of beta-lactam resistance. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 3-5. [[Abstract](#)]
18. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
19. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Eng J Med* 2005; 352: 380-91. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
20. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
21. Jones R, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Weidemann B. Inducible beta-lactamase mediated resistance to third generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 7-20. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
22. Thompson KS, Moland ES. Version 2000: The new beta-lactamases of gram-negative bacteria at the dawn of the millennium. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1225-35. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
23. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 3-10. [[Abstract](#)]
24. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın E, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum β -lactamases at a Turkish university hospital. *J Hosp Infect* 1992; 22: 163-78. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
25. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-82. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
26. Dutka-Malen S, LeClercq R, Coutant V, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptides resistance determinants in gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1875-9. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]