

SEFALOSPORİNLER

I. TARİHÇE, YAPI, ETKİ MEKANİZMASI, GRUPLANDIRMA VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Kurtuluş TÖRECI

Cephalosporins: I. History, structure, mode of action, classification and mechanisms of resistance

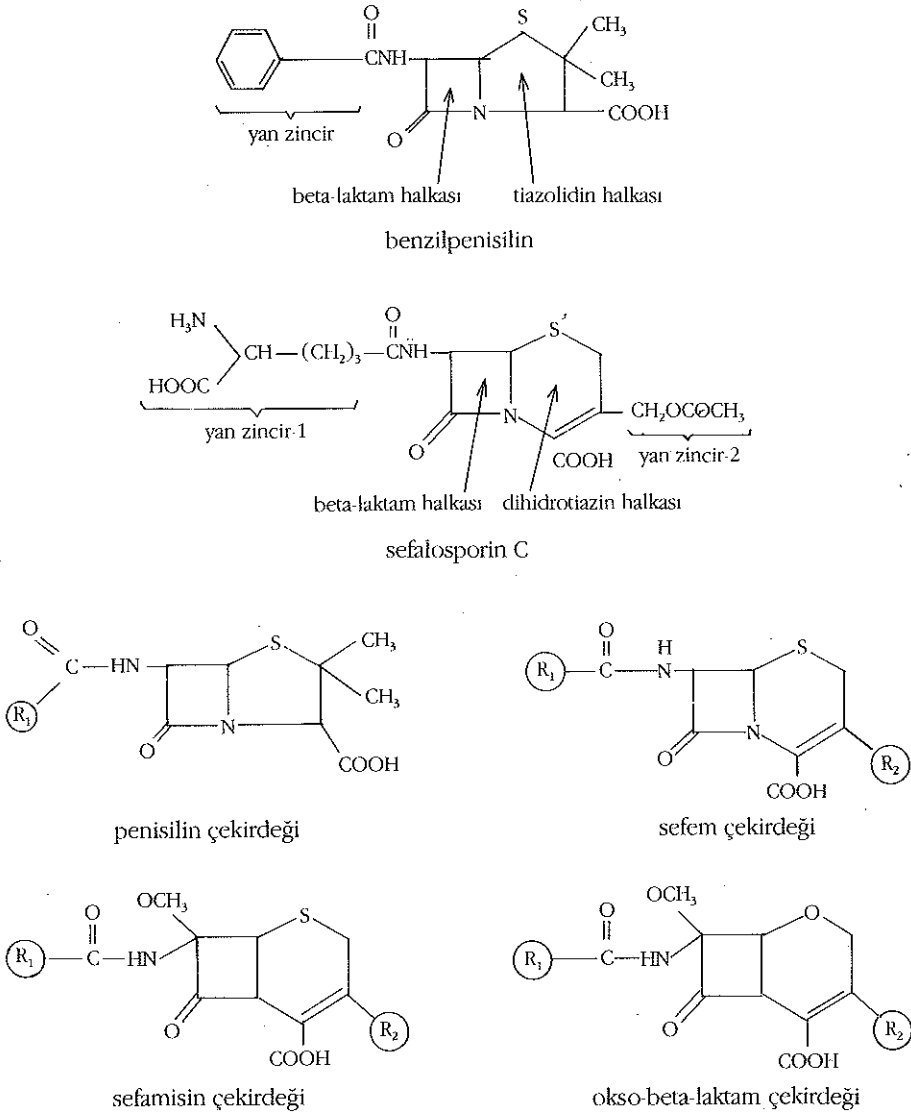
TARİHÇE

Sefalosporinler hem yapı , hem aktivite yönünden penisilinlerle büyük yakınlığı olan antibiyotiklerdir. Penisilinler gibi bir beta-laktam halkası içerirler ve etkilerini bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterirler.

Sefalosporinlerin keşfinin de penisilininkine benzeyen bir hikayesi vardır. Sardunya'da Cagliari Üniversitesinden Giuseppe Brotzu penisilin gibi doğal bir antibiyotik bulmak için 1945-1948 arasında lağım florasını incelemiş ve birçok bakteri cinsini, bu arada penisilinün etkisiz olduğu *Salmonella typhi* yi de inhibe eden bir *Cephalosporium* suşu izole etmiştir (*C. acremonium*). Brotzu bu suş ve kültür filtratları ile in vitro ve in vivo bazı çalışmalar yapmış fakat etkili maddeyi elde edip saflaştıramamış, kültürü Oxford'a göndermiştir. Oxford'da 1949'da Brotzu'nun *Cephalosporium* kültürünün iki antibiyotik sentez ettiği anlaşılmış ve bunlar sefalosporin (Cephalosporin) P ve sefalosporin N olarak adlandırılmıştır. Sefalosporin P Gram pozitif bakterilere, sefalosporin N ise Gram negatif bakterilere etkili bulunmuştur. Sefalosporin adının ilk defa kendileri için kullanılmış olmasına rağmen, bu iki madde (terimi bugün kullandığımız anlamda) sefalosporin değildirler. Nitekim 1952'de sefalosporin N'nin yeni tip bir penisilin olduğu anlaşılmış ve penisilin N olarak adlandırılmıştır. Sefalosporin P'nin de fusidik aside benzer steroid yapıda bir madde olduğu anlaşılmıştır. Bu *Cephalosporium* kültürünün, ham ekstratlarında, antibakteriyel test yöntemleri ile farkedilemeyecek kadar az miktarda bulunan, ancak saflaştırılmış penisilin N preparatlarında tesbit edilebilen bir üçüncü antibakteriyel madde olan "sefalosporin C" yi de sentez ettiği bu maddenin farklı antibakteriyel spektrumu nedeniyle 1955'de farkedilmiştir. Hakiki anlamda ilk sefalosporin olan sefalosporin C'nin penisiline dirençli suşlara da etkin olmasının önemi 1957'de farkedilmiş ve 1959'da yapısı ortaya konmuştur. 1960'da sefalosporin C'nin çekirdeğini oluşturan 7-amino-sefalosporanik asit ("cephem" sefem çekirdeği) sentez edilebilmiş ve bunu yeni sefalosporin türevlerinin sentezi izlemiştir (1, 11). Nitekim sefalosporin C hiçbir zaman yaygın bir kullanım alanı bulmamış, sefalotin ise çok yaygın kullanılan ilk sefalosporin türevidir.

SEFALOSPORİNLERİN YAPISI

Sefalosporinlerde de, penisilinlerdeki gibi, iki halka sisteminden oluşan bir çekirdek vardır (Şekil 1). Beta-laktam halkası yanında, penisilinlerdeki 5 üyeli tiazolidin halkası yerine, sefalosporinlerde 6 üyeli bir dihidrotiazin halkası bulunur. Benzilpenisilin'den 6. pozisyondaki açıl grubunun ayrılması ile elde edilen 6-amino-penisilanik asitten ibaret penisilin çekirdeğine farklı kökler eklenerek yarı sentetik penisilinlerin elde edilmesi şeklinde, sefalosporin C'den 7. pozisyondaki yan dal uzaklaştırılarak elde edilen 7-amino-sefalosporanik asitten ibaret sefam çekirdeğine de farklı yan dallar eklenerek yarı sentetik sefalosporinler elde edilmiştir. Sefalosporin yan çekirdeğinde dihidrotiazin halkasında fazladan bulunan karbon atomu 3. pozisyonda da yeni yan dalların ilavesi ile daha değişik ve çok sayıda sefalosporinler elde edilmesine olanak sağlamıştır (2).



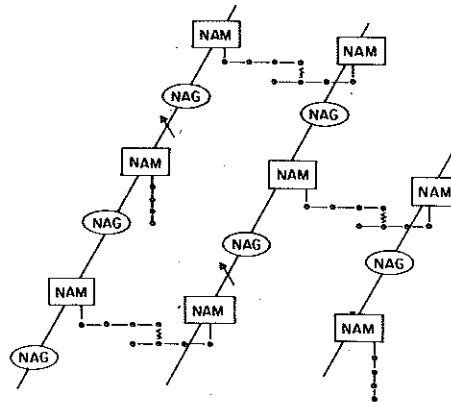
Şekil 1. Sefalosporinlerin yapısı ve penisilinlere benzerliği

Sefalosporin çekirdeğinde 7. karbon atomuna eklenen yan dallar daha çok beta-laktamazlara stabiliteyi etkiler. Buraya eklenen açıl yan dalında yapılan diğer değişiklikler antibakteriyel aktivite ve farmakolojik özelliklerde değişmelere neden olur. 3. karbon atomuna bağlı yan dalda yapılan değişiklikler ise antibakteriyel aktiviteden çok farmakolojik özellikleri etkiler (10). İkinci jenerasyon sefalosporinler arasında sayılan sefoksitin aslında bir sefamisin (cephamycin) dir ve *Cephalosporium*'dan değil, bir *Streptomyces* türünden (*S.lactamdurans*) elde edilmiştir. En bilinen sefamisin olan sefoksitin, sefalosporin çekirdeğinde 7. pozisyonda alfa-metoksil grubu içerir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinlerden moksolaktam da dihidrotiazin halkasında 1. pozisyonda S yerine O içeren bir sefamisindir ve okso-beta-laktam antibiyotik olarak da adlandırılır. Sefamisinler (ve okso-beta-laktam antibiyotik) farmakolojik ve antibakteriyel özellikleri, hatta kimyasal yapılarının esası aynı olduğu için sefalosporinler arasında ele alınırlar (Şekil 1).

SEFALOSPORİNLERİN ETKİ MEKANİZMASI

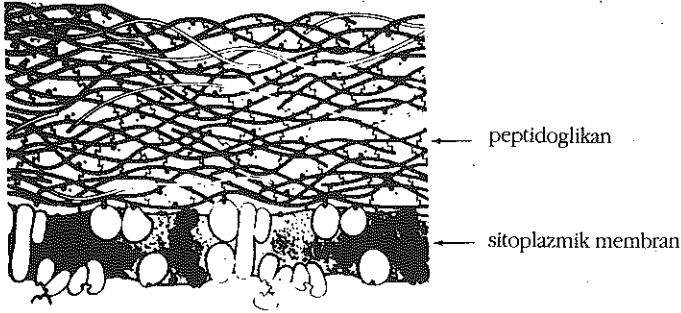
Antimikrobiale tedavinin temelinde, kullanılan maddenin mikroorganizmaya ve konağa farklı toksisite göstermesi yatar. Mikoplazmalar dışında bütün bakterilerin hücre duvarlarında mükopeptit veya mürein dediğimiz peptidoglikan molekülleri bulunur. Dolayısıyla peptidoglikan sentezini inhibe ederek etki gösteren antibiyotikler, memeli hücrelerinde peptidoglikan bulunmadığından, bakteriler üzerine spesifik bir toksisite gösterirler (2, 9).

Bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan zincirleri ardarda yer alan N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAM) ünitlerinden oluşur. NAM ünitlerinde dört peptit içeren tetrapeptit takıları bulunur (Şekil 2). Bir peptidoglikan zincirindeki tetrapeptitle diğer zincirdeki tet-

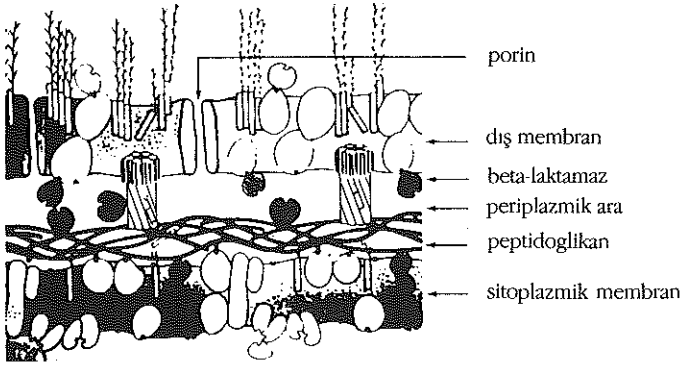


Şekil 2. Bakteri hücre duvarında peptidoglikan tabakanın oluşumu

rapeptit arasında çapraz peptit bağları oluşması peptidoglikanın kafes şeklinde bir örgü oluşturmasını sağlar. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabakası daha kalın (30 nm) ve rijittir, ayrıca taikoik asit de içerir; Gram negatif bakterilerde ise daha ince (2-3 nm) ve esnektir (Şekil 3 ve 4). Gram negatif bakterilerde çapraz peptit bağları daha azdır ve peptidoglikan tabakanın dışında bazı antibiyotikler için geçirgen olmayan lipopolisakkarit ve lipoprotein içeren tabakalar bulunur.



Şekil 3. Gram pozitif bakteri hücre duvarı (8).



Şekil 4. Gram negatif bakteri hücre duvarı (8).

Bakterilerde peptidoglikan sentezi sitoplazma, sitoplazma zarı ve hücre duvarında yer alan uzun bir biyokimyasal reaksiyonlar zinciri sonucudur. Basitrasin, fosfomisin, sikloserin, vankomisin gibi bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen diğer antibiyotik maddeler bu biyokimyasal reaksiyonlar zincirini sitoplazma veya sitoplazma zarında yer alan değişik devrelerinde durdururlar. Beta-laktam antibiyotiklerin etkisi ise peptidoglikan sentezinin sitoplazma zarı dışında yer alan çapraz peptit bağları oluşma safhasında görülür. Bu çapraz peptit bağlarının oluşumu üç enzim sistemini gerektirir:

- çapraz-bağ reaksiyonunu katalize eden peptidoglikan transpeptidaz aktivitesi;
- peptidoglikanın pentapeptit yan zincirinden terminal D-alanin kökünü hidrolize eden D-alanin karboksipeptidaz aktivitesi;
- peptitler arasındaki çapraz bağları hidrolize eden endopeptidaz aktivitesi.

Beta-laktam antibiyotikler arasında bu üç enzim aktivitesinin herhangi birini inhibe eden çeşitli antibiyotikler bulunur.

Beta-laktam antibiyotiklerin bakteri hücrelerinde bulunduğu çeşitli proteinler vardır. Bunlara penisilin bağlayan proteinler (PBP) denir ve *E.coli*'de en az 10 PBP varlığı gösterilmiştir (9). Bu proteinlerin bazıları peptidoglikan molekülünde çapraz peptit bağlarının oluşmasını sağlayan yukarıda

belirtilen enzimlerdir (transpeptidazlar, karboksipeptidazlar, endopeptidazlar). Bir beta-laktam antibiyotik bir veya birden fazla PBP'ye bağlanabilir ve bir bakteri türündeki belirli PBP'lere afinitesi o antibiyotiğin etki derecesini belirler. Ayrıca bu afinite farkına bağlı olarak belli antibiyotikler belli bakterilerde lizis, filaman oluşumu veya globüler hücre oluşumu gibi farklı morfolojik değişiklikler meydana getirirler.

Beta-laktam antibiyotiklerin bakteri hücresinde lizis oluşturmada bakterinin peptidoglikanı hidrolize eden enzimlerinin de rolü vardır. Bakteri hücresinin büyümesi, bir taraftan yeni peptidoglikan molekülleri oluşurken, bunların hücre duvarına eklenmesi için, bir taraftan da mevcut çapraz peptit bağlarının hidrolize edilerek açılmasını gerektirir. Mevcut hücre duvarındaki peptidoglikan moleküllerindeki çapraz peptit bağlarının hidrolize olması ve yeni peptidoglikan moleküllerinin katılarak yeni çapraz peptit bağlarının oluşması, üreyen bir bakteride büyük bir denge içinde yürür.

Bakterideki hidrolazların etkisi ile peptidoglikan molekülünde çapraz peptit bağlarının hidrolize olması, fakat ortamdaki beta-laktam antibiyotiklerin ilgili enzimlere bağlanması sonucu yeni peptit bağlarının oluşmaması, gelişen hücrede, hücre duvarının örgüsünü kaybetmesine ve lizise yol açar. Yani sefalosporinlerin ve genel olarak beta-laktam antibiyotiklerin bakteri hücresini eritmesi bakterinin otolitik enzimlerine bağlıdır. Bir besin maddesinin noksanlaştırılması veya bakteriyostatik maddelerin mevcudiyeti ile bakteri hücresinin üremesi durdurulursa, beta-laktam antibiyotikler mevcut çapraz bağları parçalamadığından lizis etkileri görülmez (9, 10).

Sefalosporinlerin (ve penisilinlerin) Gram pozitif bakterilere etkisinde gözlenen ilginç bir olay yüksek konsantrasyondaki ilacın, MIC konsantrasyonun hemen üstündeki konsantrasyonlara göre, daha az bakterisit etki göstermesidir (2). Eagle fenomeni denilen bu olayın nedeni bilinmemektedir. Çok yüksek konsantrasyonlarda süratle sağlanan bakteriyostatik etkili bir reaksiyonun bakterisit etki gösterecek reaksiyonlardan bakteriyi korunması olasıdır.

SEFALOSPORİNLERİN GRUPLANDIRILMASI

1960 yılında sefam çekirdeği sentez edildikten sonra 3. ve 7. pozisyonlardaki yan dalların değiştirilmesi ile uygulamada kullanılabilen çok sayıda sefalosporin elde edilmiş, bunların değişik şekilde gruplandırılmaları yapılmıştır. Williams (11)'in gruplandırması 1.tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Williams (11)'a göre sefalosporinlerin gruplandırılması.

Grup I-	Ağız Yolundan kullanılabilenler: Cephalexin, Cephhradine, Cefadroxil, Cefaclor
Grup II-	Başlıca Gram pozitif bakterilere etkili olanlar: Cephaloridine, Cefazolin, Cephalothin, Cefacetrile
Grup III-	Enterobacteriaceae grubu: Cefamandole, Cefuroxime, Cefotaxime
Grup IV-	Pseudomonas grubu: Ceftazidime, Cefsulodin, Cefoperazone, Ceftriaxone
Grup V-	Sefamisinler ve okso-beta-laktam antibiyotik Cefoxitin, Cefotetan, Moxalactam

Bu gruplandırmada Grup II-V'deki sefalosporinler kas veya damar içi kullanılabilirler. Bütün sefalosporinler geniş spektrumlu antibiyotikler olmakla birlikte ilk iki gruptakilerin Gram pozitif koklar için etkileri daha belirgindir. Grup III'deki sefalosporinler *Enterobacteriaceae* ailesindeki Gram negatif çomaklara ve *Haemophilus influenzae*'ye ilk iki gruptaki sefalosporinlere göre daha düşük konsantrasyonlarda etkili olurlar. Grup IV'de *Pseudomonas aeruginosa*'ya da kabul edilebilir etkisi olan sefalosporinler bulunur. Yalnız *P.aeruginosa*'ya etkili olan sefsulodin dışındakilerin etki spektrumu Grup III'deki sefalosporinlerin etki spektrumunu da içerir. Grup V'deki moksolaktam, anaerob bakterilere (*Bacteroides*) diğerlerinden daha etkilidir.

Sefalosporinlerin daha yaygın kullanılan 1., 2. ve 3. jenerasyon sefalosporinler olarak gruplandırılması 2.tabloda gösterilmiştir (7).

Tablo 2. Sefalosporinlerin 1., 2. ve 3. jenerasyon olarak gruplandırılması.

1.jenerasyon	2.jenerasyon	3.jenerasyon
Cephalothin	Cefoxitin	Cefotaxime
Cephapirin	Cefamandole	Ceftriaxone
Cephaloridine	Cefuroxime	Ceftizoxime
Cephalexin	Cefotiam	Cefmenoxime
Cephhradine	Cefmetazole	Ceftazidime
Cefaclor	Cefonicid	Cefoperazone
Cefadroxil	Ceforanide	Moxalactam
Cefazolin	Cefotetan	(Latamoxef)
Cefacetrile		Cefpiramide
Ceftazole		Cefsulodin
		Cefpirome

Bu gruplandırma etki spektrumundaki genişlemeye göre yapılmıştır. 2. jenerasyondaki sefalosporinler *Enterobacteriaceae* ailesindeki Gram negatif çomaklara 1. jenerasyondakilerden daha düşük konsantrasyonlarda etkili olurlar. 3. jenerasyondaki sefalosporinler ise *P.aeruginosa* veya anaerob Gram negatif çomakları da spektrumları içine alırlar. Ancak bir yöndeki spektrum genişlemesi diğer yönden bir kayıpla beraber olabilir. Örneğin Gram negatif çomaklara daha etkili olan 2. ve 3. jenerasyon sefalosporinler

Gram pozitif koklara genellikle 1.jenerasyondaki sefalosporinler kadar etkili değildir. 3. jenerasyondaki sefalosporinlerden sefsulodin *Enterobacteriaceae* üzerine etkili değildir (3, 7).

Halen ülkemizde bulunan sefalosporin preparatları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ülkemizde bulunan sefalosporin preparatları.

1.jenerasyon

Cefazolin	: Cefamezin, Kefzol, Maksiporin, Sefazol
Cephalexin	: Maksipor
Cephalothin	: Keflin
Cephadrine	: Afradin, Sefril

3.jenerasyon

Cefoperazone	: Cefobid
Cefotaxime	: Claforan
Ceftizoxime	: Cefizox
Ceftriaxone	: Rocephin

SEFALOSPORİNLERE DİRENÇ

Bir antibakteriyel ilaca bazı bakteri cinslerinin tüm suşları dirençlidir ve o bakteri ile oluşan bir infeksiyonun o antibakteriyel madde ile tedavisi esasen düşünülmez. Örneğin benzilpenisilinin, tüberküloz tedavisinde kullanılması düşünülmez; 1. ve 2. jenerasyon sefalosporinler *P.aeruginosa*'ya etkisizdir ve bu ilaçlarla vücut sıvılarında bu bakteriye inhibitör olabilecek konsantrasyonlara erişilemez. Bu türlü dirence "intrinsik direnç" denebilir (4). Bazı araştırmacılar bir bakteri cins veya türünün bütün suşları dirençli olduğunda, bunları bazı suşları duyarlı olan cins veya türlerde görülen dirençli suşlardan veya duyarlı bir suşun direnç kazanmasından ayırmak için, duyarlı "insensitive" olarak adlandırmayı tercih ederler (6).

Sefalosporinlere, etkili oldukları bakteri türlerinde direnç:

- 1- İlacın hedefi olan PBP moleküllerine erişmek için peptidoglikan tabakayı geçmesinin engellenmesi,
- 2- Bakterideki PBP'lerin ilaca afinitesinin azalması,
- 3- Bakterinin ilacı tahrip eden enzimler (beta-laktamazlar) oluşturması ile ortaya çıkar (11).

Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabakası hücre duvarının yüzeyinde olduğundan Gram pozitif bakteriler için sefalosporinlerin hedefe erişmesinde önemli bir engel bulunmaz (Şekil 3). Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan örgüsü molekül ağırlığı 100,000 dalton kadar olan moleküllere geçirendir. Molekül ağırlıkları 300-700 dalton arasında değişen beta-laktam antibiyotikler kolayca bu tabakadan difüze olur (8). Bu nedenle sefalosporinlerin Gram pozitif bakterilere etkisinde bu antibiyotiklerin PBP'lere bağlanma afinitesi ve bakterinin oluşturduğu beta-laktamazlara direnci rol oynar. Gram negatif bakteri hücre duvarında ise peptidoglikan tabakası üzerinde lipoprotein, iki tabakalı lipit ve en dışta da lipopolisakkarit tabakaları vardır (Şekil 4). Ortamdaki moleküller bu dış

tabakadaki porin denilen kanallardan geçerek periplazmik mesafeye ve peptidoglikan tabakaya ve onun altındaki sitoplazma zarının dış yüzünde bulunan PBP'lere erişirler. Gram negatif bakterilerin hücre duvarının dış tabakasının geçirgenliği sefalosporin türevine ve bakteriye göre değişir. Bu geçişin sürati, ilacın periplazmik mesafedeki penisilinazlarla tahrip olmadan peptidoglikan tabakaya ulaşması yönünden önemlidir. Özellikle *Serratia* ve *Pseudomonas* cinslerinde porinlerin yapısı ve dolayısıyla dış tabakasının ilaca geçirgenliği değişmiş mutantların üçüncü jenerasyon sefalosporinlere dirençli olabildikleri ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere de çapraz direnç gösterdikleri bildirilmiştir (12).

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotikler PBP'e bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu proteinlerin antibiyotiğe afinitesinin değişmesi bakteride direnç artışına neden olur. Bakterilerde peptidoglikan sentezinde rol alan çeşitli PBP'ler vardır ve çeşitli sefalosporinlerin bunlara afinitesi farklıdır. Örneğin *E. coli*, *P. mirabilis* ve *P. aeruginosa*'da sefalosporinler daha çok PBP-1 ve PBP-3'e bağlanır, fakat 7. pozisyonda metoksil grubu içerenler (sefamisinler) PBP-5 ve PBP-6'ya da yüksek afinite gösterirler(8). Bu proteinlerinde değişiklik olan mutant bakteriler ilacın etkisine belli bir oranda direnç gösterirler. Bir mutasyon bir PBP'nin yapısında ve ilaca afinitesinde değişiklik oluşturduğu, ilaç ise etkisini birden fazla PBP'e bağlanarak gösterdiği için bu mutantta oluşan direnç genellikle yüksek seviyede değildir. Normal bir tedavide birçok PBP'de değişiklik oluşturarak yüksek düzeyde direnç sağlayacak birden çok mutasyona uğramış bakterilerin seçimi ise pek olası değildir. Özellikle Gram pozitif bakterilerde ve anaerob bakterilerde türün belli bir sefalosporine duyarlı veya dirençli oluşunda PBP'lerin ilaca afinitesinin önemi büyüktür.

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin (ayrıca *Mycobacterium* ve *Nocardia* türlerinin) birçoğunda bulunan beta-laktamaz enzimleri, beta-laktam antibiyotiklerin (penisilinlerin ve sefalosporinlerin) beta-laktam halkasını hidrolize ederek onları etkisiz maddelere dönüştürebilirler. Bakterilerin oluşturduğu beta-laktamaz enzimi genetik olarak bakteri kromozomu veya bir plazmit tarafından kodlanabilir.

Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazlar ekzoenzimlerdir. Beta-laktam antibiyotikleri peptidoglikan tabakasına difüze olmadan ortamda hidrolize ederler. Gram negatif bakterilerin oluşturdukları beta-laktamazlar ise periplazmik mesafede yer alır ve etki gösterirler. Bakteri kromozomu tarafından kodlanan (genetik şifresi bakteri kromozomunda bulunan) beta-laktamazlar penisilinleri hidrolize eden penisilinaz, sefalosporinleri hidrolize eden sefalosporinaz ya da her iki grup beta-laktam antibiyotiği hidrolize eden geniş spektrumlu beta-laktamaz enzimleridir. Bunlar genellikle konstitütif enzimlerdir ve ortamda beta-laktam antibiyotik bulunmadığında da sentez edilirler. Ancak bazı *Enterobacteriaceae* cinslerinde (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*) ve *Pseudomonas* cinsinde indüklenebilen sefalosporinazlar bulunur. Bunlar bakteri tarafından ortamda sefalosporin bulunduğunda sentez edilmeye başlarlar (8). Bu indüklenebilen sefalosporinazlar birçok birinci ve ikinci jenerasyon sefalosporini hidrolize edebilirler ve bakteriyi çok yüksek kansantras-yondaki ilaca dirençli kılabirler. Son bulgular Gram negatif bakterilerde

kromozom tarafından kodlanan beta-laktamazların çok fazla miktarda sentez edildiğinde, ilacı hidrolize ederek değil fakat bloke ederek, üçüncü jenerasyon sefalosporinlere de direnç sağlayabileceğini göstermiştir (12). Fazla miktarda sentez edilen enzim ilaçla birleşir, onu hidrolize etmediği halde PBP'e ulaşmasını ve peptidoglikan sentezini durdurmasını engeller ve bakteri yeterli konsantrasyonda ilaç bulunduğu halde üremesine devam eder.

Plazmit (R faktörleri) tarafından kodlanan beta-laktamazlar, özellikle Gram negatif bakterilerde geniş spektrumludurlar. *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakterilerde bugüne kadar plazmit tarafından kodlanan bir düzineden fazla beta-laktamaz tesbit edilmiştir (TEM-1, TEM-2, TEM-3, OXA-2, OXA-3, SHV, SHV-1, HMS-1, PSE-1, PSE-2, PSE-3, PSE-4) (5, 8). *Enterobacteriaceae* suşlarındaki beta-laktamazların % 75'ini oluşturan TEM-1 en sık rastlanan beta-laktamazdır ve *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* gibi *Enterobacteriaceae* dışındaki bakterilerde de bulunur. PSE olarak adlandırılan 4 beta-laktamaz *P. aeruginosa* suşlarından elde edilmiştir ve bugün, numara sırasına göre, CARB-2, OXA-4, CARB-3, CARB-1 olarak adlandırılmaktadır.

Plazmit kontrolündeki Gram negatif bakteri beta-laktamazları birçok birinci ve bazı ikinci jenerasyon sefalosporinleri inaktive ederler. İkinci jenerasyon sefalosporinlerin bazıları ve üçüncü jenerasyon sefalosporinler bu beta-laktamazlarla hidrolize edilmezler. Ancak sefotaksim ve sefoperazon gibi bazılarının çeşitli beta-laktamazlara direnci tam değildir ve bu direnç farkı duyarlı bakteri türlerinde daha fazla dirençli suş oranına rastlanmasına yol açar (3).

KAYNAKLAR

- 1- Greenwood D : Historical introduction, "D Greenwood (ed) : *Antimicrobial Chemotherapy*" kitabında s.1, Baillière Tindall, London (1983).
- 2- Greenwood D : Inhibitors of bacterial cell wall synthesis, "D Greenwood (ed) : *Antimicrobial Chemotherapy*" kitabında s.13, Baillière Tindall, London (1983).
- 3- Hewitt W : The third generation cephalosporins, "J S Remington, M N Swartz (eds) : *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 4" kitabında s.403, McGraw-Hill Book Co, New York (1984).
- 4- Klein RS : The cephalosporins, "S C Edberg, S A Berger (eds) : *Antibiotics and Infection*" kitabında s.29, Churchill Livingstone, New York (1983).
- 5- Laden S K, Hamilton C W, Romankiewicz J A, Acar J F : Overview of antimicrobial agent resistance, "J F Acar (ed) : *Beta-lactamase Inhibition : Pharmacology, Antimicrobial Activity, and Pharmacokinetics*" kitabında s.7, Advanced Therapeutics Communication Inc, New Jersey (1985).
- 6- Lewis MJ : The problem of resistance, "D Greenwood (ed) : *Antimicrobial Chemotherapy*" kitabında s.111, Baillière Tindall, London (1983).
- 7- Neu H C : Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints, *Clin Orthop* 190: 50 (1984).
- 8- Neu H C : Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity, *Am J Med* 79 (Suppl 2A) : 2 (1985).

9. Wilkins J, Fareau G E, Patzakis J: The mechanisms of action for beta-lactam antibiotics and inhibitors of bacterial protein synthesis, *Clin Orthop* 190: 23 (1984).
10. Willett H P : Antibacterial agents, "W K Joklik, H P Willett, D B Amos (eds): *Zinnser Microbiology*, 18.baskı" kitabında s.191, Appleton-Century-Crofts, Norwalk (1984).
- 11- Williams J D : Antimicrobial substances used in the treatment of infections, "G Wilson, H M Dick (eds) : *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity, Vol. I: General Microbiology and Immunity*, 7. baskı" kitabında s.97, Edward Arnold, London (1983).
- 12- Williamson R : Experience with beta-lactamase inhibitors: Overview of antimicrobial agent resistance, "J F Acar (ed) : *Beta-lactamase Inhibition: Pharmacology, Antimicrobial Activity, and Pharmacokinetics*" kitabında s.40, Advanced Therapeutics Communication Inc, New Jersey (1985).

